

## **Kurzfassung**

### ***Hintergrund***

In randomisierten kontrollierten Studien zur Prüfung onkologischer Arzneimittel haben Patientinnen und Patienten als Besonderheit des Studiendesigns nicht selten die Möglichkeit, von einem Behandlungsarm in einen anderen zu wechseln. Dieser Vorgang wird als Cross-over oder Treatment Switching bezeichnet. Treatment Switching bedeutet hier einen bedarfsgesteuerten Wechsel von Patientinnen und Patienten von einer Behandlung zu einer anderen. Ein solcher Wechsel kann aus mehreren Gründen erfolgen, etwa weil Patientinnen und Patienten einer Kontrollgruppe bei frühzeitigem Nachweis der Wirksamkeit einer Prüfintervention ein Behandlungsvorteil nicht vorenthalten werden soll. Im Rahmen dieser Untersuchung wird der Begriff auf den Wechsel von einer Kontrollintervention oder Placebo zur Prüfintervention begrenzt.

Für alle beobachteten Endpunkte einer Studie führt das Treatment Switching zu einer Verzerrung des Behandlungseffektes. Wie groß die Differenz zwischen dem beobachteten und dem wahren Behandlungseffekt ist, kann dann in der Regel nicht bestimmt werden, da keine Patientenpopulation ohne Treatment Switching beobachtet wurde. In der Literatur wird eine Reihe von Methoden zu Überlebenszeitanalysen vorgeschlagen. Jeder dieser Methoden liegen jedoch bestimmte Annahmen zugrunde, von deren Richtigkeit die Aussagekraft der Analysen abhängt.

### ***Fragestellung***

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung gliedert sich in folgende 2 Teilziele:

- Teilziel 1: Zusammenfassung und Bewertung der statistischen Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching und der zugrundeliegenden Annahmen,
- Teilziel 2: Bewertung, inwiefern solche Methoden in Studien der pharmazeutischen Unternehmer in bisher abgeschlossenen Dossierbewertungen angewendet wurden, und, falls ja, die Überprüfung, ob die zugrundeliegenden Annahmen dargelegt wurden und sofern möglich Berücksichtigung fanden.

### ***Methoden***

*Teilziel 1: Zusammenfassung und Bewertung der statistischen Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching und der zugrunde liegenden Annahmen in onkologischen Studien*

In diesem Projekt wurden in einem 1. Schritt die zugrunde liegenden Voraussetzungen der in der Literatur beschriebenen statistischen Methoden vollständig anhand der Originalpublikationen zusammengefasst. Es wurde überprüft, inwieweit und mit welchen Informationen die Voraussetzungen überprüfbar sind. Es wurde am Beispiel des Endpunktes Gesamtüberleben zusammengeführt, inwieweit Verletzungen der Voraussetzungen zu systematischen Verzerrungen führen. Hieraus wurde abgeleitet, wie die Anwendung der

verschiedenen statistischen Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching in der Nutzenbewertung bzgl. der Ergebnissicherheit beurteilt werden kann.

### *Teilziel 2: Überprüfung der Umsetzung der Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching anhand von Beispielen*

Dieses Teilziel erfasste die Umsetzung der in Teilziel 1 beschriebenen Methoden in aktuellen onkologischen klinischen Studien. Insbesondere sollte beschrieben werden, welche Methoden in der Praxis angewendet wurden und inwieweit die zugrunde liegenden Annahmen dieser Methoden berücksichtigt wurden. Die möglichen Auswirkungen auf die Aussagesicherheit der in die Bewertung eingeschlossenen Studien wurden diskutiert.

Zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung wurden auf Basis der bis März 2014 abgeschlossenen Aufträge zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu onkologischen Arzneimitteln diejenigen Studien identifiziert, die der pharmazeutische Unternehmer (pU) oder das IQWiG in die Bewertung eingeschlossen hat. Aus diesen wurden diejenigen Studien ausgewählt, in denen ein Treatment Switching (im Sinne eines Wechsels von der Kontrollintervention zur Prüflintervention) möglich war. Diese Studien bildeten die Stichprobe für die Datenerhebung. Die extrahierten Daten wurden mithilfe deskriptiver statistischer Verfahren ausgewertet. Zudem erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

### **Ergebnisse**

#### *Teilziel 1: Zusammenfassung und Bewertung der zugrunde liegenden Annahmen der Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching in onkologischen Studien*

Für die Adjustierung von Effektschätzern bei Treatment Switching stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Sie können in naive und komplexe Methoden unterteilt werden.

Naive Methoden umfassen die Intention-to-treat (ITT)-Analyse, den Ausschluss der Behandlungswechsler, die Zensierung zum Zeitpunkt des Wechsels und die Überlebenszeitanalyse mit zeitabhängigen Variablen.

Komplexe Methoden umfassen u. a. die Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting (IPCW)-Methode und die Rank-preserving-structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode.

Zusammenfassend lässt sich aus der vorliegenden Literatur schließen, dass es aktuell keine validierte statistische Methode gibt, die mit ausreichender Sicherheit die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben in Studien mit einem Therapiewechsel ermöglicht. Alle vorliegenden Methoden sind anfällig für Verzerrungen, deren Richtung und Ausmaß in der Regel nicht ohne zusätzliche Analysen einzuschätzen sind. Andererseits ist es für die Ableitung eines (Zusatz-)Nutzens notwendig, dass ein beobachteter Effekt mit ausreichender Sicherheit nur auf eine einzige Einflussgröße, d. h. auf die interessierende Therapie, zurückzuführen ist.

Aufgrund der beschriebenen Aspekte sollten die Ergebnisse der ITT-Analyse immer dargestellt werden. Weitere Ergebnisse aus Analysen, die den Behandlungswechsel explizit berücksichtigen, können ergänzend dargestellt werden. Allerdings sind für eine Bewertung dieser Analysen zusätzliche Informationen notwendig, die über die im CONSORT-Statement geforderten Angaben hinausgehen. Die notwendigen Informationen müssen ggf. zusätzlich für interessierende Subgruppen ausreichend beschrieben werden. Die Ergebnissicherheit und das Ausmaß des Behandlungseffektes werden in der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse bewertet.

### *Teilziel 2: Überprüfung der Umsetzung der Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching anhand von Beispielen*

Seit der Einführung der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln wurden am IQWiG bis Februar 2014 64 Dossierbewertungen durchgeführt, davon 21 zu onkologischen Fragestellungen. Von den entsprechenden pUs wurden darin insgesamt 20 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zu direkten oder indirekten Vergleichen eingeschlossen. Bei 11 dieser Studien wurde den Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe unter bestimmten Voraussetzungen ein Wechsel von der Kontroll- zur Prüftherapie ermöglicht.

Allen Studien ist gemein, dass die pUs bezüglich eines Behandlungswechsels grundsätzlich nur Überlegungen zum Endpunkt Gesamtüberleben anstellen, obwohl mitunter weitere Endpunkte davon betroffen sind. In 63 % der Studien erfolgte die durch den Behandlungswechsel notwendige Entblindung nicht zu einem präspezifizierten Zeitpunkt, sondern aufgrund der signifikant positiven Studienergebnisse.

Sofern besondere Methoden wie IPCW oder RPSFT für die Berücksichtigung von Treatment Switching zum Einsatz kamen, waren diese in allen Studien a priori geplant oder es fehlen entsprechende Angaben dazu. Welche Annahmen im jeweiligen Fall zu treffen sind und ob diese erfüllt sind, wird in keinem der vorgelegten Dossiers diskutiert. Damit ist die Validität der dadurch gewonnenen Ergebnisse fraglich. Es zeigt sich somit, dass die hier betrachteten Dossiers, in denen diese Methoden zur Anwendung kamen, bezogen auf das Treatment Switching methodisch unvollständig sind. Diese komplexen Methoden wurden allerdings in nur 3 Studien (27 %) a priori geplant und angewendet. In anderen Studien wurden zusätzlich zur ITT-Analyse beispielsweise Behandlungswechsler zensiert (2 Studien [18 %]) oder von der Auswertung ausgeschlossen (1 Studie [9 %]), oder es wurden nach der Entblindung keine weiteren Analysen zum Gesamtüberleben mehr durchgeführt bzw. es wurden nur Datenschnitte dargestellt, die noch nicht vom Treatment Switching betroffen waren (4 Studien [36 %]).

Charakteristisch für alle Bewertungen ist, dass ein Zusatznutzen nur dann abgeleitet werden konnte, wenn Auswertungen vorlagen, für die ein Behandlungswechsel zur Prüfintervention nicht berücksichtigt werden musste oder als nicht entscheidend für die Aussagekraft angesehen wurde.

***Fazit***

Die Anwendung statistischer Verfahren zur Berücksichtigung von Treatment Switching birgt teils selbst das Risiko einer verzerrten Auswertung oder ist an die Berücksichtigung von Annahmen zur Wirksamkeit des Arzneimittels gebunden, die in der Praxis nicht überprüfbar sind. Aktuelle Beispiele klinischer Studien zeigen, dass komplexe Studiendesigns mit einem Behandlungswechsel angewendet werden, in denen kein statistisches Verfahren mehr eine unverzerrte Auswertung der Studiendaten gewährleistet. Derzeit existiert keine statistische Methodik, die die Analyse patientenrelevanter Endpunkte unter dem Einfluss von Treatment Switching mit ausreichender Sicherheit ermöglicht.