

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan

Auftrag: A10-03 Version: 1.0

Stand: 29.11.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.07.2010

Interne Auftragsnummer:

A10-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Im Mediapark 8 (KölnTurm) 50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0 Fax: +49 80)221 – 35685-1 E-Mail: berichte@iqwig.de Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

			S	eite		
A	bkü	rzung	sverzeichnis	iv		
1	D	okum	entation der Anhörung	1		
2						
	2.1	Dar	rstellung der endokrinen Therapie im Kapitel "Hintergrund"	2		
	2.2	Bet	rachtung unterschiedlicher Krankheitsstadien	2		
	2.3	Pop	oulation	2		
	2.4	Prü	if- und Vergleichsintervention	3		
	2.5	Ziel	lgrößen	3		
	2	.5.1	Bedeutung der Endpunkte in verschiedenen Krankheitsstadien	3		
	2	.5.2	Krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und symptomatische Tumorprogression	4		
		2.5.2	.1 Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben	4		
		2.5.2	2.2 Operationalisierung und direkte Patientenrelevanz der Endpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS) und symptomatische Tumorprogression	5		
		2.5.2				
	2	.5.3	Berücksichtigung des Erkrankungsalters	7		
	2		Stellenwert der sequenziellen endokrinen Therapie			
	2.6	Lite	eraturverzeichnis	8		
3	O	ffenle	gung potenzieller Interessenkonflikte	. 10		
	3.1	Pot	enzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, titutionen und Firmen			
	3.2		enzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der senschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	. 11		
4 T			entation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, ung und Protokoll			
	4.1	Teil	lnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	. 14		
	4.2		te der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen örterung teilgenommen hat			
	4.3	Tag	gesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	. 15		
	4.4	Pro	tokoll der wissenschaftlichen Erörterung	. 15		
	1	<i>1</i> 1	Regriißung und Finleitung	15		

Anhang: I	Ookumentation der Stellungnahmen	39
4.4.7	Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes	37
4.4.6	Tagesordnungspunkt 5: Endpunkt Gesamtüberleben	31
4.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Berücksichtigung der Erkrankungsstadien bei der Bewertung der Endpunkte	31
4.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Endpunkte progressionsfreies und erkrankungsfreies Überleben	20
4.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Berücksichtigung des Erkrankungsalters bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben	16
4.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Darstellung der Behandlungssituation beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom im Hintergrund	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
DFS	Krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PPS	Überleben nach Krankheitsprogression (post-progression-survival)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 10.04.2012 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 29.03.2012 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.05.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.06.2012 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Darstellung der endokrinen Therapie im Kapitel "Hintergrund"

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die endokrine Therapie im Kapitel "Hintergrund" des Berichtsplans lediglich als Therapie in der adjuvanten Situation, nicht aber in der fortgeschrittenen Therapiesituation beschrieben werde.

Der Einwand ist berechtigt, deshalb wurde die endokrine Therapie als Behandlungsoption für den Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium im Berichtsplan ergänzend beschrieben.

2.2 Betrachtung unterschiedlicher Krankheitsstadien

Zwei Stellungnehmende baten um Präzisierung, inwieweit die unterschiedlichen Krankheitsstadien (frühe und fortgeschrittene Therapiesituation) in der Bewertung berücksichtigt werden.

Die Therapieziele und Prognosen der Patientinnen sind in den verschiedenen Krankheitssituationen unterschiedlich. Im Kapitel "Hintergrund" des vorliegenden Berichtsplans wird daher erläutert, dass in der Nutzenbewertung eine Unterscheidung der Stadieneinteilung in frühen und fortgeschrittenen (oder metastasierten) Brustkrebs vorgenommen wird. Um diese Absicht deutlicher hervorzuheben, wurde der Text zusätzlich in den Kapiteln "Ziele der Untersuchung" und "Methoden" angepasst.

2.3 Population

Ein Stellungnehmender bezieht sich auf die Aussage im Berichtsplan (Abschnitt 4.1.1 "Population"), dass die Anwendung von Exemestan und Letrozol bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium nach einer Vorbehandlung mit Tamoxifen nicht den Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors voraussetze. Der Stellungnehmende merkt dazu an, dass auch für diese Patientengruppe der Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Primärtumors bzw. einer Metastase vorliegen müsse.

Die im Berichtsplan vorliegenden Angaben zur Population bilden den Zulassungsstatus der Aromatasehemmer in Deutschland ab. Für Anastrozol ist der Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors gemäß den Angaben in der Fachinformation eine Zulassungsvoraussetzung. Eine entsprechende Anforderung findet sich in den Fachinformationen für Exemestan und Letrozol nicht. Für beide Medikamente verweisen die Fachinformationen zwar darauf, dass die Wirksamkeit bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptorstatus nicht belegt sei, die Anwendung sei jedoch – anders als bei Anastrozol – nicht an den vorherigen Nachweis eines positiven Hormonrezeptors gebunden. Um diesen

Sachverhalt deutlicher hervorzuheben, wurde der Text des Berichtsplans in Abschnitt 4.1.1 "Population" angepasst.

2.4 Prüf- und Vergleichsintervention

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass die Zulassung der Aromatasehemmer sowohl als Erst- als auch als Zweitlinienmedikation bei der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms oder in späteren Therapieschritten zu beachten sei. Zudem seien auch für die Vergleichsinterventionen die jeweiligen Zulassungsvoraussetzungen der einzelnen Medikamente zu unterscheiden.

Die Nutzenbewertung und somit die Empfehlung des Instituts an den G-BA bezieht sich in der Regel auf den Gebrauch der Arzneimittel innerhalb der in Deutschland gültigen Dies gilt sowohl für die Anwendung der Prüf-Vergleichsinterventionen. Dementsprechend ist im Berichtsplan definiert, dass die Anwendung der Prüf- sowie der Vergleichsintervention in den Studien im Rahmen des für gültigen Zulassungsstatus erfolgen muss. Dies schließt zulassungsgemäße Anwendung der Wirkstoffe in der Erst- und Zweitlinientherapie ein. Für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln, ist gemäß den Methoden 4.0 des Instituts jeweils zu prüfen, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden. Ist dies für solche Studien hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden [1].

Eine Anpassung des Berichtsplans ist nicht notwendig.

2.5 Zielgrößen

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Zielgrößen. Die verschiedenen Argumente der Stellungnehmenden zu den einzelnen Zielgrößen werden nachfolgend diskutiert.

2.5.1 Bedeutung der Endpunkte in verschiedenen Krankheitsstadien

Zwei Stellungnehmende merkten an, dass bei der Betrachtung der im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte die verschiedenen Krankheitsstadien (adjuvante Situation bei frühem Brustkrebs oder palliative Situation bei fortgeschrittenem Brustkrebs) unterschieden werden müssten. Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie krankheitsfreies Überleben patientenrelevante Endpunkte für die adjuvante Situation seien, während die symptomatische Tumorprogression überwiegend ein patientenrelevanter Endpunkt für das Stadium der Metastasierung sei. Aus Sicht eines weiteren Stellungnehmenden bezieht sich das

krankheitsfreie Überleben auf das frühe Mammakarzinom und das progressionsfreie Überleben auf das fortgeschrittene Mammakarzinom.

Die im Berichtsplan definierten Endpunkte sind – unabhängig vom Stadium – patientenrelevant. Es ist jedoch richtig, dass je nach Krankheitsstadium die Bedeutung für die Patientin unterschiedlich sein kann; daher wurde dieser Aspekt im Berichtsplan ergänzt.

2.5.2 Krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und symptomatische Tumorprogression

2.5.2.1 Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben

Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts PFS merkt die Firma AstraZeneca an, dass in einigen Studien habe gezeigt werden können, dass sich das PFS in einen Überlebensvorteil übersetzen kann. Der Stellungnehmende verweist dabei auf das Review Saad 2010 [2].

Die von dem Stellungnehmenden genannte Studie Saad 2010 verfolgt nicht das Ziel, den Zusammenhang zwischen PFS und Gesamtüberleben zu untersuchen. Vielmehr untersucht die Studie die Häufigkeit der Wahl des Gesamtüberlebens oder anderer tumorbasierter Parameter wie bspw. PFS oder PPS (post-progression survival) als primäre oder sekundäre Endpunkte in Studien mit Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Als ein Teilergebnis stellen die Autoren fest, dass ein Nutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens in den Studien häufiger beobachtet wird, in denen auch hinsichtlich des PFS ein Vorteil beobachtet wurde. Es ist unbenommen, dass in Studien eine gleichzeitige Verbesserung des Gesamtüberlebens und des PFS beobachtet werden kann. Dies kann jedoch nicht dazu führen, die Verbesserung des PFS mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (im Sinne eines validen Surrogats) gleichzusetzen. Auch die Autoren der Publikation Saad 2010 weisen darauf hin, dass überzeugende Daten für die Anerkennung des PFS als valides Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben fehlen [2]. Das Institut hat in seinem Bericht A10-05 die "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" beurteilt. Ein Ziel des Berichts war, Studien zur Validierung von Parametern des Tumoransprechens (wie bspw. PFS und DFS) als Surrogate für das Gesamtüberleben beim Brustkrebs zu bewerten. Die Untersuchung ergab, dass derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen, die einen Nachweis erbringen, dass das PFS oder DFS validierte Surrogate für das Gesamtüberleben beim Brustkrebs darstellen. Weitere Belege wurden von den Stellungnehmenden - auch im Rahmen der mündlichen Erörterung - nicht vorgebracht.

Eine Änderung des Berichtsplans hat sich aus der Stellungnahme nicht ergeben.

2.5.2.2 Operationalisierung und direkte Patientenrelevanz der Endpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS) und symptomatische Tumorprogression

Von den Stellungnehmenden wurde darum gebeten, im Berichtsplan die Kriterien darzulegen, anhand derer die Patientenrelevanz der Endpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS), progressionsfreies Überleben (PFS) und symptomatische Tumorprogression überprüft werden solle. In diesem Zusammenhang weist ein Stellungnehmender (Firma AstraZeneca) darauf hin, dass der Endpunkt symptomatische Tumorprogression bislang in keiner zulassungsrelevanten Studie untersucht worden sei. Darüber hinaus führt er an, dass das DFS und PFS per se als patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden könnten. Für das DFS ergebe sich die Patientenrelevanz daraus, dass sich dieser Endpunkt auf die Therapie im frühen Krankheitsstadium beziehe. Die Stellungnehmenden verweisen dabei auf die Studien ATAC, BIG-1-98 und IES [3-5]. Zudem sei die Freiheit von einer Brustkrebserkrankung an sich patientenrelevant. Für das PFS zeige sich die Patientenrelevanz darin, dass eine längere Zeit ohne Fortschreiten der Tumorerkrankung für die Patientinnen bedeute, eine Zeit geringerer körperlicher und psychischer Belastung zu erleben als im Progress. Darüber hinaus verweist die Firma Pfizer auf eine Patientenleitlinie Albert [6] für den fortgeschrittenen Brustkrebs, die bei vorhandenen Metastasen die Kontrolle des Tumorwachstums und die Verhinderung bzw. Verzögerung einer Progression als Therapieziele nenne.

Ein Endpunkt wird gemäß den Methoden 4.0 des Instituts [1] als patientenrelevant eingestuft, wenn dieser abbildet, wie ein Patient fühlt, wie dieser seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt. Anhand dieser Kriterien wird überprüft, ob ein in den relevanten Studien erhobener Endpunkt direkt patientenrelevant ist. Inwieweit die Endpunkte DFS und PFS patientenrelevant sind, hängt somit unmittelbar von der Operationalisierung dieser Endpunkte ab.

Das Argument des Stellungnehmenden, dass eine längere Zeit ohne Fortschreiten der Tumorerkrankung für die Patientinnen eine Zeit geringerer körperlicher und psychischer Belastung bedeute als im Progress, ist nachvollziehbar. Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zur körperlichen und psychischen Belastung treffen zu können, müsste jedoch vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise sind nicht bekannt und wurden auch von den Stellungnehmenden nicht vorgelegt. Davon unbenommen sind beide Parameter Dimensionen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt definiert ist.

Zum Endpunkt symptomatische Tumorprogression wurde in den Stellungnahmen vorgebracht, dass dieser in Zulassungsstudien nicht erhoben worden sei. Dies stellt jedoch kein Kriterium dar, um die Patientenrelevanz dieses Endpunkts zu beurteilen. So sieht bspw. die FDA in ihrer Leitlinie die Zeit bis zur Progression von Symptomen auch als ein direktes

Maß für den klinischen Nutzen und somit als relevanten Endpunkt für Zulassungsstudien an [7].

Insgesamt ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans aus den Stellungnahmen.

2.5.2.3 DFS und PFS im Zulassungsverfahren

Die Stellungnehmenden der Firma Pfizer führen an, dass die EMA in ihrer Leitlinie von 2006 sowie dem Überarbeitungsentwurf von 2011 neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die Endpunkte PFS und DFS für den Nachweis des Nutzens [8,9] akzeptiere. Gemäß der EMA-Leitlinie von 2006 [9] solle der Endpunkt PFS dann herangezogen werden, wenn zu erwarten sei, dass weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das Gesamtüberleben die Feststellung von relevanten Effekten auf das Gesamtüberleben entscheidend behindern könnten. Studien mit dem Endpunkt Gesamtüberleben seien nicht immer durchführbar und sollten gemäß der EMA-Leitlinie [9] herangezogen werden, wenn keine Evidenz zu verfügbaren nachfolgenden Therapielinien vorliege oder die Zeit zwischen Progression und Tod wahrscheinlich kurz sei.

Es ist richtig, dass die EMA in Erwägung zieht, dass die Endpunkte PFS und DFS neben dem Gesamtüberleben einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben können [8]. Allerdings akzeptiert die EMA die beiden Endpunkte nicht uneingeschränkt. So sollte die Wahl des primären Endpunktes nach Einschätzung der EMA u. a. von der zu erwartenden Toxizität des onkologischen Arzneimittels im Vergleich zur alternativen Therapie abhängig gemacht werden (Risiko-Nutzen-Verhältnis). Das heißt, bei einem hohen Risikopotenzial (also einer potenziell hohen Belastung für den Patienten durch das Arzneimittel) sieht die EMA das PFS / DFS als nicht ausreichend für eine abschließende Entscheidung an und fordert das Gesamtüberleben als primären Endpunkt. Diese Einschätzung der EMA ist unabhängig davon, ob das Ziel der Behandlung kurativ, eine langzeitige Kontrolle der Krankheit oder die palliative Situation ist. Sowohl die EMA als auch die FDA betonen – ungeachtet der Möglichkeit, das PFS und DFS in Zulassungsstudien als Endpunkte zu definieren –, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [7,9].

Es ist richtig, dass die Erhebung und Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben in einer Studie bspw. aufgrund nachfolgender Therapien oder aufgrund eines langen Zeitraums zwischen Progression und Tod methodische Schwierigkeiten aufwerfen kann. Dies sollte jedoch nicht als Begründung dafür dienen, den Endpunkt Gesamtüberleben in Studien nicht zu erheben bzw. die Aussagen zum Nutzen stattdessen auf Endpunkte zu stützen, deren Patientenrelevanz je nach Operationalisierung nicht hinreichend sicher gegeben ist. Nach Pignatti sollte bspw. der Zeitpunkt definiert werden, zu dem ein Therapiewechsel möglich ist, und darauf geachtet werden, dass ausreichende Daten für einen adäquat gepowerten Vergleich vorhanden sind [10]. Auch die Durchführung einer Meta-Analyse, wie sie im Rahmen dieser systematischen Übersicht geplant ist, ein methodischer Ansatz, um dem Problem einer geringeren statistischen Power in einer Einzelstudie zu begegnen.

Zusammenfassend ist der Endpunkt Gesamtüberleben unabhängig von methodischen Aspekten des Studiendesigns als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Für die Endpunkte PFS und DFS ergibt sich die Patientenrelevanz nur bei einer entsprechenden Operationalisierung. Die methodischen Schwierigkeiten, die sich bei der Erhebung bzw. Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben können, sollten nicht dazu führen, dass dieser Endpunkt in Studien nicht erhoben wird bzw. Nutzenaussagen auf anderen, ggf. nicht gesichert patientenrelevanten Endpunkten gestützt werden. Eine Änderung des Berichtsplans hat sich durch die Stellungnahmen nicht ergeben.

2.5.3 Berücksichtigung des Erkrankungsalters

Zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben merkte ein Stellungnehmender an, dass das Erkrankungsalter bei der Bewertung dieses Endpunktes insbesondere bei Studien zum frühen Brustkrebs zu beachten sei.

Um potenzielle Effektunterschiede der Aromatasehemmer zwischen Patientensubgruppen unterschiedlichen Alters aufzudecken, wurde im vorläufigen Berichtsplan das Kriterium Alter als möglicher Effektmodifikator aufgeführt. Über die Untersuchung des Kriteriums Alter als Effektmodifikator hinaus wurden in der mündlichen Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan von den Stellungnehmenden keine weiteren Analysen als notwendig erachtet.

2.5.4 Stellenwert der sequenziellen endokrinen Therapie

Ein Stellungnehmender merkt an, dass es bei der Bewertung der Aromatasehemmer nicht allein um ein "besser" oder "schlechter" gegenüber der alternativen Therapieoption gehen könne, da sich die Gesamtprognose der Patientinnen aufgrund der erweiterten Therapiemöglichkeiten insgesamt verbessert habe. Vielmehr müsse der Stellenwert der sequenziellen endokrinen Therapie bei der Bewertung der Aromatasehemmer berücksichtigt werden.

Wie in Kapitel 2 des Berichtsplans aufgeführt, ist das Ziel des Berichts, die Nutzenbewertung unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimes für Aromatasehemmer durchzuführen. Der vom Stellungnehmenden vorgebrachte Hinweis findet somit bereits Berücksichtigung im Berichtsplan, sodass eine Anpassung nicht notwendig ist.

2.6 Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4 0.pdf.
- 2. Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. J Clin Onc 2010; 28(11): 1958-1962.
- 3. Arimidex T, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effects of anastrazole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2007; 9(1): 45-53.
- 4. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. Five years of letrozole compared with tamoxifan as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. J Clin Onc 2007; 25(5): 486-492.
- 5. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369(9561): 559-570.
- 6. Albert US, Kempa SM, Kreienberg R, Mühr C, Overbeck-Schulte B, Ranz-Hirt C et al. Brustkrebs II: die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung [online]. 2011 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Broschueren-
- diverse/186_LL_Brustkrebs_II.pdf.
- 7. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [online]. 05.2007 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf
- 8. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 15.12.2011 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC5_00119966.pdf.
- 9. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 14.12.2005 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf.

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom

29.11.2012

10. Pignatti F, Gravanis I, Herold R, Vamvakas S, Jonsson B, Marty M. The European Medicines Agency: an overview of its mission, responsibilities, and recent initiatives in cancer drug regulation. Clin Cancer Res 2011; 17(16): 5220-5225.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des "Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte". Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH	Holler, Dirk ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Richter, Kai ¹	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Runge, Claus ¹	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Stremmel, Beate ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Zaun, Silke ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	Kreienberg, Rolf ¹	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Pfizer Deutschland	Chung, Chin-Hee ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GmbH	Eberhard, Anne ¹	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Leverkus, Friedhelm ¹	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Schiffner-Rohe, Julia ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schmitter, Sarah ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein

_

¹ Version 12/2011

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom

29.11.2012

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Jüni, Peter ²	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Rutjes, Anne Wilhelmina Saskia ²	nein	nein	nein	nein	ja	nein

-

² Version 06/2011

Im "Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungs-aktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung1, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines "Branchenfonds", der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

_

Im "Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung1, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines "Branchenfonds", der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

_

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat			
Eberhard, Anne	Pfizer Pharma GmbH			
Ebrahim, Susanne	IQWiG			
Holler, Dirk	AstraZeneca GmbH			
Jüni, Peter	Institut für Sozial- und Präventivmedizin,			
	Universität Bern			
Kölsch, Heike	IQWiG			
Potthast, Regine	IQWiG			
Rörtgen, Thilo	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW			
Rutjes, Anne W. S.	Institut für Sozial- und Präventivmedizin,			
	Universität Bern			
Schiffner-Rohe, Julia	Pfizer Pharma GmbH			
Schmitter, Sarah	Pfizer Pharma GmbH			
Schürmann, Christoph	IQWiG			
Wieseler, Beate	IQWiG			
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)			
Wolfram, Natalia	IQWiG			
Zaun, Silke	AstraZeneca GmbH			

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Darstellung der Behandlungssituation beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom im Hintergrund
TOP 2	Berücksichtigung des Erkrankungsalters bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben
TOP 3	Endpunkte progressionsfreies und erkrankungsfreies Überleben
TOP 4	Berücksichtigung der Erkrankungsstadien bei der Bewertung der Endpunkte
TOP 5	Endpunkt Gesamtüberleben
TOP 6	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.06.2012, 11:00 bis 12:15 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),

Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zur Erörterung zu den Aromatasehemmern bei der Therapie des Mammakarzinoms, heiße Sie im IQWiG herzlich willkommen und mache die üblichen Vorbemerkungen:

Die erste Vorbemerkung ist, dass – das wissen Sie alle, aber ich sage es noch einmal, damit es jeder noch einmal gehört hat – die Erörterung aufgezeichnet wird. Es wird ein Wortprotokoll erstellt und veröffentlicht. Darauf sind Sie bereits hingewiesen worden. Indem Sie hierbleiben, erklären Sie Ihr Einverständnis, dass Sie mit der Veröffentlichung einverstanden sind. Sonst könnten Sie nicht teilnehmen. Aber das ist Ihnen vorher natürlich klargewesen.

Der zweite Punkt ist, dass Sie bitte jedes Mal - nicht nur beim ersten Mal -, wenn Sie sich äußern, Ihren Namen sagen, damit der Protokollant und das Tonband eine gute Chance haben, das alles richtig zuzuordnen.

Ich gebe den Hinweis, dass wir eine Tagesordnung verschickt und auch vorgelegt haben, wo in der üblichen Zielsetzung der Erörterung die Punkte aufgelistet sind, die uns aus den Stellungnahmen unklar geblieben sind, wozu wir noch Fragen und Diskussionsbedarf haben. Sie können davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen ansonsten sorgfältig gelesen haben, dass wir alles, was wir heute nicht thematisieren, verstanden haben oder verstanden haben glauben, sodass wir nur die Punkte aufgeführt haben, wo es unseres Erachtens noch

Klärungsbedarf gibt, was Sie nicht davon abhalten soll, insbesondere unter TOP 6 "Verschiedenes" noch Dinge anzusprechen, die nicht auf der Tagesordnung stehen. Ansonsten wird es möglichst themenbezogen und fachbezogen ablaufen. Das hat bei den letzten Erörterungen, die ich die Ehre hatte zu moderieren, problemlos funktioniert.

Gegen Ende wird es einen Imbiss geben.

Gibt es noch Fragen zum Ablauf? - Das ist nicht der Fall. Dann starten wir mit

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Darstellung der Behandlungssituation beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom im Hintergrund

Susanne Ebrahim: Die Stellungnehmenden der Firma AstraZeneca haben in ihrer Stellungnahme angemerkt, dass bei der Beschreibung im Hintergrund des vorläufigen Berichtsplans die endokrine Therapie zu kurz dargestellt sei und damit die unterschiedlichen Behandlungssituationen beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom nicht korrekt abbilden würde. Unsere Frage lautet: Welche Aussagen sind in diesem Abschnitt nicht korrekt? Oder bezieht sich das "nicht korrekt" allein auf die Tatsache, dass der Sachverhalt aus Sicht von AstraZeneca zu kurz dargestellt ist?

Silke Zaun: Das bezieht sich auf den Sachverhalt, dass die endokrine Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eigentlich gar nicht im Detail dargestellt ist. Während für die adjuvante Situation die unterschiedlichen Behandlungssituationen Upfront- und Sequenzoder Switch-Therapie dargestellt sind, wird auf die fortgeschrittene Situation eigentlich nicht eingegangen. In welcher Weise da Aromatasehemmer eingesetzt werden, ist nicht näher beschrieben, während vorne im Einleitungsteil ja sehr schön beschrieben ist, dass das zwei sehr unterschiedliche Behandlungssituationen sind.

Susanne Ebrahim: Also noch einmal die Frage: Ist etwas nicht korrekt an dieser Darstellung, außer dass es ...

Silke Zaun: Es ist korrekt, aber es fehlt was.

Susanne Ebrahim: Gut, das war für uns unklar. Vielen Dank.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen zu dem Tagesordnungspunkt? - Dann ging das schnell.

Ich rufe auf:

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Berücksichtigung des Erkrankungsalters bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben

Susanne Ebrahim: Die Stellungnehmenden, wieder der Firma AstraZeneca, haben in ihrer Stellungnahme auf folgenden methodischen Aspekt hingewiesen: Nach ihrer Auffassung solle

das Erkrankungsalter insbesondere für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben bei Studien zum frühen Brustkrebs berücksichtigt werden. In welcher Art und Weise sollte das Erkrankungsalter bei der Bewertung des Endpunktes Gesamtüberleben, abgesehen über eine Subgruppenanalyse hinaus, berücksichtigt werden?

Silke Zaun: Uns geht es darum: Gesamtüberleben als harter Endpunkt, der Mortalitätsendpunkt wird ja sehr gerne als der primäre, der wichtigste Endpunkt in onkologischen Studien bewertet. Wir denken, dass man bei Patientinnen, die zum Beginn der Erkrankung häufig schon 60 Jahre - Sie haben ja selbst geschrieben, dass sie im Durchschnitt 64 Jahre alt sind - alt sind, den Endpunkt Gesamtüberleben, Mortalität nicht als den primären Fokus einer Studienbewertung heranziehen kann, wenn es um das frühe Mammakarzinom geht, weil die Patientinnen in der Regel eine genauso hohe Chance haben, an irgendeiner anderen Erkrankung zu sterben. Es ist ja auch so, dass in den Studien zur adjuvanten Therapie in aller Regel das krankheitsfreie Überleben der primäre Endpunkt ist als Morbiditätsendpunkt. Wir haben den Kommentar im Hinblick darauf gemacht, dass wir denken, man muss beides miteinander bewerten. Man kann nicht das Gesamtüberleben als den primär zu bewertenden Endpunkt für adjuvante Therapiestudien bewerten.

Susanne Ebrahim: Noch einmal die Frage: Es ging ja darum, das Erkrankungsalter zu berücksichtigen. Wir haben in den Subgruppenanalysen Alter als Kriterium aufgenommen. Da ging es uns noch einmal konkret darum, zu erfahren, inwieweit das berücksichtigt werden sollte. Sie haben jetzt eher auf das Gesamtüberleben an sich im Vergleich zum krankheitsfreien Überleben referenziert.

Silke Zaun: Uns ging es darum, mit in Erwägung zu ziehen, dass Frauen in dem Alter, wo sie ersterkranken, ein höheres oder gleichhohes Risiko haben, an anderen Dingen zu versterben, wie an ein Mammakarzinom. Wenn es jüngere Frauen wären, dann wäre eine andere Todesursache als ein Karzinom unwahrscheinlicher.

Peter Jüni: Ich denke, dass wir mit der stratifizierten Analyse nach Alter auch diesen Punkt sicherlich mitberücksichtigen werden. Der Faktor, was wir eigentlich vorschlagen, ist, dass das Alter ein effect modifier wäre zum Beispiel auf einer relativen Risikoskala des Gesamtüberlebens. Wir werden das im Prinzip durch die stratifizierten Analysen nach Alter berücksichtigen und mit den Interaktionstests auch testen. Ich denke, man muss realisieren, dass wir dort eine bestimmte Limitierung haben bezüglich statistischer Power, aber trotzdem wird es uns ganz sicher einen Hinweis darauf geben, ob – wenn wir uns die Punktschätzer anschauen, selbstverständlich immer im Zusammenhang mit dem Vertrauensintervall – dieses Argument tatsächlich stichhaltig ist. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Ich habe verstanden, dass Ihnen einfach wichtig ist, hier hineinzubringen, dass neben dem Gesamtüberleben das rezidivfreie Überleben in der adjuvanten Situation durchaus eine Relevanz hat. Habe ich diesen zweiten Aspekt richtig verstanden?

Silke Zaun: Ja, das ist richtig. Ich würde es gerne noch ein bisschen schärfen. Wir sprechen in diesem Fall ja über das frühe Mammakarzinom. Das heißt, das Ziel meiner Therapie sollte in erster Linie sein, das Wiederauftreten einer Brustkrebserkrankung zu verhindern. Deswegen sollte das auch als primärer Endpunkt gedacht werden.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Ich hatte Sie so verstanden, dass es Ihnen ein bisschen auch um die Gewichtung der verschiedenen Endpunkte geht, weil Sie wiederholt den Begriff "primärer Endpunkt" verwenden. In unseren Nutzenbewertungen betrachten wir eigentlich alle Endpunkte erst einmal gleichwertig. Wir definieren nicht einen primären Endpunkt für eine Entscheidung in der Nutzenbewertung, sondern stellen die Ergebnisse aller Endpunkte dar. Wir haben zum Beispiel auch keine Teststrategie bezüglich eines primären Endpunkts oder einer abgeordneten Hypothese. Wir würden sowohl das Gesamtüberleben als auch andere Endpunkte, die patientenrelevant sind, zunächst einmal gleichwertig nebeneinander betrachten.

Anne Eberhard: Ich möchte dazu gerne etwas sagen, denn es geht ein bisschen auch in unsere Richtung. Zu dem Unterschied zwischen dem Gesamtüberleben und dem krankheitsfreien oder auch progressionsfreien Überleben haben wir Stellung genommen, dass die EMA in der Guideline of evaluation of anticancer medicinal products in man dazu Aussagen trifft, und zwar sagen sie dort, dass das Gesamtüberleben immer dann herangezogen werden sollte, wenn es keine evidenzverfügbaren nachfolgenden Therapien gibt und die Zeit zwischen Progression und Tod wahrscheinlich zu kurz ist. Also: Progressionsfreies Überleben hingegen ist akzeptabel, wenn die nachfolgenden Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben haben.

Hier kann man im Prinzip sagen: Die Zeit zwischen Rezidiv und Progression und Tod ist gerade beim Mammakarzinom relativ lang. Das sieht man alleine schon an den Fünfjahresüberlebensraten, die sich hier im Bereich von 80, 86 % bewegen. Im Vergleich dazu: Beim Lungenkarzinom haben wir 15 bis 19 % und beim Pankreaskarzinom nur 7 bis 8 %. Das sind die aktuellen Zahlen von RKI. Oder auch beim Rezidiv zwischen dem progressionsfreien Überleben und dem medialen Gesamt, über den relativ viel Zeit vergeht. Da gibt es Auswertungen von Kiely et al. von 2011 mit acht Monaten progressionsfreies Überleben und 21 Monaten Gesamtüberleben, die auch noch verbessert werden, wenn die Patientin hormonrezeptorpositiv ist. Und auch von Kaufmann bei rezeptorpositiven Patientinnen ist der Unterschied noch eklatanter mit einem progressionsfreien Überleben von 20 Monaten und einem Gesamtüberleben von 123 Wochen. Verzeihung, es waren Wochen. Es ist also ein sehr langjähriger Prozess. Darauf möchte ich hinaus. Also, die Zeit zwischen Rezidiv und Tod ist beim Brustkrebs sehr lang. Es ist auch so, dass der Zeitpunkt zwischen der Erstdiagnose und dem Rezidiv für die Frauen ebenfalls sehr lang sein kann. Das kann bis zu 50 bis 60 Monate dauern, bis es zum Erstrezidiv kommt.

Das Zweite ist, dass es dazu auch sehr viel Evidenz zu den nachfolgenden Therapien gibt. Man muss im Prinzip zwei Situationen unterscheiden ...

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte kurz unterbrechen. Ich habe den Eindruck, dass wir uns von TOP 2 weit wegbewegen. Ich glaube, wir können TOP 2 abschließen. Danach dürfen Sie weiterreden. Das würde ich jetzt gerne machen. TOP 2 ist durch die verschiedenen Beiträge so beantwortet worden, dass es Ihnen primär nicht um die Berücksichtigung des Erkrankungsalters geht, wie Peter Jüni es beschrieben hat, im Sinne eines Effektmodifiers geht - das werden wir sowieso machen -, sondern dass es Ihnen um die Frage geht, ob man den Endpunkt Gesamtüberleben in bestimmten Situationen überhaupt als relevanten Endpunkt heranziehen sollte. Wenn Sie das so meinen, dann, glaube ich, können wir eben den TOP 2 abhaken. Und dann können wir diesen Punkt, auf dessen Schiene Sie gerade waren, bei den Punkten 3, 4, 5 bearbeiten, der nämlich zu TOP 2 nicht mehr gehört.

Aber ich würde gerne mein Verständnis der Wortmeldungen zu TOP 2 so zusammenfassen: Ihre eigentliche Intention war nicht die, zu gucken, ob die Effekte in Altersgruppen verschieden sind - das werden wir sowieso angucken; das steht im Berichtsplan auch drin -, sondern Ihre Aussage ist: Eigentlich sollte man den Endpunkt Gesamtüberleben, abhängig vom Erkrankungsalter und abhängig von der Therapiesituation, als relevanten Endpunkt infrage stellen oder, wie Sie schreiben, berücksichtigen, meinetwegen auch unterschiedlich bewerten.

Julia Schiffner-Rohe: Ich würde gerne dazu noch einen Punkt anmerken. Vielleicht verstehe ich es falsch, aber so, wie ich Ihre Ausführungen verstanden haben, stellen Sie das Gesamtüberleben als relevanten Endpunkt infrage. Ich glaube, das wollen wir hier alle nicht, sondern wir wollen unterstützen, dass das progressionsfreie Überleben ein relevanter Endpunkt ist, der in der Bewertung mitberücksichtigt werden muss.

Peter Jüni: Dazu möchte kurz etwas sagen. Im Moment haben wir wieder eine Vermengung der beiden klinischen Situationen, adjuvante Situation und der Fortgeschrittenensituation. In der adjuvanten Situation würde ich beliebt machen, von krankheitsfreiem Überleben sprechen, im Prinzip primär sich auf das rezidivfreie Überleben zu beziehen. Dieser Endpunkt wird dort aus meiner klinisch-epidemiologischer Sicht, aber auch aus Sicht unsere onkologischen Kollegen sicherlich mitberücksichtigt werden. Ich würde die ganze Argumentation bezüglich dem, was Sie jetzt auch ansprechen, wirklich separieren genau von dieser adjuvanten Situation. Wenn wir beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sind, zeigen sich im Prinzip andere Probleme, andere Problemstellungen bezüglich Interpretation des progressionsfreien Überlebens. Im Moment ist zwei- oder dreimal vorgekommen, dass diese beiden Aspekte etwas vermengt wurden, was nicht hilfreich ist. Es sind auch ganz andere Probleme, die wir wissenschaftlich haben in diesen zwei Situationen.

Moderator Jürgen Windeler: Dann würde ich jetzt trotzdem den TOP 2 für uns als geklärt ansehen. Da sich die Diskussion sowieso schon in die Richtung bewegt, nämlich die Frage der

Wahl der Endpunkte und die Wahl der Berücksichtigung weitere Betrachtung der Endpunkte, würde ich gerne zum TOP 3 gehen.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Endpunkte progressionsfreies und erkrankungsfreies Überleben

Ich würde jetzt gerne Frau Ebrahim unsere Unklarheit zu Top 3 formulieren lassen. Und dann gucken Sie, ob Sie mit Ihren Äußerungen daran anschließen können. Ich habe Sie nicht vergessen.

Susanne Ebrahim: In allen Stellungnahmen wird die Frage der Patientenrelevanz der Endpunkte krankheitsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben diskutiert. Dabei wird die Frage aufgeworfen, ob diese Endpunkte unabhängig von ihrer Operationalisierung patientenrelevant seien bzw. welche Operationalisierungen als patientenrelevant angesehen werden können. Unsere Frage dazu ist: Können Sie uns für die beiden Endpunkte - vielleicht sollten wir Herrn Jünis Ratschlag folgen, zwischen krankheitsfreiem Überleben und progressionsfreiem Überleben zu differenzieren - eine Operationalisierung nennen, die die Kriterien der Patientenrelevanz erfüllt?

Anne Eberhard: Wie gesagt, ich sehe es beim Brustkrebs in beiden Situationen als patientenrelevant an, sowohl in der adjuvanten Situation, wo wir ja vom krankheitsfreien Überleben sprechen, als auch in der palliativen Situation, wo es um das progressionsfreie Überleben geht. Ich habe bereits dargestellt, dass es sich beim Brustkrebs um einen sehr langsam wachsenden Tumor handelt. Es gibt zudem, was von der EMA gefordert ist, zu den nachfolgenden Therapien genügend Evidenz. In der Adjuvanz haben wir zunächst die Situation, dass wir ja im Anschluss an die Endpunkttherapie keine weitere Therapie planen, sondern die Therapie ist damit abgeschlossen. Die Patientin geht in die Nachsorge. Erst wenn sie ein Erstrezidiv hat, wird eine nachfolgende Therapie kommen. Das ist nach der aktuellen AGO-Leitlinie first line eine endokrine Therapie, es sei denn, es handelt sich um eine High-Risk-Situation, dann wäre es eine Chemotherapie.

In der palliativen Situation ist es im Prinzip ähnlich. Da hat die Patientin bereits eine Therapie bekommen. Diese Therapie versagt jetzt. Und sie bekommt aus einem ganz bunten Blumenstrauß an Therapieoptionen die Therapie, die für sie in dieser Situation geeignet ist. Das kann sowohl eine endokrine Therapie als auch eine palliative Therapie sein.

Beide Therapiearten, sowohl endokrine als auch die Chemotherapie, haben nachgewiesen, dass es einen Einfluss auf das Gesamtüberleben gibt, beispielsweise von Kaufmann et. al, Exemestan vs. Megestrolacetat oder auch eine Cochrane-Analyse, die von Gibson 2009 veröffentlicht wurde, wo alle Aromataseinhibitoren gepoolt wurden und gemeinsam in diesem Pool ein signifikanter Einfluss das Gesamtüberleben gezeigt wurde. In Bezug auf die Chemotherapie sagt selbst die AGO-Leitlinie, dass es ein Überlebensbenefit in randomisierten klinischen Studien und retrospektiven Analysen gibt mit Level of Evidence 1b und 2a,

beispielsweise eine Studie von Mauri et. al 2009, wo Paclitaxel wöchentlich versus dreiwöchentlich getestet wurde.

Jetzt wollen Sie auf den Punkt kommen, ob das patientenrelevant ist. Das ist natürlich das, was für Sie ausschlaggebend ist. Zulassung ist das eine, Patientenrelevanz ist das andere. Da ist es natürlich so: Die emotionale Komponente der Patientin darf man nicht außer Acht lassen. Wir haben im Prinzip für die adjuvante Situation schon klargestellt, dass das für die Patientin einen Switch bedeutet von einer potenziell heilbaren Krankheit zu einer Krankheit, die höchstwahrscheinlich tödlich ist, bzw. eine Krankheit, mit der sie bis an ihr Lebensende leben wird. Das ist logischerweise ein sehr schwerer Eingriff für sie, auch in ihre Lebensqualität. Es gibt Untersuchungen unter anderem von Okamura aus dem Jahre 2000, dass die Prävalenz von Depression oder Anpassungsstörungen beim Erstrezidiv vom Brustkrebs bei ungefähr 42 % liegt.

Auch im palliativen Bereich: Sie müssen sich vorstellen, die Patientin hat bereits ihre Therapien bekommen. Und jetzt versagt die Therapie. Der Tumor ist progredient. Es ist für sie ein weiterer Schritt hin zu der Diagnose "Austherapiert, wir können leider nichts mehr für Sie tun", was im Umkehrschluss letztendlich den Tod bedeutet. Auch da hat man eine Prävalenz von Anpassungsstörungen und Depressionen um die 42. Das ist von Grabsch et. al 2006 nachgewiesen worden.

Das zeigt sich auch in der Patientenleitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, dass eben eine besondere Belastung für die betroffenen Frauen die Angst vor dem erneuten Wachstum des Tumors darstellt. Schüssler hat 1998 dazu gesagt:

Die Mitteilung eines Rezidivs oder der Nachweis einer Metastasierung löst bei den betroffenen Frauen Reaktionen und Gefühle aus, die in vielerlei Hinsicht dem initialen Diagnoseschock entsprechen. Beziehungsweise: Die meisten Patientinnen erleben die Rückkehr der Krebserkrankung als wesentlich einschneidender und schmerzlicher als den Primärbefund, denn Hoffnung auf Heilung weicht der Hoffnung auf Remission oder Stillstand der Krankheit, auf Lebensverlängerung mit weitgehender Beschwerdefreiheit.

Deswegen ist die Psychoonkologie auch in den Leitlinien ein integraler Bestandteil des Therapiekonzepts.

Abschließend möchte noch etwas in persönlicher Sache sagen: Ich selbst bin Gynäkologin. Ich habe über lange Jahre selbst onkologische Patientinnen und auch Brustkrebspatientinnen betreut. Und ich kann wirklich aus eigener Erfahrung sagen, dass das ein gravierender Einschnitt ist, wenn die Patientin die Erstdiagnose von Metastasen bekommt oder aber wenn man ihr mitteilen muss, dass die Therapie versagt hat und es zu Progressionen der Metastasen gekommen ist. Das ist jedes Mal - ich möchte es ein wenig dramatisch ausdrücken - ein Verlust von Hoffnung.

Peter Jüni: Ich kann mich Ihren Ausführungen vollständig anschließen. Ich denke, es ist wichtig zu realisieren, wie sich das umsetzt in den randomisierten Studien.

In der adjuvanten Situation ist es typischerweise so, wie Sie das ja auch erwähnt haben, im Prinzip auch, weil die Studien zu groß sind, um dort noch eine exorbitant ausgeprägte Bildgebung in rhythmischen Intervallen jährlich oder so zu machen, dass die Detektion von Rezidiven im Prinzip sehr nah der klinischen Routine liegt. Und es ist vollständig klar, dass, wenn ein Rezidiv aufgedeckt wird, das einen relevanten Einfluss hat auf die Lebensqualität der Patientin und das wirklich ein life event ist.

Wir hatten auch in den Diskussionen, die wir geführt haben, zwischen den Experten von IQWiG und auch von unserer Seite her betont, dass wir das als durchaus klinisch relevant ansehen und dass das genau deswegen klinisch relevant ist, weil im Prinzip die klinischen Follow-ups sehr nahe der klinischen Routine sind. Aus unserer Perspektive können wir gut nachvollziehen, was Sie gesagt haben.

Diese Argumente gelten prinzipiell auch für das progressionsfreie Überleben. Aber - das ist das große Aber - wir haben im Allgemeinen im Prinzip in der Palliativsituation rhythmisch durchgeführte Follow-ups. Diese Follow-ups sind nicht nur klinischer Natur, sondern sie sind verbunden mit Bildgebungen. Und diese Bildgebungen haben die Tendenz - das sehen wir auch auf ganz anderen Gebieten, nicht nur in der Onkologie -, zu Artefakten zu führen. Sie sehen diese Artefakte relativ klar, wenn Sie sich die Überlebenskurven anschauen bezüglich progressionsfreien Überlebens. Sie haben immer zwischendurch diese sigmoiden Artefakte, die Sie in Überlebenskurven sehen, die nur dadurch zustande kommen, dass wir eben zu bestimmten Zeitpunkten zusätzlich Bildgebungen mit Szintis, CT, PET/CT etc. durchführen.

Das Problem der klinischen Relevanz des progressionsfreien Überlebens ist nicht bezüglich Relevanz für die Patientin - wenn sie es weiß, ist es einschneidend -, sondern wir haben das Problem der Art und Weise, wie diese Progression ventiliert wird in den Studien. Ich glaube, dieser Aspekt muss wirklich sorgfältig berücksichtigt werden. Klar, wenn es die Patientin weiß, dann sind es extreme bad news und dann verändert sich etwas. Aber wie werden wir berücksichtigen, dass ein Artefakt in den Studien eingeführt wird, der selbstverständlich aus der Sicht des Trialist durchaus Sinn macht, aber dort ist die klinische Relevanz und die Patientenrelevanz nicht ganz gegeben, weil es nicht die Routinesituation widerspiegelt. Dort haben wir aus meiner Perspektive ein Problem.

Anne Eberhard: Das ist verständlich.

Beate Wieseler: Ich möchte zwei Punkte ansprechen. Zum einen geht für mich aus Ihrer Beschreibung hervor, dass Sie im Grunde genommen das krankheitsfreie Überleben, aber auch das progressionsfreie Überleben als ein Surrogat für Lebensqualität verwenden.

Anne Eberhard: Nein, das möchte ich damit nicht sagen. Ich möchte ...

Moderator Jürgen Windeler: Lassen Sie bitte Frau Wieseler aussprechen.

Beate Wieseler: Sie beschreiben nämlich immer wieder, wahrscheinlich auch sehr richtig, dass es sich um ein einschneidendes Ereignis handelt, was sich auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Unabhängig davon könnte man die Frage stellen - das haben wir heute noch nicht getan: Ist es ein Surrogat für Gesamtüberleben? Dazu haben wir ja ein Projekt durchgeführt und finden dazu nicht genug Daten. Ich glaube, das können wir verneinen. Aber aus Ihrer Darstellung nehme ich zunächst einmal wahr, dass Sie das als Surrogat für Lebensqualität beschreiben.

Wir hatten ja danach gefragt: In welcher Operationalisierung ist es patientenrelevant? Ich denke, da hat Herr Jüni ganz wichtige Aspekte beschrieben, nämlich dass wir unterscheiden müssen zwischen einer Operationalisierung, die tatsächlich ein klinisches Event identifiziert, oder einer Operationalisierung, die in einer Routinebildgebung Signale detektiert, die gegebenenfalls einen anderen Stellenwert haben als ein tatsächlich klinischer Befund.

Peter Jüni: Darf ich Sie kurz unterbrechen? Ich würde dann einfach von - wie sagt man auf Deutsch? - "protocol mandated" sprechen, also die Bildgebungen, die nach Studienprotokoll durchgeführt werden. Wenn es Routine wäre, die klinische Routine widerspiegeln würde und die Leitlinie und die Routine in Deutschland zum Beispiel, könnte ich damit leben. Aber wir haben eben ein anderes Problem.

Anne Eberhard: Ich möchte eigentlich das progressionsfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben gar nicht als Surrogat sehen, sondern ich wollte damit nur die Patientenrelevanz dieser Endpunkte darstellen. Dass das Gesamtüberleben patientenrelevant ist, steht, denke ich, für jeden außer Frage. Das ist anscheinend offensichtlich. Aber auch das krankheitsfreie Überleben, auch das progressionsfreie Überleben ist für die Patientin einfach von einer einschneidenden Relevanz. Das war der Punkt, den ich machen wollte.

Das Zweite ist: Da bin ich durchaus bei Ihnen, dass man natürlich immer unterscheiden muss zwischen einer Progression in der bildgebenden Diagnostik und der wirklich klinischen Relevanz, die diese Progression für die Patientin hat, wie das im praktischen Alltag letztendlich auch gelebt wird. Denn man therapiert ja nicht das Labor, sondern man therapiert einen Patienten.

Moderator Jürgen Windeler: Eine Frage an Sie: Sie sagen, das progressionsfreie Überleben ist patientenrelevant. Dann sagt Peter Jüni dagegen: Nein, das hängt davon ab, in welcher Weise diese Progression festgestellt wird und was überhaupt festgestellt wird. Was Peter Jüni beschrieben hat, ist die Aussage: Progressionsfreies Überleben einfach mal so ist nicht patientenrelevant. Das hängt davon ab, ob es sozusagen patientenrelevant ist. So einfach scheint Ihre Aussage doch nicht zuzutreffen.

Anne Eberhard: Es hängt davon ab, welche Konsequenz das für die Patientin hat. Wenn die Patientin daraufhin diese Therapieoption verliert und eine andere Therapie bekommt oder es neu aufgetretene Metastasen in der Leber, in der Lunge sind, die auch Beschwerden machen können, Knochenmetastasen, die Schmerzen machen können, dann hat das selbstverständlich eine Relevanz. Aber auch, wenn sie die Therapie verliert, denn sie verliert einfach einen weiteren Baustein, der sie vor dem Ende schützt.

Moderator Jürgen Windeler: Man könnte auch argumentieren: Es ist ein besonders positiver Endpunkt, weil jetzt die Chance besteht, eine Therapie einzuleiten, die man sonst nicht eingeleitet hätte.

Peter Jüni: Ich glaube, man könnte so argumentieren, aber es entspricht nicht der klinischen Realität.

Silke Zaun: Ich möchte es gerne ergänzen. Insbesondere für das krankheitsfreie Überleben in der adjuvanten Situation ist es ja so, dass die Patientin eigentlich als geheilt gilt. In dem Moment, wo die Krankheit erneut auftritt, ist es nicht nur im Hinblick auf eine mögliche Einschränkung auf das Gesamtüberleben relevant, sondern es hat ja erst einmal für die Patientin zur Folge, dass sie eine erhebliche Last an neuen Therapien auf sich nehmen muss, sei es, dass sie sich wieder operieren lässt, dass sie wieder bestrahlt wird, weil es ein Lokalrezidiv ist, dass sie eine neue Chemotherapie bekommt. Das heißt, es ist ein Morbiditätsendpunkt, der für die Patientin eine ganz hohe Bedeutung hat, weil sie sich wieder in eine therapeutische Situation begeben muss, in der sie vorher nicht war.

Und das ist im Grunde genommen auch in der Situation progressionsfreies Überleben so: In dem Moment, wo der Progress erkannt worden ist, wird man anfangen, das nächste Therapieregime zu planen. Das heißt auch, in der Situation ist die Patientin an einem Punkt, wo sie sich mit neuer Therapie, mit neuen Belastungen durch zum Beispiel eine Strahlentherapie oder doch eine Chemotherapie auseinandersetzen muss.

Dazu kommt natürlich auch, dass die Therapie, je nachdem, welchen Umfang diese Therapie hat, für die Patientin persönlich auch einen Kostenaspekt hat.

Aber insbesondere denke ich, dass dieser Punkt gerade für das krankheitsfreie Überleben, dass die Patientin, die sich selbst als geheilt erlebt hat, auf einmal wieder in einer potenziell todkranken Situation ist, einfach nicht unterschätzt werden darf, unabhängig davon, ob sie vielleicht in der zweiten Runde von ihrem Tumor geheilt wird oder nicht, was ja durchaus möglich ist.

Peter Jüni: Bezüglich der adjuvanten Situation mit rezidivfreiem Überleben gehen wir als externe Experten mit Ihnen wirklich einig, dass das absolut klinisch und auch patientenrelevant ist. Wir würden auch mit Ihnen einig gehen bezüglich progressionsfreiem Überleben, wenn wir dieses Problem, diese Artefakte nicht hätten. Ich wäre sehr interessiert, wenn Sie, liebe Kolleginnen und Kollegen der beiden Firmen, irgendeine Möglichkeit sähen,

das so zu operationalisieren, dass wir diese Artefakte wenigstens minimieren können. Es ist ein Problem. Ich sehe das nicht nur hier. Ich sehe es genauso in der Kardiologie. Dort haben wir versucht, es teilweise zu operationalisieren - mit mäßigem Erfolg. Wie gehen Sie damit um? Wie können wir differenzieren zwischen protocol mandated PET/CT und dem, was wirklich relevant ist für die Patientin, und dem, was vor allem die klinische Realität abbildet?

Anne Eberhard: Hier kann ich im Prinzip auf meine klinische Erfahrung diesbezüglich zurückgreifen. Ich denke, was immer ganz wichtig ist, ist, wenn es eine Wiederholungsuntersuchung ist und in dieser Wiederholungsuntersuchung zeigt sich eine deutliche Verschlechterung. Beispielsweise: Die Patientin hat eine Sonografie des Abdomens gehabt und es zeigen sich neue Metastasen in der Leber. Das wäre sicherlich ein ganz klarer Fall dafür, dass es auch klinisch absolut relevant ist. Oder aber wenn an einer komplett neuen Stelle Metastasen auftreten würden. Auch das wäre sicherlich eine Situation, die klinisch relevant ist. Was zu diskutieren wäre, ist die Frage, ob zum Beispiel die Erhöhung von Tumormarkern alleine eine klinische Relevanz hat. Das würde ich ein wenig infrage stellen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Wieseler.

Beate Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die Operationalisierung und auf die Frage zurückkommen, wann es ein klinisch relevanter Event ist. Wir haben ja häufig in den Studien eine Operationalisierung zum Beispiel nach RECIST, wo es um Durchmesser von Läsionen geht. Da ist tatsächlich die Frage: Wie stellen wir da eine Patientenrelevanz sicher, wenn sich in einer protokollgetriebenen Untersuchung Unterschiede in Durchmessern von Läsionen ergeben? Da ist für mich die unmittelbare Patientenrelevanz so noch nicht klar.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, es gibt noch ein zweites Problem. Das ist das eine, was sozusagen die Messung angeht. Da kann man noch ein bisschen abwarten, ob noch Klarheit erfolgt.

Das andere ist, dass Sie natürlich - wir haben vorhin auf Leitlinien verwiesen - mit einem protokollbetriebenen Regime ziemlich sicher nicht leitlinienkonform wären. Wenn man jetzt Leitlinien adressiert und sagt, die Leitlinien sagen, dass in der und der Situation die und die Konsequenzen abgebildet werden sollen, dann würde man, glaube ich, wenn solche Konsequenzen wirklich da sind und auch naheliegend sind, sich wieder der Patientenrelevanz etwas positiver zuwenden können. Wenn man aber jetzt von den Leitlinien abweicht in der Diagnostik und in der Abfolge der Diagnostik, dann gelten offenbar diese Konsequenzen auch nicht mehr, jedenfalls in der Leitlinie. Insofern muss man sich die Frage stellen, Leitlinie ist das eine, wenn aber die Studien nicht leitliniengemacht sind, noch nicht einmal in der Nähe davon, dann ist nicht so sicher, dass das, was man dort findet, zu den Konsequenzen führt, die Leitlinien vorsehen. Und damit ist leider dann auch nicht mehr sicher, dass das patientenrelevant ist.

Anne Eberhard: Ich habe die Leitlinien deshalb zitiert, weil die Leitlinien auf die Nachfolgetherapien eingehen. Die Nachfolgetherapien werden aber in den Studien nicht unbedingt festgeschrieben. Wenn eine Therapie in der Studie versagt, liegt das ja in der Regel im Ermessen des Arztes, was er der Patientin danach gibt. Also ist das durchaus dann leitlinienkonform. Es geht ja nicht um die aktuelle Therapie, sondern es geht um die nachfolgenden Therapien.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es noch Antworten? Frau Wieseler hat ja noch einmal eine Frage gestellt, die Frage nach der Relevanz von Veränderungen von Läsionsdurchmessern. Vorhin war da Ruhe. Ich frage noch einmal, ob es dazu irgendwelche Äußerungen gibt.

Peter Jüni: Wir möchten eigentlich profitieren von den Erfahrungen Ihrer clinical investigators in der Situation. Noch einmal: Ich zitiere die Kardiologie, weil ich dort klinisch mehr Erfahrung habe als in der Onkologie. Von daher ziehe ich das Beispiel mit bei. Dort haben wir protokollgetriebene Angiografien. Das ist im Prinzip genau dieselbe Situation. Wir haben einfach gesagt bei Leuten, die effektiv die Läsion detektiert bekommen haben, oder in der protokollgetriebenen Angiografie, dass es wirklich schwere Läsionen sein mussten, dass wir die effektiv als klinisch relevant ansahen, damit wir den Artefakt, der da im Prinzip eingeführt wurde, zumindest etwas verkleinern konnten. Ich glaube nicht, dass man den wegkriegt. Aber was mich interessieren würde von Ihrer Seite, wäre effektiv ein Vorschlag, wie wir tatsächlich differenzieren könnten zwischen dem, was wir in den protokollgetriebenen Bildgebungen sehen, und dem, was potenziell relevant ist. Keeping in mind, dass wir wahrscheinlich das Problem nicht ganz wegbringen, aber es ist einfach die Krux in der palliativen Situation. Das ist mir auch klar. Wenn ich dort einen Trial machen würde, dann hätte ich diese regulären Zeitpunkte auch drin. Aber wir sind einfach weg von der klinischen Routine. Deshalb bräuchten wir von Ihnen irgendeinen konstruktiven Vorschlag, wie wir das operationalisieren können, damit wir vielleicht auch Sensitivitätsanalysen machen könnten mit so einem Endpunkt, damit wir sehen, was die Effekte wären, wenn das vielleicht klinisch in der Routine laufen würde und nicht in der Studie.

Sarah Schmitter: Ich selbst bin keine Medizinerin, habe aber in einem anderen Zusammenhang mit Medizinern geredet. Ich weiß gar nicht, ob es die klinische Routine gibt das frage ich mich gerade -, dass man sagt, jeder Arzt geht gleich vor, und ist deswegen RECIST sozusagen herangezogen wird, um es irgendwie zu operationalisieren. Man muss ja in der klinischen Studie nicht jeden Arzt gleich machen lassen, was ich will. Klinische Studien sind halt ein künstliches Setting.

Peter Jüni: Die klinische Routine ist ganz klar variabel, bezieht sich auf die Leitlinien, aber sind nicht klare Zeitpläne, bei denen Sie nach sechs Monaten, zwölf Monaten, 18 Monaten eine Bildgebung machen. Das ist das Problem. Sie machen in der klinischen Routine dann die Bildgebung in Abhängigkeit der Beurteilung der klinischen Gesamtsituation, was selbstverständlich die Symptomatik der Patientin, einen potenziellen Tumormarker etc., mit in

Betracht zieht. Dort gehen Sie eben genau davon weg, zu standardisieren. Sie richten sich nach der klinischen Situation.

Anne Eberhard: Da muss ich ein bisschen widersprechen. Zumindest aus meinen praktischen Erfahrungen ist es schon so, dass man auch in der Betreuung von onkologischen Patienten durchaus zur Therapiekontrolle regelmäßige Untersuchungen macht von Läsionen, von denen man weiß, beispielsweise eine Lebermetastase, dass man die regelmäßig kontrolliert im Abstand von bestimmten Wochen, um zu gucken, ob die Therapie noch anschlägt. Das macht man durchaus. Man wartet nicht erst, bis der Patient nicht mehr kann.

Peter Jüni: Ich gebe Ihnen recht. Ich spreche jetzt von der Patientin, die zum Beispiel in einer Teilrevision ist. Ich lasse mich dort mit von der klinischen Situation leiten. Aber ich gebe Ihnen selbstverständlich recht, dass, wenn ich verdächtige Läsionen habe, ich dort draufschaue. Aber sehe ich das selber, ob ich jetzt protokollgetrieben einfach sage, alle sechs Monate mache ich.

Was man realisieren muss, dass man selbstverständlich mit diesen regelmäßigen Bildgebungen dann teilweise neue Läsionen findet, die irgendwo ganz anders liegen etc. Hier haben wir vielleicht wieder einen Punkt, der zu einer Operationalisierung führen könnte, aber ich glaube, so wurden einfach die Events nicht adjustiziert. Dort war es in den Studien nicht klassifiziert. Wenn wir differenzieren könnten in der palliativen Situation zwischen Läsionen, welche bereits bei Baseline vorhanden sind, und Läsionen, die dann neu aufgetreten sind, und wenn wir vielleicht auch differenzieren könnten zwischen Läsionen, die nur minimal eine Progression zeigen, versus Läsionen, die eine relevante Größenzunahme haben ... Dort bin ich einfach ratlos, ob und wie wir das operationalisieren könnten, erstens. Und zweitens, wie Ihre clinical event commitees in diesen Studien tatsächlich sich diese Progression dann angeguckt haben. Es kommt auch darauf an. Wenn wir die Möglichkeit haben, aufgrund der narratives und aufgrund der Beurteilung der clinical event commitees tatsächlich Baseline und Follow-up so zu differenzieren, hätten wir eine Möglichkeit, dort uns zusätzlich etwas anzunähern. Ich weiß nicht, ob das der Fall ist. Und dort bräuchten wir im Prinzip einfach Ihr Feedback aus meiner Perspektive.

Moderator Jürgen Windeler: Es scheint sich aber nach allen Äußerungen immer mehr zu verdichten, dass progressionsfreies Überleben oder - besser gesagt - die Feststellung von Progressionen ohne ergänzende Informationen - wir haben jetzt ganz verschiedene Aspekte dabei beguckt - kaum verwertbar ist, bezüglich der Patientenrelevanz jedenfalls nicht beurteilbar ist. Wir brauchen irgendwelche ergänzenden Informationen über - jetzt haben Sie noch das Thema Baseline und neu auftretende Läsionen eingebracht - die Fragen: Wie ausgedehnt ändern sich die? Was sind die Therapiefolgen? Alle diese Dinge müssen irgendwie da drangebaut werden, damit wir Progressionen als solches sozusagen in einer banalen Definition als patientenrelevant betrachten können. Ohne das geht es nicht. - Herr Holler.

Dirk Holler: Das ist eigentlich schon zum nächsten Punkt.

Silke Zaun: Ich würde gerne noch etwas zu der Messung der Progressionen sagen. Ich meine, RECIST ist natürlich nur ein Werkzeug, mit dem man versucht, das so genau wie möglich abzubilden. Aber RECIST bildet ja zum Beispiel jede neue Läsion ab. Insofern verstehe ich nicht ganz Ihren Punkt. In dem Moment, wo ich eine neu aufgetretene Läsion habe, habe ich damit den Progress diagnostiziert. Und damit habe ich auch eine Situation erkannt, die möglicherweise eine hohe Relevanz für die Patientin hat. Genauso wie RECIST ja nicht bei 5 % Tumorwachstum sagt, es ist jetzt ein Progress, sondern Sie müssen ja schon eine erhebliche Massezunahme an Tumorvolumen haben, damit über RECIST der Progress tatsächlich akzeptiert wird. Natürlich ist es nur ein Hilfsmittel, aber ich denke, es ist ein Hilfsmittel, an dem die studiendurchführenden Ärzte ja schon seit vielen Jahren arbeiten. Es ist eigentlich keine schlechte Krücke. Ich verstehe nicht so recht Ihr Problem mit dem Hilfsmittel RECIST, um den Progress relativ gut zu diagnostizieren. Es ist nicht so, dass jedes Wachstum jeder Läsion sofort dazu führt, dass die Patientin mit einem Progress diagnostiziert wird. In dem Moment, wo Sie zum Beispiel eine neue Metastase haben, wird natürlich der Progress diagnostiziert.

Peter Jüni: Noch einmal: Ich würde gerne differenzieren die Perspektive des Trialist. Wenn ich diesen Hut aufsetze, gehe ich völlig mit Ihnen einig, dass ich dieses Konstrukt als Behelf brauche, um den Therapieeffekt zu prüfen. Wenn ich jetzt aber den Hut des Klinikers, aber auch des HTA-Experten im Prinzip aufsetze, schaue ich mir die Kaplan-Meier-Kurven an und sehe, dass Artefakte eingebaut werden. Ich nehme an, Sie wissen genau, was ich meine. Rhythmisch im Sechsmonatsintervall sehe ich dann effektiv die Sigmaform drin und wieder die nächste. Und dort hintendran versteckt sich was, was im Prinzip nicht vereinbar ist mit den Effekten, die ich klinisch sehen würde. Sämtliche Aspekte, die ich vorhin aufgebracht habe, waren auch nur Krücken. Die ideale Studie aus der Sicht, die IQWiG haben muss, wäre aus meiner Perspektive eine Studie, in der wir im Prinzip die Ärztinnen und Ärzte anregen würden, dazu nach Leitlinien und nach der lokalen Routine effektiv diese Patientinnen und Patienten weiter zu verfolgen. Wenn wir das de facto machen würden, sähen die Kaplan-Meier-Kurven relativ gerade aus. Einige Diagnosen kämen später. Gerade wenn es eine neue Läsion wäre, wäre diese Läsion koinzidenziell vielleicht später detektiert. Das ist möglich. Die Patientin hätte vielleicht symptomatisch werden können. Ein Tumormarker wäre dramatisch angestiegen und man hätte es entdeckt etc.

Ich sehe eigentlich nur das Problem: Meine Punkte, die ich aufgebracht habe, waren nur Punkte, um quasi eine zweite Krücke einzubringen, damit ich die Probleme der ersten Krücke, die Sie richtigerweise beschrieben haben, im Prinzip für die klinische Interpretierbarkeit dieses Endpunktes etwas minimieren kann. Das ist alles dabei.

Sehen Sie mein Problem? Wir haben die diskutiert, repetitiv auch unter den Experten und mit den Kollegen und Kolleginnen von IQWiG. Das Problem ist nur, dass wir eine arbiträre Situation für diesen Endpunkt einführen. Wenn wir den in klinischer Art und Weise erhoben hätten, wie das den Routinen entspricht, hätte ich die Probleme da nicht und würde mich, genau wie wir das gemacht haben, für das rezidivfreie Überleben verwenden und auch einsetzen, dass man diesen Punkt als durchaus patientenrelevant betrachtet soll. Ich bin im Moment ratlos, wie wir es hier machen sollen. Das ist eigentlich alles.

Anne Eberhard: Aber auch im klinischen Alltag ist es so, dass ich vorgegebene Zeitfenster habe, in denen ich meine Untersuchung durchführe, je nachdem, welche Therapie die Patientin bekommt. Beispielsweise bei einer endokrinen Therapie würde ich vielleicht alle acht oder acht bis zwölf Wochen eine Untersuchung machen. Dann hätte ich auch für diese Patientin diese abgehackten Kurven, weil ich dann in der Untersuchung feststellen würde, dass der Tumor gewachsen ist. Und bei einer Chemotherapie, die aggressiv ist, würde ich es vielleicht in kürzerfristigen Intervallen machen. Aber auch da ist es so, dass ich schon routinemäßige Untersuchungen habe und nicht immer darauf warte, dass der Patient kommt und sagt, mir geht es klinisch schlechter.

Peter Jüni: Ich gebe Ihnen recht, dass es immer noch einen gewissen Rhythmus drin hat. Aber ich kann mich im Moment nicht erinnern, in den Beobachtungsstudien zu diesem Endpunkt diese Artefakte gesehen zu haben, was im Prinzip dagegensprechen würde. Ich denke, wir alle sind uns im Prinzip einig, es werden bestimmte Artefakte eingeführt. Man kommt wahrscheinlich nicht darum herum. Die Frage für mich ist einfach, wie wir damit umgehen bezüglich Interpretation.

Silke Zaun: Ich möchte kurz ergänzen: Es gibt ja mittlerweile auch Arbeiten, Meta-Analysen, die für die Progresssituation durchaus zeigen, dass es den Zusammenhang zwischen PFS und overall survival benefit gibt, wenn ich an Saad oder Mauri denke. Das sind zum Teil keine Studien mit sehr großen Patientenzahlen. Aber dass da ein Zusammenhang besteht, kann man für das Mammakarzinom durchaus zeigen. Das ist aus meiner Sicht auch nur eine Krücke.

Anne Eberhard: Ich möchte dazu sagen: Ich würde es ungern als Surrogat verstanden sehen, das progressionsfreie Überleben für das Gesamtüberleben, weil es einfach für die Patientin durchaus so eine Relevanz hat. Natürlich ist eine gewisse Assoziation vorhanden, aber es ist nicht unbedingt als Surrogat zu betrachten. Davon würde ich Abstand nehmen wollen.

Silke Zaun: Dem stimme ich vollkommen zu.

Beate Wieseler: Es könnte ja rein theoretisch beides sein. Es könnte sowohl ein patientenrelevanter Endpunkt sein als auch ein Surrogat für das Gesamtüberleben. Was das Surrogat für das Gesamtüberleben angeht: Das haben wir uns ja systematisch angeschaut. Die Daten geben das nicht her. Wir haben nicht genug Informationen, um sagen zu können ... Die Assoziation ist nicht eng genug, als dass wir aus einem Effekt auf ein progressionsfreies Überleben einen Effekt auf ein Gesamtüberleben ableiten könnten. Ich denke, das geben die Daten nicht her. Aber rein theoretisch könnte der Endpunkt beides sein: ein Surrogat als auch

ein patientenrelevanter Endpunkt. Aber, wie gesagt, die Surrogateigenschaft ist nicht nachgewiesen.

Moderator Jürgen Windeler: Zu diesem Punkt oder zum nächsten?

Dirk Holler: Zu diesem Punkt, aber abschlussmäßig. Sie hatten es im Berichtsplan erwähnt, dass es anhand der konkreten Operationalisierung noch einmal geprüft wird, damit es auch anerkannt werden kann. Meine Frage dazu: Gibt es aktuell einen konkreten Ansatz, wie das geprüft wird? Die zweite Frage wäre dann: Wie würde da jetzt herangegangen werden, die Operationalisierung näher zu definieren?

Moderator Jürgen Windeler: Die Frage ist ja in den Raum gestellt worden. Vorträge gab es keine - das muss ich mal ganz krass so feststellen -, jedenfalls keine, die jetzt unmittelbar aufgeschrieben werden können. Der Anspruch wäre der - das haben fast alle gesagt; ich habe versucht, es zusammenzufassen -, dass an diese Feststellung der Progression irgendwelche klinischen Bausteine darum herumgebaut werden, die Artefakte beseitigt werden und irgendeine Form von klinischer Bedeutung über das Messen von Läsionen hinaus deutlich gemacht wird. Mehr an Konkretisierung ist auch in diesem Raum nicht zustande gekommen. Und ich glaube, dass wir es auch im Berichtsplan nicht konkreter fassen können.

Dirk Holler: Das verstehe ich. Mir ging es darum, zu erfahren, wie an der Operationalisierung weiter gearbeitet wird. Werden Sie weitere externe Informationen dazu einholen? Das war einfach die Frage, wie es weiter verarbeitet wird. Ich meine, dass man so etwas nicht abschließend in einer Anhörung klären kann, ist wahrscheinlich auch klar.

Beate Wieseler: Wir werden uns natürlich die Operationalisierung in den einzelnen Studien genau anschauen. Wir haben ja auch bei Ihnen die vollständigen Studienberichte angefordert. Damit werden wir sehr viel mehr Informationen haben, als das normalerweise in Publikationen der Fall ist. Diese Informationen werden wir nutzen. Und dann werden wir entscheiden müssen, was diese Daten hergeben.

Peter Jüni: Ich weiß nicht, wie das normale Vorgehen ist. Falls es aus Ihrer Perspektive möglich wäre, eine zusätzliche Operationalisierung zu erzielen, und es auch möglich wäre, aufgrund der bestehenden Daten und der Auflösung der Daten, die Sie von clinical events commitees haben, vielleicht mit einer zusätzlichen Operationalisierung zu arbeiten, sind wir, denke ich, dort auch noch offen für Vorschläge, für Input. Denn ich glaube, es besteht wirklich eine gewisse Ratlosigkeit.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, dann habe ich den Eindruck, dass wir TOP 3 abschließen können.

Ich rufe auf:

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Berücksichtigung der Erkrankungsstadien bei der Bewertung der Endpunkte

Susanne Ebrahim: Die Vertreter der Firma AstraZeneca haben in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass eine Unterscheidung der Endpunkte bezüglich des Erkrankungsstadiums vorgenommen werden muss. Für uns stellt sich die Frage an Sie: Für welche der im vorläufigen Berichtsplan genannten Endpunkte sollte eine solche Unterscheidung nach Erkrankungsstadium vorgenommen werden?

Silke Zaun: Ich denke, im Grunde ist das Thema hier schon hinreichend diskutiert worden. In dem Berichtsplan, wie er geschrieben wurde, war es nicht so ganz deutlich, wo Sie über die Situation des frühen Mammakarzinoms sprechen und wo Sie über die Situation des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sprechen. So gilt zum Beispiel der Endpunkt krankheitsfreies Überleben für Patientinnen, die in der kurativen Situation ein frühes Mammakarzinom hatten, während der Endpunkt progressionsfreies Überleben ein Endpunkt ist, der sich auf die Situation des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bezieht. Aber ich denke, im Verlauf der Diskussion ist eigentlich klargeworden, dass, wenn auch im vorläufigen Berichtsplan nicht so klar unterschieden, die Unterscheidung hier durchaus sehr klar ist.

Susanne Ebrahim: Gibt es darüber hinaus noch Endpunkte, die Sie den verschiedenen Krankheitsstadien zuordnen würden, oder nicht?

Silke Zaun: Es gibt sicherlich Endpunkte, die relevant sind, die zum Teil in diesen älteren Studien, über die wir hier sprechen, nicht in der Ausführlichkeit untersucht wurden, in der sie zukünftig untersucht werden. Es sind zum Beispiel lebensqualitätsbezogene Endpunkte wie Schmerz. Schmerz ist ein typisches Symptom in der progressiven Situation und ist weniger ein relevanter klinischer Endpunkt in der kurativen Situation.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es dazu weitere Wortmeldungen? - Wir haben es tatsächlich schon gestreift in den anderen heutigen Diskussionspunkten. Haben Sie noch Bedarf, Frau Ebrahim?

Susanne Ebrahim: Nein.

Moderator Jürgen Windeler: Dann schlage ich vor, den TOP 4 abzuschließen.

Ich rufe auf:

4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Endpunkt Gesamtüberleben

Susanne Ebrahim: Dieses Thema wurde auch schon angesprochen. Trotzdem noch einmal: Die Firma Pfizer hat darauf hingewiesen, dass Studien mit dem Endpunkt Gesamtüberleben nicht immer durchführbar seien, und benennt bestimmte Situationen. Die Situationen, die Sie benennen, stellen ja hauptsächlich methodische Gründe dar bezüglich der Durchführbarkeit

von Studien mit dem Endpunkt Gesamtüberleben. Für uns ist die Frage: Bedeutet das denn, dass die Patientenrelevanz dieses Endpunktes infrage gestellt wäre? Jetzt hatten Sie sich, Frau Eberhard, schon dazu eindeutig geäußert. Vielleicht stellen wir das noch einmal in den Raum. Steht das für die anderen Anwesenden infrage?

Moderator Jürgen Windeler: Für das Protokoll: Ich sehe allgemeines Kopfschütteln.

Silke Zaun: Ich würde es gerne kurz kommentieren. Ich verstehe jetzt Ihre Frage so, dass für das ... Die Frage an uns war: Sehen wir das Gesamtüberleben als einen relevanten Endpunkt an? - Ja, selbstverständlich, das tun wir, in jedem Fall. Nichtsdestotrotz, denke ich, kann man das Gesamtüberleben bei erkrankten Menschen immer nur als einen von verschiedenen relevanten Endpunkten bewerten. Insbesondere bei der Problematik des frühen Mammakarzinoms denke ich, dass das Gesamtüberleben zwar ein Endpunkt ist, den nachzuweisen ein nice to have ist. Aber was wollen wir mit unserer Therapie? - Wir wollen die Patientin heilen. Und in dem Moment, wo die Krankheit wieder auftritt, hat unsere Therapie versagt und nicht erst dann, wenn die Patientin verstorben ist.

Anne Eberhard: Das möchte ich vorbehaltlos unterstützen.

Peter Jüni: Ich verstehe den Punkt von Pfizer eigentlich auch dahingehend, dass es häufig einfach schwierig ist, eine Studie auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu powern und die Studien noch bezahlen zu können. Aber es ist keine Frage der finanziellen Machbarkeit. Ich hätte das weniger als methodologische Argumentation verstanden, sondern als eine Argumentation der Machbarkeit. Wir können häufig nicht auf das Gesamtüberleben powern. Ist das eine richtige Interpretation von mir?

Silke Zaun: Ist richtig.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube nur, das ist ein wichtiger Aspekt, und zwar Machbarkeit sowohl unter finanziellen als auch unter sozusagen kurzzeitigen Beobachtungsende von Studien. Wir müssen aber noch einmal ... Der Punkt ist nicht trivial. Sie haben alle den Kopf geschüttelt bzw. sich noch einmal zum relevanten Endpunkt Gesamtüberleben bekannt, was ja auch die allgemeine Wahrnehmung im Zusammenhang mit Krebserkrankung ist, im Übrigen auch die Botschaft, die Onkologen ihren Patientinnen und Patienten vermitteln. Das bedeutet aber, wenn ich in Studien das Gesamtüberleben nicht ermitteln kann, aus nachvollziehbaren Gründen ausdrücklich, dass dann die Kriterien, die dort verwendet werden, sogar Kritik am Gesamtüberleben sind und sein müssen. Irgendwie muss ich ja etwas über das Gesamtüberleben herausfinden. Ich kann zwar sagen, es ist schwierig zu messen, aber wenn ich das Gesamtüberleben als relevanten Endpunkt betrachte, dann heißt es, dass ich irgendwelche Informationen darüber brauche. Und der Punkt ist - darauf würde ich auch noch einmal insistieren: Ich glaube nicht, dass es vertretbar ist, zu sagen, wir alle zusammen bekennen uns hier zum Gesamtüberleben, finden es wahnsinnig wichtig, begnügen uns aber fröhlich damit, dass das gar nicht erhoben werden kann. Das ist eine Botschaft, die

nicht geht. Das Gleiche gilt übrigens auch bei der Progression. Auch da würde ich die Frage stellen: Was ist denn mit dem Gesamtüberleben? Leben die Patienten vielleicht alle kürzer, obwohl die Progression früher festgestellt werden kann? Das sind, glaube ich, Dinge, die noch einmal in den Blick kommen.

Das heißt konkret: Ich nehme jetzt auch die Äußerungen hier als Unterstützung, dass Gesamtüberleben ein wichtiger Endpunkt, das heißt auch, ein wichtiges Bewertungskriterium für den Nutzen dieser Therapien ist.

Dirk Holler: Ich denke, es herrscht definitiv Einigkeit, dass das Gesamtüberleben <u>ein</u> sehr wichtiger Endpunkt ist. Es bedeutet aber nicht, dass alles nur auf diesen einen Endpunkt herausläuft, sondern wir haben ja gerade vorhin diskutiert, es gibt viele andere auch relevante Endpunkte, sodass aus methodischer Sicht eine Relevanz dasteht, wenn sich nicht alles auf diesen einen Endpunkt fokussieren muss. Ich glaube, das war wichtig. Es gibt auch noch etwas anderes.

Peter Jüni: Ich denke, dass er durchaus gemessen werden kann, dass wir häufig in der Einzelstudie zu wenig präzise die Hazard Ratio für diesen Endpunkt abschätzen können, aber der Vorteil der Situation, die wir hier haben, ist, dass wir davon ausgehen können, dass sämtliche Studien und sämtliche Studienresultate für uns erhältlich sind. Das ist eine Situation, in der genau die statistische Zusammenfassung der Resultate in einer Meta-Analyse zum Tragen kommt, und uns hilft effektiv, den Effekt der Therapie auf das Gesamtüberleben vernünftig abschätzen zu können, jenseits der einzelnen Studie und hoffentlich mit genügend statistischer Power.

Beate Wieseler: Ich wollte auch den Punkt machen, dass wir uns hier in der Situation der Meta-Analyse befinden, wo wir vielleicht dann doch die Power haben, Aussagen zum Gesamtüberleben zu machen.

Ich möchte aber noch einen Punkt aufgreifen, den Herr Windeler hervorgehoben hat. In dem Moment, wo es schwierig ist mit dem Gesamtüberleben, wo wir aber diese Information für die Patientinnen brauchen oder Aussagen zum Gesamtüberleben machen wollen, ist die Frage: Welche dieser Endpunkte sind Surrogate für das Gesamtüberleben? Ich glaube schon, dass wir den Anspruch an die Therapien hätten, wenn sie ein erkrankungsfreies Überleben verlängern, dass das dann vielleicht auch ein Gesamtüberleben verlängern kann.

Ich komme dann zurück auf die Arbeit, die wir zur Validierung von Surrogaten in der Onkologie gemacht haben. Wir haben da ja systematisch untersucht, welche Methodik zur Verfügung steht, um die Surrogateigenschaften zu prüfen. Ich möchte das einfach noch einmal verbinden mit einem Appell an Sie, weil nur Sie haben die Daten, diese Untersuchungen zu machen, genau diese Untersuchungen vorzunehmen und auf Basis Ihrer Daten zu prüfen: Welche Aussagekraft hat das erkrankungsfreie Überleben und welche Aussagekraft hat das progressionsfreie Überleben, so wie Sie es in Ihren Studien

29.11.2012

operationalisieren, für das Gesamtüberleben? Ich würde sagen: Vielleicht ist dieses Projekt eine gute Gelegenheit, das mal zu tun, auch auf Basis Ihrer Daten, die bei Ihnen in den Häusern vorliegen.

Silke Zaun: Mir ist nicht so recht klar, warum das Gesamtüberleben bei Patientinnen in der Situation des frühen Mammakarzinoms ein Endpunkt ist, der härter bewertet wird als das krankheitsfreie Überleben. Da kann ich Ihnen nicht folgen, weil ich denke - das habe ich gerade schon gesagt -, das Wiederauftreten des Brustkrebs an sich ist ein erheblicher Morbiditätsendpunkt für die Patientin. Sicher muss man das Gesamtüberleben in dem Hinblick beobachten, dass Sie natürlich nicht wollen, dass Ihre tolle Therapie, die den Brustkrebs verhindert, dafür sorgt, dass die Patientin an den Nebenwirkungen der Therapie verstirbt.

Aber ich möchte noch einmal sagen: Die Aufgabe der adjuvanten Therapie ist, dafür zu sorgen, dass kein neuer Brustkrebs auftritt, und nicht ansonsten für das längere Überleben der Patientin zu sorgen.

Beate Wieseler: Ich würde gar nicht die Frage diskutieren, ob das ein härterer Endpunkt ist in der Frage der adjuvanten Therapie. Aber ich glaube, es ist nach wie vor ein relevanter Endpunkt, weil einfach diese Krebserkrankung selbst eine Einschränkung der Überlebenszeit primär als Prognose bedeutet. Da, finde ich, ist es nach wie vor relevant, auch unabhängig davon, wie lange die Patientin krankheitsfrei bleibt.

Peter Jüni: Ich würde differenzieren zwischen hart und relevant. Es ist klar, dass Gesamtsterblichkeit der härteste Endpunkt immer aller ist, weil er keine Spielräume für Interpretationen offenlässt. Das heißt aber nicht, dass er per se relevanter ist, auch patientenrelevanter ist als das rezidivfreie Überleben. Ich glaube, es hat niemand von IQWiG oder von uns im Moment gesagt, dass für die adjuvante Situation die Rezidive relevanter oder weniger relevant wären für die Patienten als die Sterblichkeit insgesamt. Also dieser composit von Rezidiv oder Sterben wird bei uns im Prinzip überhaupt nicht gegeneinander abgewogen im Vergleich zur Gesamtsterblichkeit. Gesamtsterblichkeit ist einfach härter bezüglich Interpretation.

Anne Eberhard: Ich möchte noch darauf hinweisen, dass das progressionsfreie Überleben durchaus auch unabhängig vom Gesamtüberleben gesehen werden muss, weil das wirklich patientenrelevant ist. Es ist auch eine Frage: "Wie lebt die Patientin?", und nicht nur: "Wie lange lebt die Patientin?" Und wenn sie progressionsfrei lebt, lebt sie letztendlich besser.

Beate Wieseler: Vielleicht dazu noch einmal, auch im Zusammenhang mit der EMA-Guideline, die Sie zitiert haben. So ganz uneingeschränkt ist die EMA ja nicht von dem progressionsfreien Überleben überzeugt. Die akzeptiert im Grunde genommen das in Entscheidungssituationen, wo sie kein Problem mit einem Risk-Benefit hat. Aber wenn durch die Therapie eine Belastung auf die Patientin zukommt, sieht auch die EMA das

progressionsfreie Überleben nicht als ausreichend an, um da eine abschließende Entscheidung zu treffen. Ich denke, das zeigt auch noch einmal, dass es eben nicht allein auf den Zeitpunkt des Progresses mit all den methodischen Schwierigkeiten, die wir diskutiert haben, ankommt, sondern tatsächlich, dass auch andere Faktoren wie zum Beispiel auch die Risiken, die durch die Therapie entstehen, eine Rolle spielen. Ich sage das, um zu unterstreichen, dass das Gesamtüberleben insbesondere dann auch beim fortgeschrittenen Brustkrebs und auch andere Aspekte der Erkrankung wie Symptomatik, Lebensqualität eine Rolle spielen. Das ist nicht ausschließlich abzubilden mit dem progressionsfreien Überleben.

Anne Eberhard: Da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Natürlich muss man immer bei einer Therapie berücksichtigen, welche Nebenwirkungen sie hat. Gerade bei Chemotherapien können die natürlich gravierend sein. Deswegen sollte man möglichst ohne Chemotherapien auskommen, wenn es geht.

Sarah Schmitter: Auf der anderen Seite sagt die EMA aber auch nicht, dass es immer das OS sein muss. Sie sagt, wie es Frau Eberhard ausgeführt hat, dass es halt Situationen gibt, wo halt das PFS herangezogen werden kann oder sogar muss, natürlich immer, wenn ein primärer Endpunkt PFS, ein sekundärer Endpunkt OS laut EMA-Guidelines.

Dirk Holler: Kurze Verständnisfrage: Wenn die EMA da ohnehin draufguckt - sie bewertet ja die Wirksamkeit -, dann sollte man ja eigentlich sagen: Bei der Zulassung würde das ja schon passen. Oder?

Moderator Jürgen Windeler: Das ist eine Diskussion, die wir eigentlich hier nicht unbedingt aufmachen müssen. Die wird ausführlich und mehr oder weniger skurril geführt. Ich glaube, das brauchen wir hier nicht zu vertiefen. Ganz abgesehen davon wäre der Adressat der G-BA, der uns den Auftrag gegeben hat.

Wir haben es hinbekommen, eine ganze Reihe von – "Missverständnisse" wäre fast schon zu viel gesagt - unklaren Interpretationen zu sortieren. Gibt es zu diesem Punkt - ich rufe die Punkte 3, 4 und 5 zusammen auf, also Bewertung der Endpunkte - noch Wortmeldungen?

Julia Schiffner-Rohe: Ich würde es gerne für mich gedanklich ein bisschen zusammenfassen, was wir jetzt diskutiert haben. Wir haben überhaupt keinen Zweifel daran, dass das diseasefree survival und progression-free survival inhaltlich eine Patientenrelevanz hat.

Moderator Jürgen Windeler: Von wem sprechen Sie jetzt?

Julia Schiffner-Rohe: Ich spreche jetzt von dem Raum, was ich aus der Diskussion mitgenommen habe.

Moderator Jürgen Windeler: Weil ich vorhin etwas ganz anderes gesagt habe. Deswegen sind wir von dem "wir" leicht irritiert.

Julia Schiffner-Rohe: Gut. Worin die Problematik zu bestehen scheint, ist die Operationalisierung des disease-free und progression-free survival aufgrund der Artefakte, die wir durch die - ich habe es so aufgenommen – Protocol-mandated-Artefakte, die Sie da an der Stelle gesehen haben. Ich versuche es bloß mal für mich, es gedanklich zu fassen.

Peter Jüni: Ich würde es weiter differenzieren. Entschuldigung, dass ich Sie unterbreche. Aber differenzieren Sie das disease-free, haben wir dieses Problem eigentlich nicht, dafür nur minimal von der progression-free. Bei der progression-free haben Sie es.

Julia Schiffner-Rohe: Gut.

Zum Dritten - das würde ich für mich jetzt noch mitnehmen - haben wir als Pharmaindustrie den Auftrag mitbekommen – oder ich nehme den Auftrag mit –, uns Gedanken darüber zu machen, wie wir genau diese Problematik lösen können, um dann auch das progression-free survival in die Bewertung mit aufnehmen zu können, weil die im Moment nicht operationalisierbar ist. Ist das eine korrekte Zusammenfassung der Diskussion, die jetzt stattgefunden hat? Denn sonst hätte ich gerne die Klärung von Ihrer Seite, wie Sie das sehen.

Moderator Jürgen Windeler: Also, zum zweiten Teil: "Auftrag" ist vielleicht ein bisschen zu hoch interpretiert. Aber in der Tat, weil der Hinweis speziell von Herrn Jüni, zu sagen ... Der hat mit meiner Interpretation gleich etwas zu tun. Wenn Sie zu dem Vorgehen, zu der Definition, zu der Interpretation der Bewertungskomitees, was jetzt hier als progressionsbzw. progressionsfrei in den jeweiligen Studien definiert worden ist, wie da vorgegangen worden ist, etwas beitragen können, ist das erst einmal im Grundsatz willkommen, nicht in einem Jahr, aber relativ bald.

Der zweite Punkt: Den Auftrag von Frau Wieseler würde ich ausdrücklich erwähnen, Ihre Daten, auch nicht nur aktuell, die Sie ja haben, zu der Frage der Surrogatvalidität von welchen Surrogatkriterien auch immer, zu irgendeinem anderen relevanten Endpunkt zu nutzen und auszuwerten.

Jetzt zu dem ersten Punkt. Dass in dem Sinne insbesondere das progressionsfreie Überleben ein relevanter Endpunkt ist, teile ich so nicht, und zwar nicht nur wegen der Artefakte, sondern - ich habe das vorhin auch gesagt - weil progressionsfreies Überleben dann ein patientenrelevanter Endpunkt ist, wenn - das ist anders als beim erkrankungsfreien Überleben - irgendwie explizit der Patientenbezug, die Patientenrelevanz deutlich gemacht werden kann, was auch immer das genau bedeutet. Insofern hängt es auch nicht davon ab, dass es patientenrelevant ist und nur einer Operationalisierung bedarf, sondern die Operationalisierung entscheidet dann darüber, ob es patientenrelevant ist oder nicht.

Silke Zaun: Zu dem Punkt habe ich eine Frage. Und zwar haben Sie ja in Ihrem Berichtsplan den Endpunkt symptomatische Tumorprogression definiert, den ich so aus Studien nicht kenne. Da würde mich interessieren, ob das Ihre Intention war oder ob das in irgendwelchen

Studien ... Das ist ja ein Endpunkt, der in Studien so nicht gemessen wird. Ich frage, wie Sie dachten, das zu messen oder zu operationalisieren.

Peter Jüni: Ich bin nicht Onkologe, ich bin Internist und habe einen kardiologischen Hintergrund. Ich bin klinischer Epidemiologe. Wir haben das besprochen mit Stefan Aebi als onkologischen Experten noch einmal und haben das auch mit IQWiG besprochen. Wir sehen dasselbe Problem wie Sie - der Faktor kommt wieder zurück -, dass genau diese Definition der symptomatischen Progression im Moment nicht Mainstream ist in irgendeiner dieser Studien normalerweise. Deswegen wäre es für uns wichtig. Wenn wir die Perspektiven, aus meiner Perspektive, die auch gebiased ist, natürlich eine durchaus vertretbare Perspektive, von IQWiG vertreten, ist es klar, dass IQWiG diese symptomatische Progression in den Vordergrund stellt, weil damit im Prinzip diese Patientenrelevanz aus meiner Perspektive gegeben ist. Das widerspricht ganz klar im Moment den Gegebenheiten in den randomisierten Studien in der Onkologie, also insbesondere in dieser Situation. Das haben wir dann erkannt und haben es auch mehrmals diskutiert. Dort, denke ich, ist diese Krux tatsächlich gegeben. Das ist im Moment nicht hundertprozentig vereinbar, die Anliegen, die einerseits da sind vonseiten des IQWiG, mit dem, was im Moment in den Studien gemacht wird. Deswegen die Frage: Was haben die clinical events commitees tatsächlich gemacht? Wäre es unter Umständen möglich, das so in dieser Art und Weise zu operationalisieren? Die Operationalisierung existiert im Moment aus meiner Perspektive nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt haben wir mehrere Interpretationen und Zusammenfassungen gemacht. Dann würde ich jetzt vorschlagen, dass wir diese Tagesordnungspunkte 3, 4, 5, also 5 zum Schluss, abschließen. Ich gucke noch einmal nach links und rechts.

Wir kommen zu

4.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes

Gibt es von unserer Seite dazu etwas? - Ich glaube nicht.

Anne Eberhard: Ich habe einen Punkt. Und zwar möchten wir nur noch einmal klarstellen, dass das Megestolacetat aufgrund seiner antiöstrogenen Wirkung, wie das auch in der Fachinformation erklärt wird, als antiöstrogen berücksichtigt werden sollte und deswegen auch als Vergleichsintervention in der Bewertung mit aufgeführt werden sollte, obwohl es explizit bei den Beispielen nicht aufgeführt worden ist.

Moderator Jürgen Windeler: Können wir es bei dem Hinweis belassen? - Gut, dann nehmen wir den Hinweis auf.

Gibt es weitere Wortmeldungen? - Das scheint nicht der Fall zu sein.

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom

29.11.2012

Dann bedanke ich mich sehr, dass Sie da waren. Vielen Dank für diesen klaren und sehr fachbezogenen offenen Austausch. Das ist immer sehr gewinnbringend. Ich hoffe, dass Sie mal wiederkommen.

Ich schließe die Erörterung und biete Ihnen an, sich noch mit einem Imbiss zu stärken.

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan A10-03Version 1.0Aromatasehemmer beim Mammakarzinom29.11.2012

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

			Seite
A 1	Ste	ellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A	1.1	AstraZeneca GmbH	A 2
A	1.2	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	A 8
A	1.3	Pfizer Pharma GmbH	A 11

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 AstraZeneca GmbH

Autoren:

Richter, Kai Runge, Claus Stremmel, Beate Zaun, Silke



Stellungnahme

zum vorläufigen Berichtsplan

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom

(Auftrag A 10-03; Version 1.0, Stand 29.03.2012)

Die AstraZeneca GmbH (nachfolgend AstraZeneca genannt) nimmt wie folgt Stellung zum vorläufigen Berichtsplan A10-03 vom 29. März 2012 und bittet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) um die im Folgenden beschriebenen Änderungen bzw. Präzisierungen:

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Kapitel 1 "Hintergrund"

Bei der Beschreibung der Therapieschritte beim Mammakarzinom ist nach unserer Auffassung die endokrine Therapie, die das Anliegen des zu erstellenden Berichtes sein wird, zu kurz dargestellt und bildet damit die unterschiedlichen Behandlungssituationen beim frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinom nicht korrekt ab.

Im Abschnitt **Endokrine Therapie** (S. 4ff.) wird nur die adjuvante endokrine Therapie näher beschrieben. Jedoch wird eine endokrine Therapie gemäß der geltenden S3 Leitlinie [Referenz 6 des vorläufigen Berichtsplans] auch in der fortgeschrittenen Situation eingesetzt. Sie ist nach Statement Met-4 die Therapie der Wahl bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus. Hiernach sollte einer Hormontherapie generell vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.

Nach unserer Auffassung sollte dies auch in den im Berichtsplan dargestellten Therapiestrategien berücksichtigt werden (Seiten 5-6). Momentan werden hier nur die adjuvanten Therapiestrategien beschrieben.

Gemäß der S3-Leitlinie [Referenz 6 des vorläufigen Berichtsplans] werden in der fortgeschrittenen Situation endokrine Therapien bis zur Progression eingesetzt. Bei Progression ist der Wechsel auf eine andere endokrine Therapie indiziert. Erst nach Ausschöpfung der endokrinen Behandlungsmaßnahmen bzw. wenn die Patientin offenbar von einer endokrinen Therapie nicht (mehr) profitiert, empfiehlt die S3 Leitlinie eine zytostatische Therapie. Die jeweils aktuellen AGO Guidelines geben zusätzlich Empfehlungen zur Reihenfolge der endokrinen Therapieschritte in der metastasierten Behandlungssituation. Diese werden jährlich den aktuellen Erkenntnissen aus Studien angepasst und online veröffentlich [Bezug nehmend auf Referenz 2 im Berichtsplan ist die ieweils aktuelle Version online unter http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinien/mamma/ einzusehen].

Kapitel 2 "Ziele der Untersuchung"

Zu den Zielen der Untersuchung bitten wir das IQWiG um Präzisierung, ob der Bericht nur die adjuvante Therapiesituation oder auch die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms behandeln soll. Hier ist zu beachten, dass Aromatasehemmer für die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sowohl als 1st-line Therapie als auch in der 2nd-line oder in späteren Therapieschritten eingesetzt werden können [Referenzen 2,6 des vorläufigen Berichtsplans].

Kapitel 4 "Methoden"

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Als Vergleichsintervention zu Aromatasehemmern nennt das IQWiG neben Tamoxifen und den anderen Aromatasehemmern weitere Äntiöstrogene (z.B. Toremifen, Fulvestrant). Toremifen ist nur für die 1st -line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms postmenopausalen Patientinnen zugelassen.[1] Fulvestrant ist nur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen zugelassen.[2] Auffassung entsprechend unserer ist bei Vergleichsintervention nach dem Zulassungsstatus der einzelnen Medikamente zu unterscheiden und die beiden Therapiesituationen frühes fortgeschrittenes Karzinom sind gesondert zu betrachten.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

In diesem Kapitel werden die patientenrelevanten Endpunkte unabhängig vom Erkrankungsstadium aufgeführt. Auch im Hinblick auf Endpunkte klinischer Studien muss jedoch nach den unterschiedlichen Erkrankungsstadien des Mammakarzinoms – adjuvante Situation bei frühem Brustkrebs oder palliative Situation bei fortgeschrittenem Brustkrebs – unterschieden werden. Daher bitten wir um deren Konkretisierung hinsichtlich des Stadiums des Mammakarzinoms.

Als ein zu untersuchender Endpunkt wird die "symptomatische Tumorprogression" festgelegt. Dies ist nach unserer Kenntnis kein definierter Endpunkt von Studien und uns ist keine zulassungsrelevante Studie bekannt, in der dieser Endpunkt untersucht wurde. Daher bitten wir das IQWiG, im Berichtsplan darzulegen, wie sich dieser Endpunkt definiert und anhand welcher Kriterien dieser Endpunkt geprüft werden soll.

Die Endpunkte "krankheitsfreies Überleben", der sich auf das frühe Mammakarzinom bezieht, und "progressionsfreies Überleben" der sich auf das fortgeschrittene Mammakarzinom bezieht, sollen gemäß Berichtsplan auf ihre Patientenrelevanz hin überprüft werden. Auch hier bitten wir darum, im Berichtsplan klar darzulegen, nach welcher Methodik diese Prüfung erfolgt.

Da der Endpunkt "krankheitsfreies Überleben" sich auf die Therapie des frühen Mammakarzinoms bezieht [3,4,5] scheint es verwunderlich, dass die Patientenrelevanz dieses Endpunktes in Frage gestellt wird.

Das primäre Ziel der adjuvanten endokrinen Therapie beim frühen Mammakarzinom ist es, nach einer potentiell kurativen Therapie ein Wiederauftreten des Mammakarzinoms zu verhindern. Dies sollte mit einem möglichst geringen zusätzlichen Risiko für die betroffenen Patientinnen erreicht werden. Patientinnen, die an Brustkrebs erkranken, sind im Mittel 62-64 Jahre

alt [Referenz 10 des vorläufigen Berichtsplans], die meisten dieser Patientinnen werden nicht an ihrem Brustkrebs sondern an einer anderen Ursache versterben [Referenz 10 des vorläufigen Berichtsplans]. Es ist unsere Auffassung, dass es die Bedürfnisse mündiger Patientinnen in Frage stellt, wenn die Freiheit von einer Brustkrebserkrankung nicht an sich als patientenrelevant angesehen wird.

Das Erkrankungsalter gilt es nach unserer Auffassung im Übrigen auch und insbesondere für die Bewertung des Endpunktes **Gesamtüberleben** bei Studien zum frühen Brustkrebs zu beachten.

Für den Endpunkt "progressionsfreies Überleben" ist nach unserer Auffassung die Patientenrelevanz schon darin begründet, dass die betroffene Patientin, die sich in einer palliative Situation befindet, eine längere Zeit ohne Fortschreiten ihrer Tumorerkrankung erlebt und damit eine Zeit mit geringerer körperlicher und psychischer Belastung erlebt als im Progress. Darüber hinaus konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass sich dieser Endpunkt in einen Überlebensvorteil übersetzen kann. [6] Der Effekt der einzelnen Therapien kann jedoch oft in Einzelstudien nicht hinreichend abgebildet werden, da er in Anbetracht der Möglichkeit zahlreicher nachfolgender Therapien verwässert wird. [7] Eine Metaanalyse zu Aromatasehemmerstudien beim fortgeschrittenen Brustkrebs konnte trotz dieser Problematik zeigen, dass Aromatasehemmer der dritten Generation einen Überlebensvorteil mit sich bringen. [8]

Auch wenn in Einzelstudien oft keine Überlebensvorteile gezeigt werden können, gilt gerade für die Indikation fortgeschrittenes Mammakarzinom, dass sich die Gesamtprognose der Patientinnen Dank der erweiterten Therapiemöglichkeiten seit den 70ger Jahren erheblich verbessert hat. [9] Wie in anderen Therapiegebieten auch kann es bei der Bewertung der Aromatasehemmer entsprechend nicht rein um ein "Besser" oder "Schlechter" als die alternative Therapie gehen sonders es muss der Stellenwert der sequentiellen endokrinen Therapie bei der Bewertung der Aromatasehemmer berücksichtigt werden.

Die AstraZeneca GmbH begrüßt die Möglichkeit, zum vorläufigen Berichtsplan Stellung zu nehmen und würde sich über eine Berücksichtigung der oben aufgeführten Punkte bei der Ausarbeitung der finalen Version freuen.

Literatur

- [1] Fachinformation Fareston® 60 mg Tabletten, März 2009, Baxter Oncology
- [2] Fachinformation Faslodex® 250mg Injektionslösung, Februar 2012, AstraZeneca
- [3] The ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9: 45–53
- [4] Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five Years of Letrozole Compared With Tamoxifen As Initial Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Early Breast Cancer: Update of Study BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25(5)
- [5] Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. The Lancet 2007, Vol. 369 No. 9561 pp 559-570
- [6] Saad ED, Katz A. Overall Survival and Post-Progression Survival in Advanced Breast Cancer: A Review of Recent Randomized Clinical Trials. J Clin Oncol 28:1958-1962.
- [7] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. DKG, Juli 2008
- [8] Mauri D, Pavlidies N, et al. Survival With Aromatase Inhibitors and Inactivators Versus Standard Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer: Meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006;98: 1285 91
- [9] Giordano S, Buzdar A, Smith T, et al. Is Breast Cancer Survival Improving? Cancer 2004, 100 (1): 44-52

A 1.2 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

•		4		
/	11	П	n	r·
$\boldsymbol{\Box}$	·u	ш	w	

Kreienberg, Ralf



Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Rolf Kreienberg Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - 89070 Ulm Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Im Mediapark 8 Telefon: (Sekretariat) 50670 Köln Telefon: (Sprechstunde) Telefax: Rückspr Bearb E-Mail: Email Derichte @Towng de Ressort MA Komm NMV VW Ulm. 13.04.2012 kr/ho VQ S:\lqwig\lQWIG Berichtsplan Kopp Aromatasehemmer 05 540 ADoc FN GÖ Biometrie 2 % April 2012

Schriftliche Stellungnahme

Im Folgendem möchte ich zum IQWiG Auftrag A10-03, vorläufiger Berichtsplan "Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau" kurz Stellung nehmen:

Im Textteil fällt auf, dass IQWiG die Stadieneinteilung nach UICC bevorzugt, weil dies einfacher zu handhaben ist, als die Tumorgröße und der Nodalstatus. Dies wird üblicherweise in der Bundesrepublik nicht angewandt, kann jedoch zur Ausweitung der internationalen Literatur sinnvoll sein und bedarf keines längeren Kommentars. Die Ziele der Untersuchung sind klar formuliert. Was fehlt ist, dass die Wirksamkeit der Aromatasehemmer sowohl in der adjuvanten Situation, d. h. nach der Operation zur Vermeidung von Metastasen und Rezidiven, als auch beim metastasierten Mammakarzinom geprüft werden soll.

Dies ist in dem Berichtsplan nicht aktuell auseinandergehalten, was sicher ein schwerwiegender Nachteil ist. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass es sich um zwei völlig unterschiedliche Kollektive handelt und man hier auch wahrscheinlich zu anderen Beurteilungen kommen wird.

Der Fehler setzt sich in dem **Punkt 4.1.1 "Population**" fort. Hier heißt es: "Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Frauen mit Brustkrebs berücksichtigt. Die Behandlung mit Aromatasehemmern setzt den Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors voraus." Dies gilt für die adjuvante Situation.

Der dritte Satz:

"Dies trifft jedoch nicht für Exemestan und Letrozol bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium in der Anwendung nach einer Vorbehandlung mit Tamoxifen zu." Dies ist fälschlicherweise aus irgendeiner Leitlinie abgeschrieben worden. Selbstverständlich muss auch bei diesen Frauen vorausgesetzt werden, dass im metastasierten Stadium die Hormonrezeptoranalyse zumindest positiv war, d.h. am

Universitälsklinikum Ulm

Primärtumor bestimmt worden ist bzw. an der Metastase neu bestimmt wurde oder Tamoxifen als Firstline-Therapie gewirkt hat. Hier wird klar, dass zwischen adjuvanter Situation und metastasiertem Stadium nicht klar unterschieden wird.

Gleiches gilt für den **Punkt 4.1.3 "Patientenrelevante Endpunkte**" Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben sowie krankheitsfreies Überleben sind Patientenrelevante Endpunkte aus der adjuvanten Situation.Während symptomatische Tumorprogression überwiegend ein Endpunkt für die Metastasierung ist. Auch hier ist keine klare Linie gezogen.

Die anderen Endpunkte sind natürlich entsprechend allgemeiner Natur und können so übernommen werden.

Dies soweit zur klinischen Seite des Unternehmens, was insgesamt aktzepabel erscheint und vielleicht dieser wenigen Korrekturen bedarf.

Sollten noch Fragen bestehen oder sollten Sie noch eine detailliertere Meinung zu diesem Thema haben, bitte ich um kurze Mitteilung.

Mit freundlichen Grüßen aus Ulm

Prof. Dr. med. R. Kreienberg

A 1.3 Pfizer Pharma GmbH

Autoren:

Leverkus, Friedhelm Eberhard, Anne Chung, Chin-Hee



Stellungnahme der Firma Pfizer Pharma GmbH (im Folgenden "Pfizer)

zum

vorläufigen Berichtsplan A10-03 (Version 1.0) vom 29.03.2012

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau



1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Zu 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte progressionsfreies Überleben / krankheitsfreies Überleben

Im vorläufigen Berichtsplan ist vorgesehen, die direkte Patientenrelevanz der Endpunkte progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien zu überprüfen.

Wir sehen aus nachstehenden Gründen das progressionsfreie und krankheitsfreie Überleben – unabhängig von seiner Operationalisierung – als patientenrelevanten Endpunkt an.

Die Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2006¹, die sich momentan in Revision befindet² und zu der derzeit Stellungnahmen abgegeben werden können, fordern ein valides und zuverlässiges Maß zu Bestimmung des Nutzens. Dieselbe Forderung findet sich in den aktuellen Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)³ unter Abschnitt 3.1.1 Definition des patientenrelevanten medizinischen Nutzens bzw. Schadens. Beide Institutionen stimmen auch darin überein, dass das Gesamtüberleben (Mortalität) der geeignetste Endpunkt aus methodischer sowie aus klinischer Sicht ist. Allerdings werden sowohl in der EMA-Leitlinie von 2006 als auch in der derzeit überarbeiteten Fassung von 2011 neben dem Gesamtüberleben auch PFS und DFS als Endpunkt zum Nachweis des Nutzens akzeptiert. In der überarbeiteten Leitlinie findet sich sogar die Aussage, dass ein verlängertes PFS bzw. DFS an sich als Nutzen für den Patienten angesehen wird. 4 Die Unterschiede zwischen der Leitlinie der EMA sowie dem Methodenpapier und dem vorläufigen Berichtsplan des IQWiG könnten darin begründet sein, dass die EMA in ihrer Leitlinie explizit auf die Besonderheiten verschiedener Therapielinien in der Onkologie eingeht.

Die Patientenleitlinie Brustkrebs II: Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung des "Leitlinienprogramm Onkologie" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. nennt u.a. als Ziele der Therapie bei vorhandenden Metastasen Kontrolle des Tumorwachstums und Verhinderung bzw. Verzögerung einer

¹ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Juni 2006. [Zugriff: 30.04.2012]. URL:

http://www.emea.europa.eu/docs/en GB/document library/Scientific guideline/2009/12/WC500017748.pdf

² European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Dezember 2011. [Zugriff: 30.04.2012]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011 [online]. September 2011. [Zugriff: 30.04.2012]. URL:

https://www.igwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4 0.pdf

⁴ Eigene Übersetzung von "Prolonged PFS/DFS as such [, however,] is considered to be of benefit to the patient." aus European Medicines Agency (2011)



Progression.⁵ Daran wird deutlich, dass das PFS für Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebses relevant ist.

In der Onkologie und damit auch beim Brustkrebs sind klinische Studien mit dem Endpunkt Gesamtüberleben nicht immer durchführbar. Die EMA benennt in der schon oben genannten Leitlinie von 2006 folgende Situationen, in denen das Gesamtüberleben als Endpunkt herangezogen werden soll:

- Es gibt keine Evidenz zu verfügbaren nachfolgenden Therapielinien.
- Die Zeit zwischen Progression und Tod ist wahrscheinlich kurz.⁶

Gemäß der EMA-Leitlinie von 2006 ist das PFS ein zulässiger Endpunkt in Situationen, wo zu erwarten ist, dass weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das Gesamtüberleben die Feststellung von relevanten Effekten auf das Gesamtüberleben entscheidend behindern könnten.⁷ Eine entsprechende Aussage findet sich auch in der derzeit überarbeiteten Fassung von 2011⁸.

In der Phase-III-Studie zu Exemestan (Aromasin®) war der Beobachtungszeitraum nicht lang genug, um den Zeitpunkt für das mediane Gesamtüberleben zu erreichen. Für die Vergleichsgruppe, die Megestolacetat erhielt, betrug es 123,4 Wochen. Die Zeit bis zur Progression des Tumors betrug in der Exemestan-Gruppe 20,3 Wochen und in der Vergleichsgruppe 16,6 Wochen⁹. Die Zeit zwischen Progression und Tod war in dieser Studie also groß und die Patientinnen könnten nach der Progression eine Reihe verschiedenster Therapien erhalten haben.

Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass im vorläufigen Berichtsplan keine Kriterien zur Operationalisierung genannt werden, anhand derer die Patientenrelevanz von PFS und DFS überprüft werden soll.

_

⁵ "Leitlinienprogramm Onkologie" der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. [Hrsg.]. Brustkrebs II. Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung. 2011. [Zugriff: 30.04.2012]. URL: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Broschueren-diverse/186 LL. Brustkrebs II.pdf

⁶ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Juni 2006. [Zugriff: 30.04.2012]. URL:

http://www.emea.europa.eu/docs/en GB/document library/Scientific quideline/2009/12/WC500017748.pdf

⁷ Eigene Übersetzung von "PFS is an acceptable endpoint in situations where it is expected that further lines of treatment with effect on OS may importantly hamper the detection of a relevant treatment effect on OS" aus European Medicines Agency (2006)

⁸ European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Dezember 2011. [Zugriff: 30.04.2012]. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf

⁹ Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18(7): 1399-1411.



2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

keine