

Herbst-Symposium 2014 ■ 28. und 29. November 2014 ■ IQWiG, Köln

Herausforderungen bei der Bewertung onkologischer Studien

Regine Potthast, Lars Beckmann, Volker Vervölgyi

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Was bisher geschah...

Bisher 22 abgeschlossene Dossierbewertungen zu Onkologika (ohne Addenda)

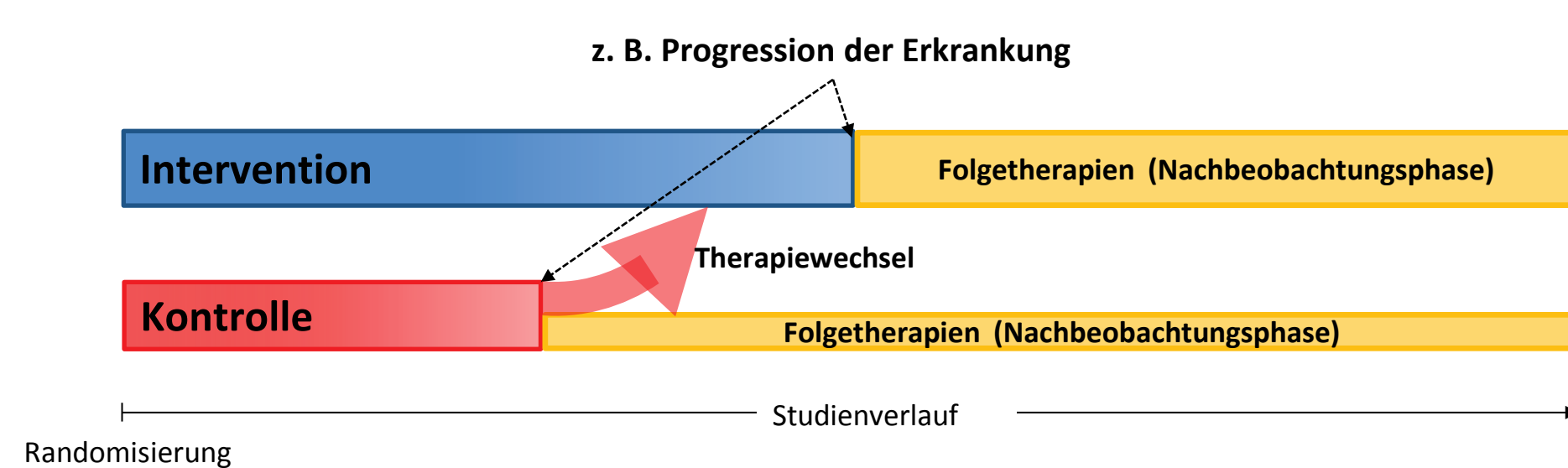
- davon in 2 Fällen ein neues Anwendungsgebiet (Abirateron, Ipilimumab)
 - und in 2 Fällen Wirkstoffe im gleichen Anwendungsgebiet erneut bewertet (Vemurafenib, Vandetanib)
- insgesamt 20 Bewertungen (von 18 Wirkstoffen)

Studienlage

- keine direkte Vergleichsstudie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: 2 (10%) Bewertungen
 - vom pU eingeschlossene Studie nicht relevant: 1 (5%) Bewertung
- in 17 (85%) Bewertungen mindestens eine relevante direkt vergleichende Studie eingeschlossen (alles RCTs)

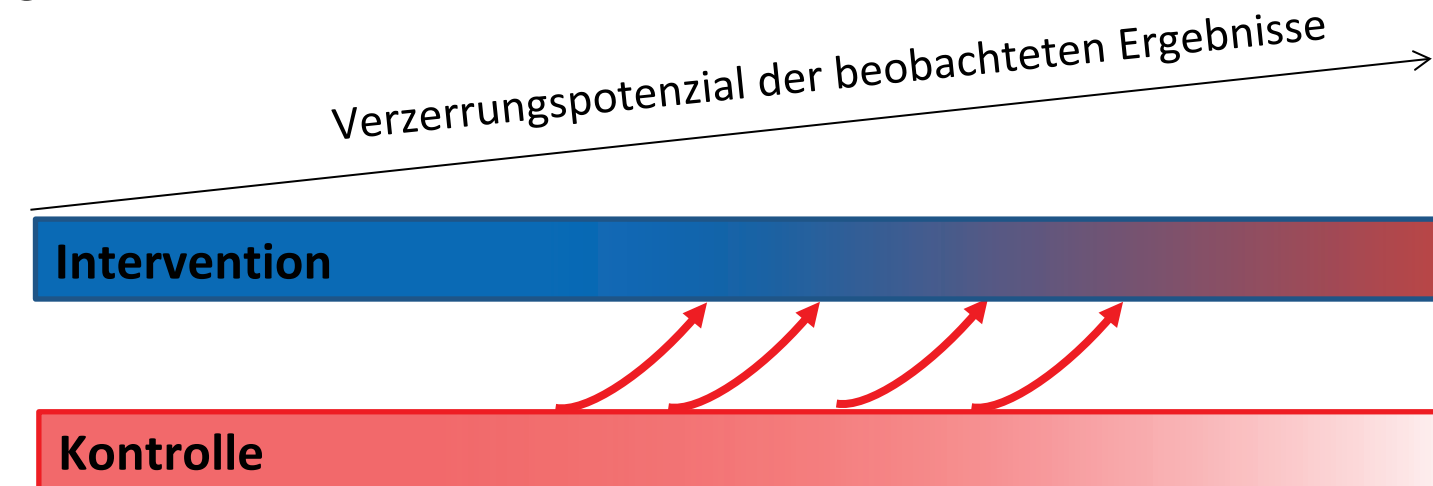
Indikation	Wirkstoffe
Prostatakrebs	Abirateron (A11-20) Cabazitaxel (A11-24) Abirateron [neues AWG] (A13-06) Enzalutamid (A13-33) Radium-223 (A14-02)
Brustkrebs	Eribulin (A11-26) Pertuzumab (A13-10) Trastuzumab Emtansin (A14-01)
Melanom	Ipilimumab (A12-07) Vemurafenib (A12-08/A13-34) Dabrafenib (A13-35) Ipilimumab [neues AWG] (A13-44)
Nierenzellkrebs	Axitinib (A12-14)
Lungenkrebs	Crizotinib (A12-15) Afatinib (A13-41)
Lymphom	Pixantron (A12-17)
Darmkrebs	Aflibercept (A13-08) Regorafenib (A13-37)
Schilddrüsenkrebs	Vandetanib (A12-09/A13-09)
Basalzellkarzinom	Vismodegib (A13-27)

Mögliches Design onkologischer Studien (schematisch)



Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm

Der Therapiewechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm in onkologischen Studien kann abhängig von einer Progression der Erkrankung sein, aber auch nach Erreichen eines vorgegebenen Ziels für PFS und / oder OS für alle Patienten im Kontrollarm erlaubt sein. Der Therapiewechsel kann protokollgemäß von Beginn der Studie an vorgegeben sein, aber auch durch Amendments im Studienverlauf eingeführt werden.



Abhängig vom Anteil der Patienten mit Therapiewechsel kann dies zu einer deutlichen Verzerrung der Effekte bei allen Endpunkten führen. Die Interpretation der Ergebnisse auf Endpunktebene sowie die Abwägung positiver und negativer Ergebnisse ist erschwert.

Abbildung 1: Vemurafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (A12-08)
BRIMS: Studienverlauf

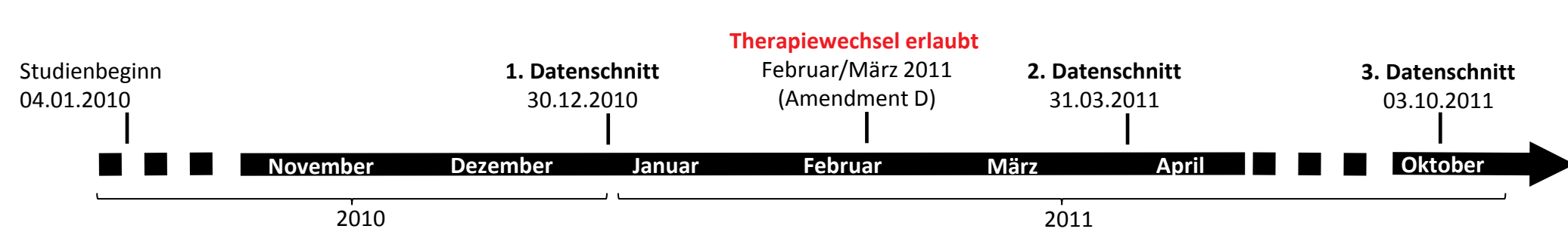
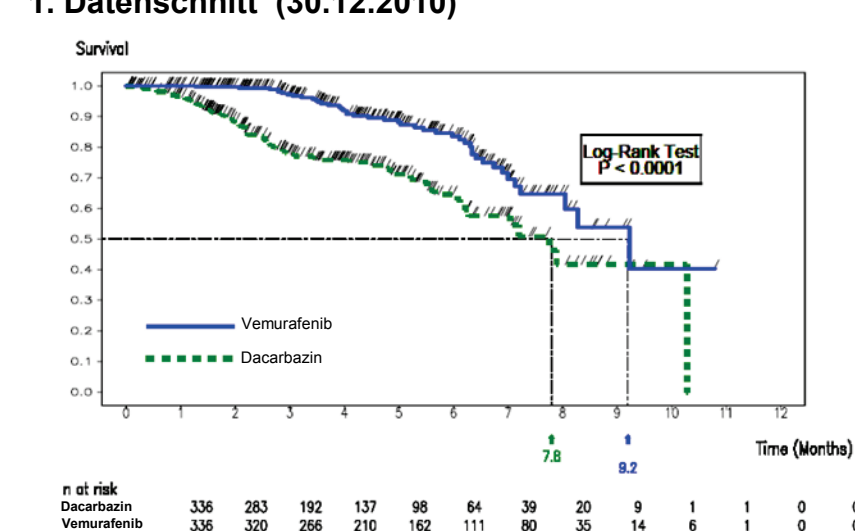


Abbildung 2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (A12-08)
1. Datenschnitt (30.12.2010)



Ergebnisse zum Gesamtüberleben – ITT-Analyse (A12-08)

Datenschnitt	Anteil Patienten mit Wechsel von Dacarbazin auf Vemurafenib	Effekt OS HR [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
30.12.2010	0	0,37 [0,26; 0,55]	erheblich
31.03.2011	50 (15%)	0,47 [0,35; 0,62]	erheblich
03.10.2011	81 (24%)	0,67 [0,54; 0,84]	erheblich

Abbildung 1 (adaptiert) entnommen aus Roche Pharma. Vemurafenib: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A
Abbildung 2 (adaptiert) entnommen aus IQWiG. Vemurafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-08

In der Dossierbewertung werden primär Auswertzeitpunkte herangezogen, zu denen noch kein Patient die Therapie gewechselt hat. Liegen diese Auswertungen nicht vor, sollten die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analysen immer dargestellt werden.

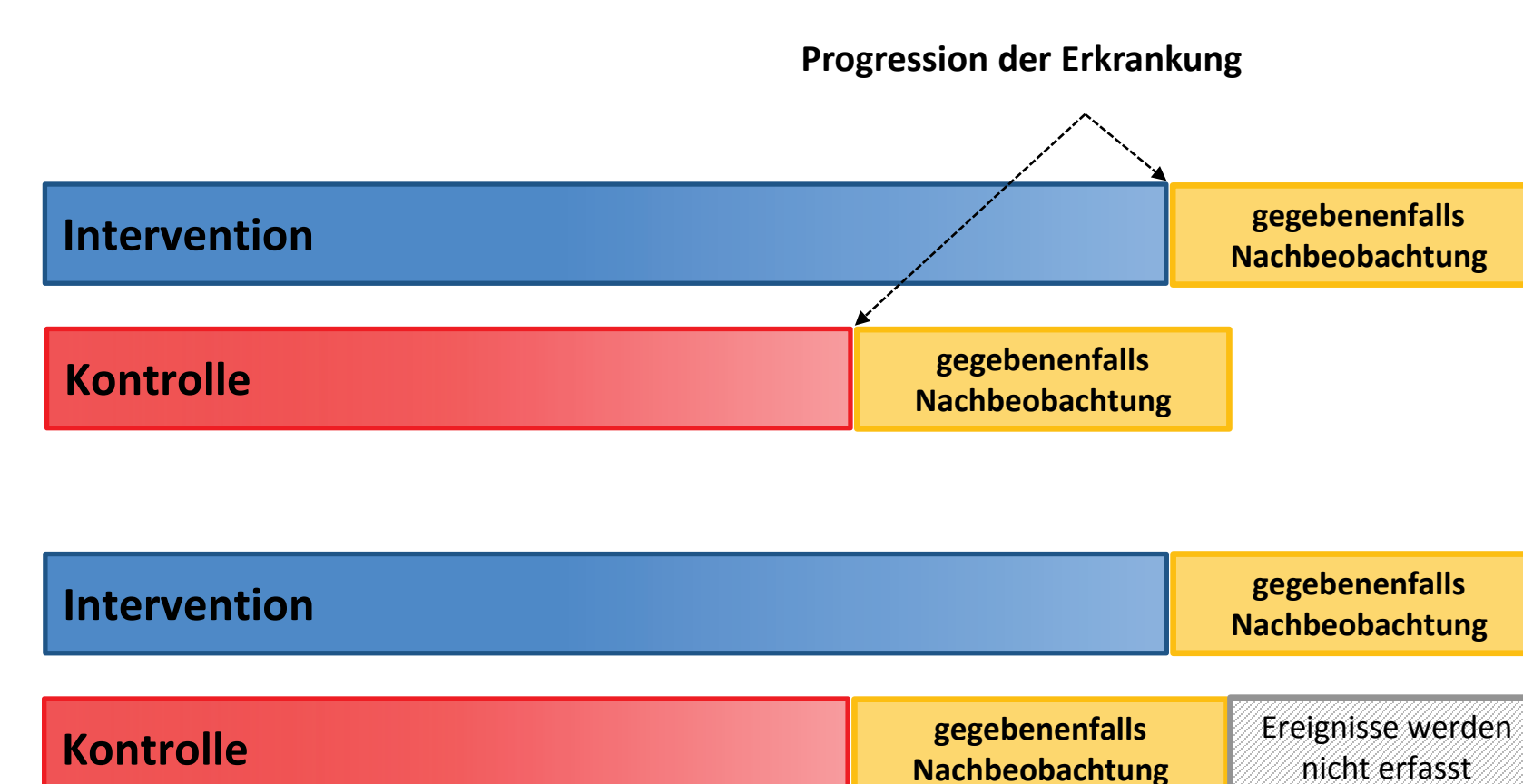
Ergebnisse weiterer statistischer Methoden werden ggf. zur Bewertung hinzugezogen. Dies erfordert aber, dass eine angemessene Darstellung solcher Analysen sowie eine Diskussion der zugrunde liegenden Annahmen vorliegt. Die mögliche Verzerrung durch einen Therapiewechsel muss bei allen Endpunkten berücksichtigt werden.

Empfehlung

- Belastbare Antworten zur Fragestellung der Studie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte müssen möglich sein
- Therapiewechsel erst nach mindestens einer aussagekräftigen Interimsanalyse zu patientenrelevanten Endpunkten

Dauer der Datenerhebung im Studienverlauf

Unterschiedliche Behandlungs-/Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen

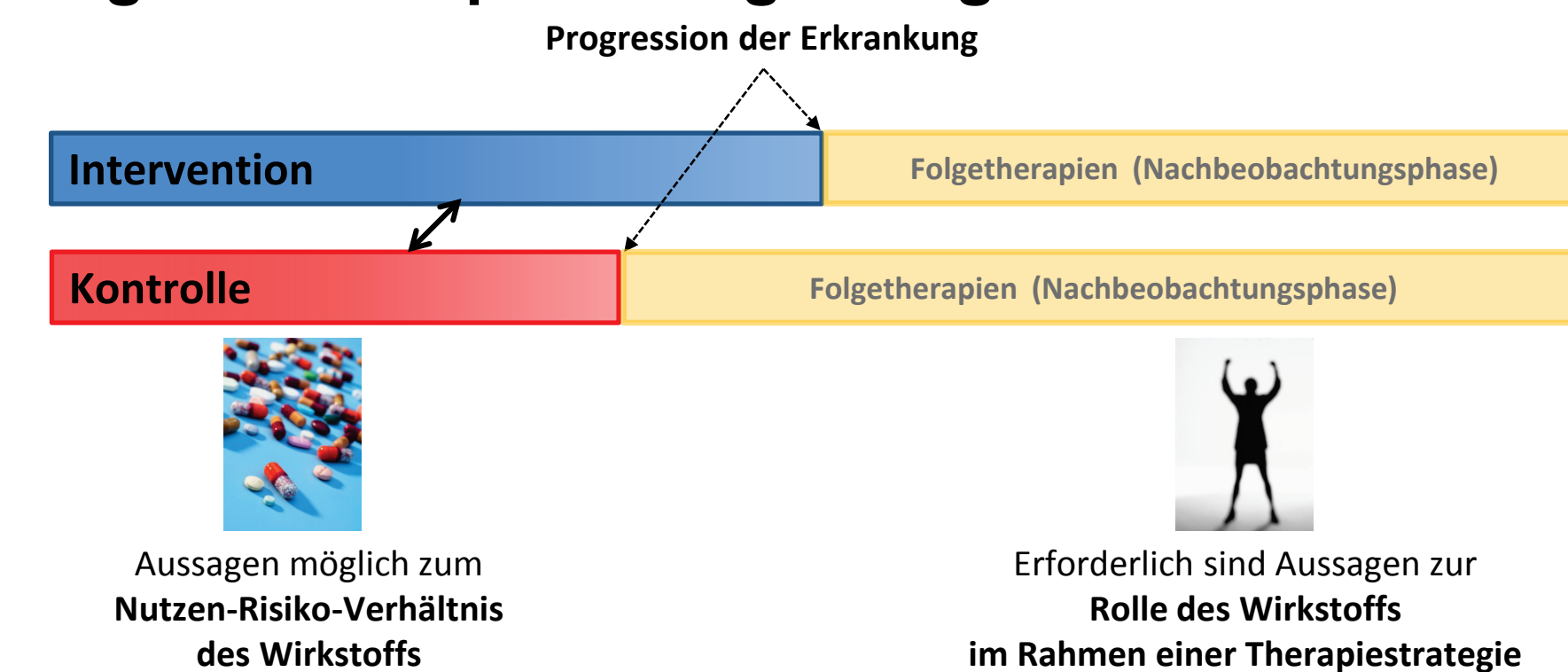


Häufig werden die Patienten in onkologischen Studien nur bis zum Auftreten einer (meist radiologischen) Progression behandelt. Für die meisten Endpunkte – mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben – endet zu diesem Zeitpunkt (ggf. nach einer kurzen Nachbeobachtung) die Beobachtung. Dies kann zu unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen führen. In der Studie beobachtete Unterschiede in der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse sind ggf. allein durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeit in den Studienarmen bedingt. Im dargestellten Fall liegt beispielsweise für die Auswertung des Endpunkts „unerwünschte Ereignisse“ auf Basis naiver Raten eine Verzerrung zuungunsten der Intervention vor.

Empfehlung

- Durchführung von Überlebenszeitanalysen (Betrachtung der Zeit bis zum Ereignis)
- Liegen diese Analysen nicht vor, kann unter Berücksichtigung der Richtung einer Verzerrung ggf. eine Bewertung anhand naiver Raten durchgeführt werden.

Keine Bewertung der Therapiestrategie möglich



Bei der Datenerhebung von Endpunkten werden häufig ausschließlich die Ereignisse unter der Studienmedikation, nicht aber unter den sich anschließenden Folgetherapien erfasst. Dies erlaubt für die entsprechenden Endpunkte allenfalls Aussagen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis der Intervention im Vergleich zur Kontrollintervention (wobei die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern verzerrt sein können). Um jedoch Aussagen zum Zusatznutzen einer Therapie für die Patienten im Versorgungsalltag zu treffen, ist die Betrachtung des Wirkstoffs als Teil einer Therapiestrategie erforderlich.

Empfehlung

- Datenerhebung für alle Endpunkte bis zum Studienende erforderlich (über die Gabe der Prüflinterventionen hinaus)

Kontakt: regine.pothast@iqwig.de