

vfa

**Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.**

vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde „Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel“

Im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ist für innovative Arzneimittel bei Markteinführung eine frühe Nutzenbewertung vorgesehen, bei der in einem Schnellverfahren geprüft wird, ob diese einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besitzen. Die Prüfung soll durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Basis eines vom Hersteller einzureichenden Dossiers durchgeführt werden.

Wie Antworten des vfa auf die Fragen des G-BA zu Endpunkten bei klinischen Studien mit Krebspräparaten zeigen werden, ist die frühe Nutzenbewertung solcher Arzneimittel komplex. Da im Rahmen der Studien viele unterschiedliche Aspekte (z. B. Anwendung als first-, second-, third- oder last-line Therapie, Verfügbarkeit von Vergleichspräparaten/Standardtherapien, Spezifika der jeweiligen Tumorindikation) zu berücksichtigen sind, ist eine abstrakte Analyse der Aussagekraft von Endpunkten in Arzneimittelstudien in der Onkologie kaum möglich und wäre in Anbetracht der Komplexität auch nicht sachgerecht. Hinzu kommt, dass auch aufgrund der Vielzahl der möglichen Parameter wie DFS (disease-free survival, krankheitsfreies Überleben), PFS (progression-free survival, progressionsfreies Überleben) etc. jeweils eine konkrete Einzelfallbetrachtung bei der Beurteilung der Endpunkte notwendig ist.

Aufgrund der Schwere onkologischer Erkrankungen unterliegen die Zulassungsstudien methodischen Besonderheiten, die bei einer frühen Nutzenbewertung von Onkologika berücksichtigt werden müssen. Dabei sind die bewährten und international bei der Zulassung anerkannten Parameter und Endpunkte zu diskutieren. Nur auf Endpunkte wie Gesamtüberleben oder Lebensqualität abzustellen, wäre im Hinblick auf die Vielschichtigkeit der Onkologie unangebracht und nicht zielführend.

Bei der Diskussion der Endpunkte onkologischer Studien muss beachtet werden, dass die Vorgaben der Zulassungsbehörden und der Ethik-Kommissionen für die Ausgestaltung der Zulassungsstudien onkologischer medikamentöser Therapien nicht im Widerspruch zu späteren Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens bei der frühen Nutzenbewertung stehen dürfen. Auch werden onkologische Arzneimittel nicht selten für verschiedene Indikationen und als unterschiedliche Therapielinien zugelassen. Der Nutzensgewinn kann sich bei verschiedenen Tumorerkrankungen bei Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel aber wesentlich unterscheiden. Damit ergibt sich als Problem, dass auch diese Unterschiede abgebildet werden und eine Abgrenzung der unterschiedlichen Indikationen gegeben sein muss.

Eine frühe Nutzenbewertung von onkologischen Therapien auf alle Entitäten des Krankheitsverlaufs und der jeweiligen Therapieoptionen anzuwenden, wird daher die Beteiligten vor große Herausforderungen stellen.

Seite 2/22

Die Zulassungsbehörden der ICH-Regionen EU und USA (EMA, FDA) setzen sich seit Jahren laufend und systematisch mit der Frage nach Endpunkten zur Einschätzung der Wirksamkeit von Arzneimitteln insbesondere in der Onkologie auseinander. Daher muss die Zulassungserfahrung der letzten Jahre bei der Diskussion um die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.

Vor diesem Hintergrund begrüßt der vfa, dass der G-BA vor dem Start der ersten frühen Nutzenbewertungen eine breite Diskussion sucht, und nimmt zu den mit Schreiben des G-BA vom 30. September 2010 übermittelten vier Fragen wie folgt Stellung.

Zur Frage 1 des G-BA:

Welche Aspekte sind bei der Bewertung von Arzneimitteln für die onkologische Therapie besonders zu berücksichtigen?

Aus Sicht des vfa stellt die Bewertung des Zusatznutzens einzelner onkologischer Wirkstoffe inhaltlich wie methodisch eine erhebliche Herausforderung dar, da diese oft im Rahmen komplexer Therapie-schemata bei einer Vielzahl von Tumorindikationen zum Einsatz kommen. Auch ist es von hoher Bedeutung, dass es verschiedene Behandlungsansätze in der Onkologie gibt, die alle im Hinblick auf eine Nutzenbewertung betrachtet werden müssen:

- **Kurativ** (z. B. Leukämien) - Hier werden schwerkranke Patienten mit dem Ziel einer Heilung behandelt. Die Patienten nehmen hierfür oftmals deutliche Einschränkungen der Lebensqualität während der Therapie in Kauf.
- **Adjuvant** (z. B. bei soliden Tumoren) - Therapie, die nach kompletter Entfernung/Remission aller erkennbaren Tumoranteile angewandt wird, um mögliche, bisher aber noch nicht nachweisbare Tumorabsiedlungen – und damit Rezidive - zu bekämpfen und dadurch die langfristigen Heilungsaussichten zu verbessern. Da hier oftmals bereits „Geheilte“ mitbehandelt werden, liegt die Hürde für die Sicherung der Lebensqualität deutlich höher als bei kurativen Ansätzen.
- **Neo-adjuvant** - eine Therapie zur Reduktion der Tumormasse vor einem geplanten operativen Eingriff – daher auch prä-operative Therapie genannt. Ziel ist eine Verkleinerung des Tumors, um eine chirurgische Tumorentfernung

zu ermöglichen. Sie ist in diesem Fall häufig der einzige Weg einer kurativen Therapie eines bösartigen Tumors.

Seite 3/22

- **Palliativ** (z. B. metastasierte Krebserkrankung) - Hier ist Therapieziel, eine Lebensverlängerung bei möglichst hoher Lebensqualität zu erreichen.

Weiterhin ist zu beachten, dass klassische Organtumoren, Lymphome und Leukämien, heute keine einheitlichen Krankheitsbilder mehr darstellen. So umfasst das Kapitel II „*Neubildungen*“ der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) 98 Gruppen mit vielfältigen Untergruppen. Zusätzlich folgt die Einstufung von Krebserkrankungen von Kindern einem eigenen Klassifikationssystem und spezifischen Behandlungsrichtlinien. Die pathohistologische Klassifikation der einem Organ zugeordneten Tumorerkrankung ist ihrerseits differenziert und molekularbiologische Untersuchungen definieren vielfach eigenständige Tumorerkrankungen (z. B. „Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs“).

Generell muss zusätzlich die zunehmende Rolle der Pharmakogenetik/ Pharmakogenomik, welche durch die Identifizierung von prädiktiven Markern gezielte Therapieansätze ermöglicht, angemessen im Gesamtsystem einer frühen Nutzenbewertung erfasst werden. Fortschritte in der Grundlagenforschung zur Heterogenität der onkologischen Erkrankungen können neue Subgruppen von Tumorerkrankungen definieren.

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen reicht je nach Indikation von jährlich wenigen Hundert bis zu über 70.000 neu diagnostizierten Fällen in Deutschland – entsprechend schmal oder breit ist die Datenbasis, die für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehen kann. Die einzelnen Krebsarten haben eine sehr unterschiedliche Dynamik; die Lebenserwartung nach Diagnose kann sehr kurz sein (beispielsweise 4-6 Monate bei Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder aber auch Jahrzehnte betragen wie bei chronischen Leukämien. Schließlich unterscheiden sich die Ziele einer adjuvanten Therapie, die stets eine Verringerung des Rezidivrisikos und/oder eine Erhöhung der Heilungsrate erreichen will, ganz wesentlich von den Zielen einer palliativen Therapie der fortgeschrittenen, metastasierten Krebserkrankung, die eine Verlängerung der Überlebenszeit, Symptomlinderung und Erhalt der Lebensqualität anstrebt. Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass für adjuvante Ansätze andere Endpunkte relevant sind und sich eine andere Zielsetzung ableitet als im palliativen Bereich.

Ein weiterer Aspekt ist die zunehmende Verlagerung von der Akutbehandlung hin zur chronischen Behandlungssituation. Aufgrund der medizinischen Fortschritte insbesondere im Bereich der Hämato-Onkologie verschiebt sich die Therapie teilweise von einer akuten Behandlungssituation hin zu einer chronischen Dauertherapie.

Ein weiteres Beispiel stellen Krebsimmuntherapien dar, die einen Paradigmenwechsel im Rahmen der Krebsforschung auch hinsichtlich neuer Endpunkte wie neue immun-abhängiger Response-Kriterien („new immune-related response criteria“) erfordern können¹. Die Entwicklung neuer Therapieformen erfordert eine flexible Fortentwicklung der Kriterien für die frühe Nutzenbewertung.

Bei der Durchführung von Studien in der Onkologie ergeben sich weitere Problemaspekte, die bei einer frühen Nutzenbewertung beachtet werden müssen. So können die Vorgaben der Zulassungsbehörden und der Ethik-Kommissionen für die Ausgestaltung der Zulassungsstudien im Widerspruch zu den späteren Anforderungen an den Nachweis von (Zusatz-)Nutzen stehen. So wird die Untersuchung neuer Arzneimittel aus ethischen Gründen oft als second-, third- oder last-line Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf begonnen. Die in dieser Situation beobachtbaren Ergebnisse im Rahmen einer Studie sind limitiert.

Soll die frühe Nutzenbewertung eines onkologischen Arzneimittels ihr Ziel erreichen und einen patientenrelevanten Nutzen beurteilen, muss sie sich all diesen Herausforderungen umfassend stellen.

Frage 2 des G-BA:

Wie lassen sich die in onkologischen Studien untersuchten Endpunkte im Hinblick auf den patientenrelevanten Nutzen bewerten? Welche Endpunkte lassen eine valide, zuverlässige Aussage zu?

Der Mangel an onkologischen Therapiemöglichkeiten im Endstadium mit der Notwendigkeit eines „cross-overs“ sowie die Existenz vielfältiger paralleler und sequentieller Therapieoptionen in früheren Krankheitsstadien stellen die Eignung des Zielparameters *Gesamtüberleben (OS)* als alleiniges Zielkriterium für den direkten Therapievergleich in Frage und lassen sogenannte Endpunkte mit direkter Aussage zum Behandlungszeitraum in der Onkologie immer wichtiger werden. Diese sollen den klinischen Nutzen abschätzen lassen, den eine Intervention bringt. Ziel ist einerseits, die Entwicklung neuer Therapieoptionen zu beschleunigen, und andererseits, den Behandelnden und Patienten möglichst rasch Zugang zu Innovationen zu geben.

In klinischen Studien genutzte Endpunkte, die einen patientenrelevanten Nutzen zeigen können:

¹ Vgl. Hoos et al, JNCI, 102, 1388-1397- 2010

➤ **Gesamtüberleben** - Engl. Overall survival (OS)

Seite 5/22

- allgemein anerkanntes direktes Maß für klinischen Nutzen (erfasst therapieassoziierte Sterblichkeit mit)
- Verbesserung im OS ist der zuverlässigste Indikator für Patientennutzen – aber: Lebensqualität als Indikator für Patientennutzen muss berücksichtigt werden
- OS ist klar definiert; keine methodisch bedingten Unschärfen
- OS erfasst nicht Verbesserung der Symptome oder der Lebensqualität
- Interimsanalysen mit vorzeitigem Stop der Studien – es wird häufig von Ethik-Kommissionen gefordert, Interimsanalysen durchzuführen, deren möglicherweise deutliches Ergebnis für einen Arm der Studie die Weiterführung der Studie erschwert.
- lange Nachbeobachtungszeit erforderlich, je nach Indikation
- Primärer Therapieeffekt wird durch nachfolgende effektive Therapien z. B. in der Zweit- und Drittlinientherapie auch nicht-medikamentöser Maßnahmen, durch ein „cross-over“ oder durch die ad-hoc Verfügbarkeit (Zulassung) einer neuen wirksamen Substanz geschmälert (dabei kann es sich um die in der Untersuchung befindliche Substanz handeln, aber auch um ein Konkurrenzprodukt; dies kann dazu führen, dass der Vergleichsarm "wegbricht" im Sinne eines vorzeitigen Studienabbruches) – eine kontrollierte Erhebung im Sinne einer Langzeiterhebung wird unmöglich, ist aber ethisch der einzig gangbare Weg

Das Gesamtüberleben wurde und wird in vielen Bereichen der Onkologie / Hämatologie als zuverlässigster Endpunkt eingeordnet, insbesondere aufgrund der nicht beeinflussbaren, ultimativen Definition des gemessenen Ereignisses.

In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass die deutliche Verbesserung der Lebenserwartung durch multiple Faktoren im Bereich einiger zentraler Indikationen der Onkologie zu einer neuen Beurteilung dieses Endpunktes führt.

Das metastasierte Mammakarzinom sowie das metastasierte Kolonkarzinom gehören zu den Indikationen im Bereich der soliden Tumor-Onkologie, in welchen durch Einführung neuer Medikamente und multipler, sequentieller Behandlungsregime in den letzten 20 Jahren eine überproportional deutliche Verbesserung der Gesamt-

prognose und des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte. So verbesserte sich das Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs von 14.5 Monaten im Jahr 1991 auf heute etwa 26 Monate². Für das metastasierte Kolonkarzinom fand eine vergleichbare Entwicklung statt. Nachdem die mittlere Überlebensdauer vor 20 Jahren etwa 6 Monate betrug, werden heute in der Regel Behandlungserfolge mit mittleren Überlebenszeiten von 25 Monaten bei den Patienten erreicht, bei denen alle vorhandenen Therapie-Regime im Verlauf der Erkrankung zur Anwendung kommen³.

Diese deutliche Veränderung der Behandlungsoptionen und Erfolge erschweren es aufgrund der oben genannten Gründe zunehmend, das Gesamtüberleben als einen realistischen Endpunkt zur Beurteilung einer neuen Substanz einzusetzen. Insbesondere bei Erkrankungen mit langem Verlauf und Einsatz multipler Therapien muss der patientenrelevante Nutzen einer Überlebensverlängerung in Relation zur Beeinflussung der Lebensqualität durch die therapeutische Intervention gesetzt werden.

Die Zuverlässigkeit des Endpunktes OS ist aufgrund der klaren Kondition der Bedingung und der nicht zu verfälschenden Messung des Ereignisses hoch. Eine nicht erfolgende Differenzierung zwischen Tumor- und nicht Tumor-bedingter Mortalität kann bei Erkrankungen mit Prädisposition von älteren oder multimorbiden Patienten sowie bei langen Krankheitsverläufen eventuell eine gewisse Beeinflussung bewirken. Festzuhalten bleibt, dass das Gesamtüberleben als Endpunkt für den Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium immer einer indikations-/progressions-spezifischen Nutzen-Risiko-Bewertung unter Einbeziehung der Lebensqualität unterzogen werden sollte.

- **Krankheitsfreies Überleben** - Engl. Disease-free survival (DFS); in adjuvanten Setting bzw. nach kurativen Ansätzen
 - Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod, falls ein Rezidiv zuvor nicht festgestellt wurde
 - DFS gilt als validierter Endpunkt für die adjuvante Behandlung von z. B. Brustkrebs, Dickdarmkrebs – siehe Frage 4
 - Kürzere Beobachtungszeit erlaubt Beurteilung des Therapie-spezifischen Nutzens ohne Verwässerung durch Folgetherapien

² Sargent et al, JCO 26: 1922-1923 – 2008; Axelrod, RC, Drug ben Trds 3-2010: 39-45

³ Grothey A, JCO 22: 1209-1214 – 2004; Übersicht bei Gallagher DJ, Kemeny N, Oncology 78: 237-248 – 2010

- Ein signifikanter Vorteil bei DFS überträgt sich bei längerer Nachbeobachtungszeit nicht immer in einen signifikanten Überlebensvorteil insbesondere bei Vorliegen einer wirksamen Folgetherapie
 - Erlaubt nur eine Beurteilung der Sub-Population von Patienten mit kompletter Remission – nur für adjuvantes Setting geeignet; DFS spielt in palliativen Bereich keine Rolle
- **Progressionsfreies Überleben** - Engl. Progression-free survival (PFS)
- Zeit von der Randomisierung bis zum objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder Tod, falls Fortschreiten der Erkrankung nicht zuvor festgestellt wurde
 - PFS ist bei vielen Indikationen mit direktem Nutzen für den Patienten verbunden (wenn Progression mit den Faktor Lebensqualität assoziiert ist)
 - PFS ist bei vielen Indikationen assoziiert mit Überlebensvorteilen und damit ein patientenrelevanter Endpunkt
 - Kürzere Beobachtungszeit im Vergleich zum Gesamtüberleben erlaubt die Beurteilung des Therapie-spezifischen Nutzens, ohne „Verwässerung“ durch Folgetherapien
 - Direkte Messung der Therapieaktivität ohne beeinflussende Effekte potentieller Folgetherapien – dadurch zuverlässigster Parameter einer direkten Effizienzbeurteilung einer Therapie⁴
 - Durchführbarkeit der Studie wird gewährleistet - erlaubt valide Beurteilung bei kleinerer Fallzahl als die Betrachtung des Gesamtüberlebens
 - Erfasst sowohl Ansprechen als auch Stabilisierung
 - Bei hinreichend großem Effekt sind methodologische Probleme bei PFS weniger von Bedeutung und die Wahrscheinlichkeit für einen relevanten Effekt im Zusammenhang mit OS steigt.
 - PFS ist therapierelevant, da eine Progression zur Veränderung der Therapie führt

⁴ Vgl. Di Leo A et al. J Clin Oncol. 2003;21(10):2045-2047

- Genauer Zeitpunkt des Weiterschreitens der Erkrankung oft schwer zu ermitteln; Befunde erlauben Interpretationsspielraum
- Misst nur den Effekt der Studienmedikation (OS auch abhängig von Folgemedikation)
- Trotz der dargestellten Limitationen ist PFS momentan der sensitivste Parameter, um die Wirksamkeit einer neuen Therapie bei Tumoren für die multiple Folgetherapien existieren (z. B. fortgeschrittenem Brustkrebs und kolorektalem Karzinom) zu demonstrieren

In der palliativen Situation zählt PFS zu den patientenrelevanten Endpunkten, um die Effektivität einer eingesetzten Behandlung während des beobachteten Therapiezeitraums zu bewerten. PFS erfasst dabei die Dauer ohne relevantes Tumorwachstum und damit die Wirkungsdauer der Therapie und sowohl ein Therapieansprechen durch eine Verkleinerung des Tumors (Ansprechen, response rate) als auch eine Stabilisierung der Erkrankung im Sinne einer Verlängerung der Zeit ohne messbare Verschlechterung der Erkrankung (klinisch oder durch Tumorwachstum). Der Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für den Patienten ist bedingt durch⁵:

1. die Reduzierung Tumor-bedingter Symptome aufgrund einer Reduktion der Tumorgrosse oder Unterdrückung des fortschreitenden Wachstums
2. die Hinauszögerung einer Folgebehandlung mit zusätzlichen Nebenwirkungen
3. die für den Patienten subjektiv als positiv erlebte Stabilisierung der Erkrankung („die Behandlung wirkt“)

Dieser Parameter ist für den Patienten von direktem Nutzen, da ein verbessertes Tumoransprechen in einigen Indikationen eine chirurgische Intervention erst ermöglicht oder deren Effizienz verbessert (z. B. neoadjuvantes Behandlungskonzept beim Rektumkarzinom, sekundäre Metastasenresektion bei fortgeschrittenem Kolonkarzinom). Insbesondere in Indikationen, in denen multiple Therapielinien eingesetzt werden, wird PFS als valider Endpunkt bewertet⁶.

➤ **Patienten-berichtete Symptome, z. B. die Kardinalsymptome der jeweiligen Erkrankung**

Ein wichtiger Aspekt dabei sind klinisch relevante Endpunkte mit spezifischen Patientennutzen, die eine valide, zuverlässige Aussage

⁵ Vgl. Sutherland AM, et al. Psychological impact of cancer and its therapy. CA Cancer J Clin 1981;31:159-171

⁶ Vgl. FDA, EMA, 14,17 - Soria et al, Ann Onc, epub 23-05-2010

zulassen. Bei diesen Endpunkten steht eine objektivierte Messung der Zunahme der Tumorlast beim Progress⁷ oder bei Wiederauftreten der Erkrankung als Vergleichbarkeitskriterium im Vordergrund.

Seite 9/22

- insbesondere von der FDA geforderter, patientenrelevanter Endpunkt
 - gehören zu den patientenberichteten Endpunkten (engl. patient-reported outcomes, PROs)
 - ermöglichen unmittelbare Aussagen zu Wirkung und Nebenwirkung des Präparates bei der Behandlung der Grunderkrankung
- **Zeit bis Progression** - Engl. Time to progression (TTP)
- Zeit von der Randomisierung bis zum Fortschreiten der Erkrankung
 - PFS wird gegenüber TTP bevorzugt – da keine Zensur der Todesfälle
- **Zeit bis Therapieversagen** - Engl. Time to Treatment Failure (TTF)
- Zeit von der Randomisierung bis zum Ausscheiden aus der Studie
 - PFS wird gegenüber TTF bevorzugt – TTF wird aber miterfasst
- **Tumoransprechrates**, z. B. Reduktion des Tumolvolumens - Engl. Response rate (RR)
- Klassischer Phase I/II-Endpunkt bei soliden Tumoren, liefert Signal, dass Substanz in der Indikation aktiv ist,
 - Auch valider Phase-III-Endpunkt bei bestimmten Leukämien (z. B. AML, CML)
 - Ansprechrate korreliert nicht unbedingt mit der Überlebenszeit bzw. der Verbesserung der Krankheitssymptomatik – außer bei z. B. Leukämien, Lymphomen

Zusammenfassung:

Die Endpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) gelten als sensitive Messgrößen

⁷ Vgl. RECIST 1.1

für die Aktivität eines Wirkstoffs, da sie nicht durch Anschluss-therapien überlagert werden. Außerdem beschreibt man damit einen Zeitraum, in dem sowohl das Prüf- als auch das Vergleichspräparat kontrolliert verabreicht werden.

Seite 10/22

Um in einer randomisierten klinischen Studie einen Überlebenszeitgewinn einer Prüfsubstanz nachweisen zu können, müssen eine Reihe von Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Es müssen Patienten in ausreichender Zahl für eine randomisierte Phase III-Studie zur Verfügung stehen. Einige hämatologische und onkologische Erkrankungen sind so selten, dass randomisierte Phase III-Studien praktisch unmöglich sind. Ein Beispiel ist die akute lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ, wo große kooperative Studiengruppen nach 5-jähriger Studiendauer nicht einmal 100 Patienten rekrutieren konnten⁸. Außerdem ist hier zu beachten, dass bei der Untersuchung des Gesamtüberlebens mit einer sehr hohen drop-out-Rate zu rechnen ist.
2. Die erwähnte Guideline der EMA und ihre Appendices gehen mehrfach auf die Problematik von Nachfolgetherapien ein. Aus ethischen Gründen kann keinem Studienteilnehmer verwehrt werden, zu jeder Zeit seine Studienteilnahme zu beenden. Tritt eine Tumorprogression ein und ist damit die Studienbehandlung nachgewiesenermaßen ungenügend oder überhaupt nicht mehr wirksam, dann hat jeder Studienteilnehmer das Recht auf eine wirksame Nachfolgetherapie, so sie denn zur Verfügung steht. Erhält ein Studienpatient eine (oder mehrere) Nachfolgetherapie(n), wird die Überlebenszeit dadurch natürlich beeinflusst. Ein Sonderfall bezüglich der Nachfolgetherapien stellen die sogenannten „adjuvanten“ Therapiestudien dar. Sie untersuchen den Einsatz einer neuen Substanz bei Patienten, bei denen der Tumor zuvor entfernt wurde, die also klinisch zum Zeitpunkt des Studienbeginns krankheitsfrei sind. Die adjuvante Studie hat nun zum Ziel, das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen zu verhindern oder zu verzögern. Kommt es zum Auftreten von Rezidiven oder Metastasen, dann stehen den Studienpatienten noch alle Möglichkeiten der Krebstherapie offen. Aus diesem Grund ist progressionsfreies Überleben ein allgemein anerkannter primärer Endpunkt adjuvanter Therapiestudien. Falls möglich, werden die Patienten im Rahmen der Studie bis zum Tod weiter beobachtet, jedoch

⁸ Vgl. EPAR zu Atriance

verwischt eine lange Krankheitsdauer mit wirksamen Therapien oft den Langzeiteffekt der adjuvanten Therapie⁹.

Seite 11/22

3. In einer Situation, in der keine wirksamen Nachfolgetherapien zur Verfügung stehen, lassen Studien aus ethischen Gründen bei Tumorprogress oft einen Wechsel auf den anderen Therapiearm zu, ein sog. „cross-over“. Nur auf diese Weise können Vergleichsstudien zwischen zwei Therapien durchgeführt werden, bei denen große Unterschiede in der Wirksamkeit vermutet werden. Beispiele sind Studien mit BRAF-Hemmern bei malignem Melanom oder Studien, die bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Tyrosinkinasehemmer mit Interferon vergleichen. Eine Studie mit dem Endpunkt Überleben ist vor kurzem in den öffentlichen Medien stark kritisiert worden¹⁰. Schließlich muss die Krankheitsdynamik den Nachweis einer verlängerten Überlebenszeit in einem sinnvollen Zeitrahmen überhaupt erlauben. Bei chronischen Erkrankungen mit einem Verlauf über viele Jahre bis Jahrzehnte, wie bei der chronischen myeloischen Leukämie oder der chronischen lymphatischen Leukämie, ist allein aus praktischen Erwägungen der Einsatz eines Endpunkts, der einen patientenrelevanten Nutzen bereits zu Lebzeiten der Patienten anzeigt, unumgänglich.

Neben einer Verlängerung des Überlebens ist ein Gewinn an Lebensqualität unbestritten ein valider Endpunkt, der einen patientenrelevanten Nutzen anzeigt. In der Realität ist ein Gewinn an Lebensqualität jedoch methodisch schwer darstellbar. Tumorpatienten leiden in erster Linie an Symptomen des Tumors. Schmerzen durch Knochenmetastasen, metabolischen Komplikationen durch Lebermetastasen, Harnstau, Ikterus durch Verlegung der ableitenden Gallenwege, Kopfschmerzen und neurologische Ausfälle durch Hirnmetastasen sind nur einige Beispiele. Somit ist die Bestimmung von Lebensqualitätsverbesserungen erschwert, da onkologische Therapien mit kurativer Zielsetzung, aber auch palliative Therapien zu Studienbeginn die Lebensqualität der Patienten verschlechtern können. Zudem ist die Teilnahmebereitschaft von Patienten an Lebensqualitätsbefragungen zu Beginn einer klinischen Studie relativ hoch, sinkt aber mit Dauer der Studie. Auch die Erhebung nach Abschluss einer Studie ist oft mangels Beteiligungen nicht möglich, und somit auch kein Nachweis einer langfristigen Verbesserung der Lebensqualität nach Beendigung der Therapie und Wegfall therapiebedingter Nebenwirkungen.

⁹ Vgl. Übersicht bei Sargent DA et al., JCO 26, 1922-1923, 2008, Buyse M et al. JCO 25, 5218-5224, 2007

¹⁰ www.nytimes.com/2010/09/19/health/research/19trial.html?_r=2

Wird eine Studie zum Zeitpunkt des Tumorprogresses aber beendet, wird auch die Erfassung der Lebensqualität beendet, bevor Tumorsymptome zum Tragen kommen. Dadurch ist während der Laufzeit einer Studie ein Gewinn an Lebensqualität in aller Regel nicht darstellbar. Aus statistischer Sicht fallen die Patienten aus der Auswertung heraus, bevor der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität wirksam werden kann.

Seite 12/22

Frage 3 des G-BA:

Welchen Stellenwert haben dabei Parameter des Tumoransprechens wie zum Beispiel DFS (disease-free survival), OPR (objective response rate), TTP (time to progression), TTF (time to treatment failure), PFS (progression-free survival)?

Dazu sind bereits bei der vorangegangenen Frage Aspekte genannt worden. Valide, zuverlässige Aussagen ermöglichen DFS und PFS (siehe oben).

Alle neuen onkologischen Arzneimittel müssen das zentrale europäische Zulassungsverfahren durchlaufen. Die Endpunkte der zulassungsrelevanten Phase III-Studien werden in der Regel in der Designphase mit den Zulassungsbehörden diskutiert und dann erneut von den Behörden während des Zulassungsverfahrens beurteilt. Die im Juni 2006 in Kraft getretene 3. Revision der „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) führt zu den Endpunkten der konfirmatorischen Studien onkologischer Arzneimittel Folgendes aus:

„Obwohl es allgemein anerkannt ist, dass es das Ziel der Behandlung ist, die Lebensqualität und das Überleben zu verbessern, können Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien diese Ziele unerreichbar machen. Es wird anerkannt, dass Prüfärzte, Patienten und Ethik-Kommissionen beispielsweise die Möglichkeit eines „cross-over“ zum Zeitpunkt der Tumorprogression fordern können. Gleichfalls muss der Einsatz von aktiven Folgetherapien akzeptiert werden. Dies kann die Möglichkeit beeinträchtigen, Unterschiede im Überleben und von Symptomen, die mit dem Tumorprogress einhergehenden, zu erfassen.“

Primäre Endpunkte:

Konfirmatorische Studien sollten nachweisen, dass das Prüfprodukt einen klinischen Nutzen (clinical benefit) bringt. Es sollte eine ausreichende Evidenz vorhanden sein die zeigt, dass der gewählte primäre Endpunkt ein valides und verlässli-

ches Maß für den klinischen Nutzen in der Patientenpopulation darstellt, die durch die Einschlusskriterien bestimmt wird.

Seite 13/22

Akzeptable primäre Endpunkte sind die Überlebenszeit (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) bzw. krankheitsfreie Überleben (DFS). Wenn PFS/DFS als primäre Endpunkte gewählt werden, sollte OS als sekundärer Endpunkt berichtet werden, und umgekehrt. ... In Situationen, in denen ein starker Effekt auf das PFS besteht, die erwartete Überlebenszeit nach Krankheitsprogression lang ist, oder wenn das Sicherheitsprofil klar günstig ist, kann auf eine präzise Abschätzung der Überlebenszeit für die Zulassung verzichtet werden. Wenn PFS als sekundärer Endpunkt berichtet wird, sollte das Ergebnis mit dem Behandlungseffekt auf die Überlebenszeit konsistent sein.

Wenn große Unterschiede in der Toxizität zugunsten des Kontrollregimes erwartet werden, sollte OS normalerweise als der adäquateste Endpunkt gewählt werden. Gleichfalls, wenn keine evidenzbasierten Folgetherapien verfügbar sind und die erwartete Zeit von der Krankheitsprogression bis zum Tod kurz ist, ist OS als der beste Endpunkt anzusehen, in den meisten Fällen auch dann, wenn das Studienprotokoll ein „cross-over“ zulässt.

In Fällen, in denen alternative Endpunkte vorgesehen sind, um den Nutzen für den Patienten adäquat zu erfassen, muss die Wahl [des Endpunkts] begründet werden, und eine wissenschaftliche Beratung wird empfohlen. PFS ist ein akzeptabler Endpunkt in Fällen, in denen erwartet wird, dass Folgetherapien mit einem Effekt auf die Überlebenszeit das Erfassen eines relevanten Behandlungseffekts in Bezug auf das Überleben wesentlich beeinflussen. Wenn eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt werden soll und evidenzbasierte Folgetherapien verfügbar sind, dann sollte gleichfalls PFS/DFS als primärer Endpunkt gewählt werden, unter der Voraussetzung, dass die Qualität der historischen Daten ausreichend ist, um eine Nichtunterlegenheitsgrenze adäquat zu definieren.“

Die Guideline des CHMP fordert demnach, dass für onkologische Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung ein Nutzen nachgewiesen wird. Die Zulassung wird auf dieser Basis nur erteilt, wenn ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels besteht. Andernfalls würde die Zulassung versagt werden. Die Nutzenbewertung erfolgt nach anerkanntem Stand der Wissenschaft, was auch die Methodik und Interpretation der klinischen Studien umfasst.

Aus regulatorischer Perspektive lässt sich der Stellenwert der verschiedenen Parameter des Tumorsprechens nicht verallgemeinern und hängt von der Tumorentität sowie dem Wirkmechanismus der Therapien ab. Dies wird nicht zuletzt durch differenzierte Zu-

lassungsanforderungen unterstrichen, wie sie früher und derzeit zu beobachten sind.

Seite 14/22

In Bezug auf die Endpunkte onkologischer Studien werden die Lebensqualität und Überlebenszeit als „Goldstandard“ der Endpunkte angesehen. Die bestehenden Leitlinien zeigen jedoch Situationen auf, in denen diese Endpunkte nicht erreicht bzw. nicht beurteilt werden können, z. B. infolge einer langen Dauer der Erkrankung oder durch ein „cross-over“ auf den anderen Therapiearm oder den methodisch nicht zuverlässig erfassbare Faktor Lebensqualität. Progressionsfreies bzw. krankheitsfreies Überleben werden daher als relevante Endpunkte ausführlich diskutiert. Ein im Jahr 2008 veröffentlichter Appendix der Leitlinie zu Krebs (CPMP/EWP/205/95) beschäftigt sich speziell mit den methodischen Problemen dieser Endpunkte und mit Maßnahmen, die eine verlässliche Bestimmung sicherstellen. Progressionsfreies oder krankheitsfreies Überleben kommen als primäre Endpunkte hauptsächlich zum Einsatz, wenn die Überlebenszeit nach Krankheitsprogress lang ist und wirksame Folgetherapien zur Verfügung stehen. Hämatologische Neoplasien, also Leukämien und maligne Lymphome, weisen einige Besonderheiten auf (wie z. B. der häufige Einsatz von Kombinationstherapien oder der Stammzelltransplantation), die in einem weiteren Appendix, veröffentlicht im Februar 2010, behandelt werden (CPMP/EWP/205/95). Für einzelne Erkrankungen werden hier spezifische, regulatorisch akzeptable Endpunkte definiert, wie z. B. eine komplette zytogenetische Ansprechrate nach einem Jahr für die chronische myeloische Leukämie oder eine Linderung zytopeniebedingter Symptome beim myelodysplastischen Syndrom.

Zu Krebsimmuntherapeutika existiert eine neue Leitlinie im Konzeptstadium („Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines“¹¹), die sich auf Empfehlungen des Cancer Vaccine Consortium stützt. Auf die bereits ausgeführte Problematik von Gesamtüberleben hinsichtlich aktiver Folgetherapien insbesondere in frühen Therapiestadien wird auch hier eingegangen. Zudem bedürfen Krebsimmuntherapien unter Umständen einer viel längeren Zeit im Vergleich zu zielorientierten (targeted) oder toxischen Therapien, bis ein Tumorregressionseffekt eintritt, dies zum Teil auch erst nach vorangehendem Progress. Endpunkte wie DFS/PFS, die bei bestimmten Krebsarten zu Zulassungszwecken anerkannt wurden, führen unter Umständen zu einem zu frühen Abbruch der Therapie, so dass Modifikationen dieser Endpunkte vorgeschlagen wurden. Diese Beobachtungen zeigen insbesondere, dass sich in der Krebstherapieforschung ein steter Wandel vollzieht. Der Patientennutzen anhand modifizierter für Krebsimmuntherapien spezifische Endpunkte steckt noch in der Entwicklung, und die vorgeschlagenen Endpunkte müssen sich hinsichtlich ihrer Eignung noch etablieren.

¹¹ Vgl. Hoos et al, J Immunother, 30, 1-15-2007

Wie sieht also der Nachweis des patientenrelevanten Nutzens zum Zeitpunkt der Arzneimittelzulassung in der Realität aus?

Seite 15/22

Zur Beantwortung dieser Frage werden im Folgenden alle onkologischen Arzneimittel analysiert, die ab dem Jahr 2006 (nach Inkrafttreten der Guideline) erstmals ihre Marktzulassung erhielten (siehe Tabelle 3 im Anhang). Quelle sind die European Public Assessment Reports (EPAR), die die EMA auf ihrer Webseite veröffentlicht und die auch eine wissenschaftliche Bewertung des Nutzen enthalten. Insgesamt wurden die EPARs von 20 Arzneimitteln ausgewertet, die zwischen Januar 2006 und September 2010 erstmals zugelassen wurden. Ein Arzneimittel (Sunitinib) wurde zeitgleich für zwei Indikationen zugelassen. Demnach wurden für 21 Indikationen die in den EPARs enthaltenen Kapitel über die klinische Wirksamkeit im Hinblick auf die in den konfirmatorischen Studien gewählten Endpunkte, die jeweilige Vergleichstherapie und das Studiendesigns analysiert:

Endpunkt	Anzahl
Ansprechrate	6
Überlebenszeit	5
Krankheitsfreies Überleben	4
Zeit bis zur Krankheitsprogression	4
„punktionsfreies Überleben“	1
Suppression des Testosterons	1

Tabelle 1: Primärer Endpunkt der „Main Clinical Studies“ von onkologischen Arzneimitteln in abnehmender Häufigkeit

Auch im Rahmen von europäischen Zulassungsverfahren sind die dargestellten Endpunkte akzeptierte Kenngrößen, welche die Wirkung des Arzneimittels belegen, wobei insbesondere die Response Rate, Progressionsfreies Überleben und die Zeitdauer bis zum Eintreten der Progression eine wichtige Rolle spielen. Die Ansprechrate war hauptsächlich bei Leukämien oder anderen hämatologischen Indikationen der gewählte Endpunkt, wobei es sich stets um Arzneimittel für seltene Leiden („orphan drugs“) handelte. „Punktionsfreies Überleben“ kam bei einer Substanz zur intraperitonealen Behandlung von malignem Aszites zum Einsatz, Suppression des Testosterons bei einer Substanz zur endokrinen Therapie des Prostatakarzinoms.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der 20 seit 2006 neu zugelassenen onkologischen Arzneimittel mit 21 Indikationen:

- Der patientenrelevante Nutzen wurde bei allen Arzneimitteln zum Zeitpunkt der Erstzulassung nachgewiesen.

- Der Komplexizität des Fachgebiets entsprechend wurde der Nutzen je nach Indikation und Substanz anhand von unterschiedlichen Endpunkten belegt.
- Dass Parameter des Tumoransprechens wie Ansprechrate (RR), PFS oder TTP herangezogen werden, ist der Normalfall.
- Nur bei einem Viertel der Substanzen wurde zum Zeitpunkt der Erstzulassung eine Verlängerung des Überlebens nachgewiesen; allerdings wurden in einigen Fällen von der Behörde Daten zur Gesamtüberlebenszeit nach der Zulassung nachgefordert.

Seite 16/22

Neben der EMA haben sich alle Zulassungsbehörden der ICH Regionen Europa, USA (EMA, FDA) laufend mit der Frage nach Surrogatparametern zur Einschätzung der Wirksamkeit von Arzneimitteln insbesondere in der Onkologie auseinander gesetzt. Die großen – auch internationalen – behördlichen Anstrengungen können aus Sicht des vfa als Indiz dafür gewertet werden, dass die für die Marktzulassung vorgeschlagenen und akzeptierten Endpunkte hinreichend valide den biologischen und pathophysiologischen Zusammenhang zum eigentlichen Endpunkt, in der Regel das Gesamtüberleben, erklären.

Das Nutzendossier von neu zugelassenen Arzneimitteln wird sich in erster Linie auf die durchgeführten Zulassungsstudien stützen müssen. Bei der bereits unter Frage 1 angerissenen Komplexizität der Studien in Hämatologie und Onkologie scheint es ad hoc nur schwer vorstellbar, dass die für die Nutzenbewertung als valide anerkannte Endpunkte enger gefasst werden können, als die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) es aktuell anwendet. Würde beispielsweise lediglich eine in einer randomisierten Vergleichsstudie nachgewiesene Verlängerung der Überlebenszeit als valider Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens anerkannt werden, müssten drei Viertel der innovativen Arzneimittel in Onkologie und Hämatologie zum Zeitpunkt der Zulassung als „nutzlos“ bewertet werden.

Zusammenfassung:

Ein allgemeingültiger Ansatz hinsichtlich des Stellenwerts der verschiedenen Endpunkte kann nicht definiert werden, da hier indikations- und therapiespezifische Besonderheiten zum Tragen kommen. Dies wird bei der Diskussion der Entwicklungspläne mit den Zulassungsbehörden berücksichtigt und im Rahmen des Zulassungsverfahrens ausführlich wissenschaftlich begründet und im jeweiligen EPAR dokumentiert.

Frage 4 des G-BA:

Seite 17/22

Welche tumorspezifischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

Generell sollte eine Analyse von PFS, DFS, ORR immer von einer OS Analyse begleitet werden, um möglicherweise schädliche Effekte zu erkennen. DFS wird für den adjuvanten Bereich (CRC, BC) allgemein von der FDA als Endpunkt für patientenrelevanten Nutzen akzeptiert, sowohl EMA als auch FDA akzeptieren PFS als primären Endpunkt, falls z. B. multiple Behandlungsmöglichkeiten mit „cross-over“ eine Analyse von OS erschweren.

Weiterhin möchte der vfa auf die FDA hinweisen; diese veranstaltet seit 2003 in verschiedenen Indikationen Workshops zur Evaluierung von Endpunkten für die Marktzulassung¹² - siehe Anlage 1.

1. Brustkrebs¹³:

In den letzten Jahren wurden eine Reihe von neuen Behandlungsoptionen für das Mammakarzinom eingeführt: neue Zytostatika, neue endokrine Therapeutika, gegen den HER2-Rezeptor gerichtete Antikörper und Tyrosinkinasehemmer sowie anti-angiogene Substanzen. Diese Behandlungsoptionen werden teils kombiniert, teils sequentiell gegeben, teils sogar wiederholt eingesetzt. Es ergeben sich dadurch komplexe Therapiesequenzen, bei denen der Beitrag der individuellen Substanzen auf das Gesamtüberleben kaum ermittelt werden kann. Um das Problem quantitativ zu verdeutlichen, in einer 2008 erschienen Untersuchung von Burzykowski et al. zu Studien mit Anthrazyklinen und Taxanen in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms lag die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zwischen 4,1 und 9,2 Monaten, die Überlebenszeit hingegen zwischen 12,9 und 34,0 Monaten. Die Überlebenszeit war also in etwa drei Mal so lang wie die Zeit der Tumorkontrolle der Erstlinientherapie.

Es verwundert nicht, dass sich in der Analyse von Burzykowski PFS nicht als ein guter Endpunkt für OS herausgestellt hat. In einem begleitenden Editorial kommen Sargent und Hayes zum Schluss,

¹²

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>

¹³ 1. Burzykowski T et al. Evaluation of Tumor Response, Disease Control, Progression-Free Survival, and Time to Progression As Potential Surrogate End Points in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 26:1987-1992, 2008.
2. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the Measure of a New Drug: Is Survival the Only Thing That Matters? J Clin Oncol 26:1922-1923, 2008.2. Pazdur 2008
3. Mayfield, NCI

dass PFS dennoch ein geeigneter Endpunkt für Studien bei metastasiertem Mammakarzinom sei. Zum einen machten es die vielfältigen Therapien der zweiten, dritten und späteren Linien unmöglich, formell eine Beziehung zwischen PFS und OS herzustellen, zum anderen würde das Bestehen auf OS als einzig validem Endpunkt Studien erfordern, in denen die Folgetherapien limitiert seien: diese Studien könnten nicht in den USA oder Westeuropa durchgeführt werden.

2. Kolonkarzinom¹⁴:

Die Situation beim Kolonkarzinom ist vergleichsweise einfach, was die Chemotherapie betrifft. In Chemotherapie-Studien zur Erstlinientherapie waren Verbesserungen im PFS eng assoziiert mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens. Daher werden beim kolorektalen Karzinom die Endpunkte DFS und PFS als klinische Endpunkte allgemein akzeptiert. Dies beruht unter anderem darauf, dass DFS (bei adjuvanter Therapie) und PFS validierte Surrogate für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Therapie des Kolorektalkarzinoms sind.

Auch akzeptiert die FDA PFS als Endpunkt für die Zulassung zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem CRC und Tumoransprechen sowie Zeit bis zur Tumorprogression als Endpunkte für das sogenannte beschleunigte Zulassungsverfahren (accelerated approval) in Therapiesituationen ohne vorhandene Therapiealternative, während OS Endpunkt im normalen Zulassungsverfahren war.

3. Lungenkarzinom¹⁵:

Beim Lungenkarzinom werden die Endpunkte DFS und PFS unterschiedlich bewertet. So wird in adjuvanen Therapien von Lungenkarzinomen DFS als klinisch relevanter Endpunkt anerkannt. PFS wird bei metastasiertem Lungenkarzinom etwas kontroverser diskutiert, aber teilweise als klinischer Endpunkt akzeptiert (FDA Workshop¹⁶). Bei lokal fortgeschrittenem Lungenkarzinom wird PFS

¹⁴ 1. DFS: Sargent DJ et al. JCO 23 (34), 8664-8670, 2005
 2. PFS: Buyse M et al. JCO 25 (33), 5218-5224, 2007,
 3. Tang PA et al.; JCO 25: 4562 – 4568, 2007
 4. Allgemein: FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in CRC, November 12, 2003, Washington DC, siehe <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>

¹⁵ 1. Meeting summary von American Society of Clinical Oncology/FDA Lung Cancer Endpoints Workshop (April 15, 2003), siehe <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>
 2. Buyse M et al. JCO 26, 2008 (May 20 suppl; abstr 8019)
 3. Johnson KR et al., Lancet Oncol 7, 741-746, 2006
 4. Soria JC et al., Annals of Oncology doi: 10.1093/annonc/mdq204

nicht eindeutig als Endpunkt akzeptiert (FDA Workshop 2003). Jedoch wird es in Zukunft durch die Vielzahl der möglichen Therapien und Therapielinien auch in dieser Erkrankung immer schwerer sein einen OS-Vorteil zu zeigen, besonders wenn/da „cross-over designs“ aus ethischen Gründen betrachtet werden. Daher könnte PFS möglicherweise in Zukunft als Endpunkt allgemein anerkannt werden. Unterstützen könnte dies die Tatsache, dass beim Lungenkarzinom die Endpunkte DFS, PFS und ORR validierte Surrogate für das Gesamtüberleben sein können (Buyse 2008). Daher verwenden immer mehr aktuelle Studien PFS als primären Endpunkt (Soria 2010). Außerdem sind Lebensqualität bzw. Verbesserungen der Krankheitssymptome wie Husten und Dyspnoe für die Nutzenbewertung von palliativen Lungenkarzinomtherapien besonders relevant.

4. Ovarialkarzinom¹⁶:

Beim Ovarialkarzinom werden die Endpunkte DFS bzw. PFS allgemein als klinische Endpunkte zur Nutzenbewertung akzeptiert. Insbesondere sind DFS bzw. PFS validierte Endpunkte für das Gesamtüberleben. ORR kann als unterstützender Endpunkt betrachtet werden. Hierbei ist zu beachten, dass beim Ovarialkarzinom das Tumoransprechen einerseits bezüglich bildgebenden Verfahren (RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)) und andererseits bezüglich dem Biomarker CA-125 definiert werden kann, wobei auch Kombination von beiden Definitionen benutzt werden. Zusammenfassend sollte PFS als patientenrelevanter Endpunkt beim Ovarialkarzinom betrachtet werden (Workshop FDA 2006), da

1. PFS nicht von Folgetherapien beeinflusst wird,
2. PFS klinischer Nutzen ist (mehr Zeit ohne Therapie), und
3. PFS ein validierter Endpunkt für OS ist.

5. Pankreaskarzinom¹⁷:

Das Pankreaskarzinom ist äußerst aggressiv, die Therapieoptionen sind gering und die Überlebenszeiten relativ kurz. Daher wird OS

¹⁶ 1. Buyse M et al. Biostatistics 1, 49-67, 2000
 2. Burzykowski T & Buyse M Pharmaceut. Stat. 5, 173-186, 2006
 3. Bast et al. Gynecologic Oncology 107, 173-176, 2007
 4. Eisenhauer EA Int J Gynecol Cancer 15, 258-265, 2005
 5. FDA/ASCO/AACR public workshop on endpoints for ovarian cancer, April 26, 2006, North Bethesda, Maryland, siehe <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>

¹⁷ 1. Philip et al. JCO 27 (33), 5660-5669, 2009
 2. Milella M et al. JCO, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4575

ersteinmal der Standardendpunkt bleiben. Laut Philip et al. 2009 sind PFS und ORR schlechte Endpunkte. Andererseits wurde berichtet, dass beim Pankreaskarzinom PFS ein validierter Endpunkt für Gesamtüberleben sein kann (Milella 2007).

Seite 20/22

6. Kopf-Hals-Tumore¹⁸:

Bei Kopf-Hals-Karzinomen können ereignisfreies Überleben (engl.: „event-free survival“, EFS), eine Kombination von DFS und PFS sowie lokale Tumorkontrolle als klinisch relevante Endpunkte betrachtet werden und daher zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Beide Endpunkte sind validierte Endpunkte für das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen. Hierbei ist die lokale Tumorkontrolle von besonderem klinischen Interesse, da eine lokale Progress des Tumors mit einer verschlechterten Lebensqualität einhergeht. Auch wenn dann eine Heilung mit Radiotherapie und Operation in diesem Stadium noch möglich ist, führen diese Therapien jedoch zu einer dauerhaften funktionellen Einschränkung der meisten Patienten.

7. Hirntumore¹⁹:

Die Behandlung von Hirntumoren stellt eine besondere Herausforderung dar. Überlebenszeiten sind meist kurz. In Anbetracht der neurologischen Symptomatik ist das Therapieziel nicht nur längeres Überleben, sondern auch in besonderer Weise „besseres Überleben“. Mögliche Endpunkt für klinische Studien wurden ausführlich in einem Workshop der FDA diskutiert.

In allgemeiner Übereinstimmung wurde PFS nach 6 Monaten als ein sinnvoller Endpunkt für klinische Studien bestimmt.

Darüberhinaus sollten zur Nutzenbewertung die neurokognitive Funktionen des Gehirns herangezogen werden, da sowohl der Tumor als auch die Behandlung dies beeinflussen und daher OS alleine nicht immer ein patientenrelevanter Endpunkt sein kann.

8. Nierenzellkarzinom²⁰:

Beim Nierenzellkarzinome ist insgesamt jedoch ein klarer Trend zur Akzeptanz von PFS aufgrund klinisch bereits breit angewandter „cross-over“ Strategien von verfügbaren Therapieoptionen zu verzeichnen.

¹⁸ 1. Michiels S et al., Lancet Oncol 10, 341-350, 2009

2. Chen L & Cohen E, Lancet Oncol 10, 309-310, 2009

¹⁹ AACR/FDA Public Workshop on Clinical Trial End Points in Primary Brain Tumors, January 20, 2006, 8:00 a.m. to 4:00 p.m. North Bethesda, siehe <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>

²⁰ Knox, J. Lancet Vol 372, 2008, 427 ff

9. Magenkarzinom²¹:

Seite 21/22

Das Magenkarzinom ist eine klassische Indikation mit rapidem Tumorprogress und einer kurzen Überlebenszeit im fortgeschrittenen Stadium, bei der es jedoch deutliche epidemiologische Unterschiede zwischen kaukasischer und asiatischer Population gibt. OS wird als Goldstandard angesehen, aufgrund der verbesserten – auch neoadjuvanten – Behandlungskonzepte wird die PFS als Endpunkt jedoch auch in diesem Bereich an Bedeutung gewinnen.

10. Prostata-Karzinom²²:

Da RECIST Kriterien nur unzureichend anwendbar sind, besteht eine Konsensus-Empfehlung der Prostate Cancer clinical Trial Working Group, die insbesondere die bei Studienbeginn bestehenden Basis-Faktoren (Laborchemisch, klinisch, bildgeberisch auflistet) und deren Evaluation unter Therapie zusammenfasst. OS bleibt in diesem Zusammenhang der einzige validierbare Einzel-Endpunkt, obgleich die klinische Beurteilung von Time to event points, basierend auf den genannten Parametern und deren Veränderung im Verlauf der Therapie von der Expertengruppe als klinisch angemessener bewertet wird. Als Endpunkte sind OS und PFS gebräuchlich. Speziell beim PCA wird die PSA Response und PSA-Progression (Zeit bis zur) (TTPP) als Endpunkt verwendet, sowie die rPFS (radiographic PFS). Außerdem die klinische Progressionsfreiheit (z. B. Knochenschmerzen). Sowie patientenorientierte Endpunkte Lebensqualität und Pain Response.

11. Leberkarzinome (Hepatozelluläres Karzinom (HCC)/Cholangiozelluläres Karzinom (CCC))²³:

Aufgrund der rapiden Progression und multipler Störfaktoren (z. B. ausgeprägte Zirrhose als Grunderkrankung) werden Composite endpoints (z. B. PFS) nicht empfohlen. OS bleibt Goldstandard, wird jedoch flankiert von Time to recurrence bei lokalen Therapie-maßnahmen sowie Time to progression.

12. Multiples Myelom (Plasmozytom)²⁴

Das multiple Myelom ist eine vergleichsweise gut untersuchte Entität, die als Beispiel für maligne hämatologische Systemerkrankungen dienen kann. Bei hämatologischen Erkrankungen, also Leukä-

²¹ Kim et al, Ann onc 21, 2010

²² Scher et al. JCO, Vol26, 2008, 1148 ff

²³ Llovet J et al. JNCI 100, 2008, 698 ff

²⁴ 1.

www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm

2. Van de Velde HJK, et al. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica 92: 1399-1406, 2007.

mien und malignen Lymphomen, kommt der kompletten Ansprechrate, d.h. dem vollständigen Verschwinden der Erkrankung, eine besondere Rolle als Endpunkt zu. Zum einen ist dieser Endpunkt in sich selbst mit einem therapeutischen Nutzen verbunden, in dem er mit weitgehender Symptombefreiheit verbunden ist, der Patient also beispielsweise nicht mehr transfusionsbedürftig und infektfähig ist und nicht mehr unter Blutungen leidet. Zum anderen ist dieser Endpunkt oft ein Endpunkt für langfristigen therapeutischen Nutzen.

Seite 22/22

Beim multiplen Myelom zeigt sich eine hoch-signifikante Assoziation zwischen dem maximalen Ansprechen und langfristigem Therapieergebnis wie OS und PFS.

Die FDA akzeptierte für das beschleunigte Zulassungsverfahren eine „überzeugende Ansprechrate und Dauer des Ansprechens“, für die reguläre Zulassung OS oder eine Verlängerung TTP/PFS in ausreichendem Maße.

Fazit aus Sicht des vfa:

Die Endpunkte für patientenrelevanten Nutzen sind tumor- und behandlungsspezifisch unterschiedlich. Seit Jahrzehnten befassen sich Krebsforscher, Arzneimittelentwickler, Ärzte und Zulassungsbehörden fortlaufend und intensiv mit Endpunkten und haben z. T. detaillierte Leitlinien aufgestellt. Auf diesen Leitlinien und Erfahrungen muss die nach dem AMNOG geforderte frühe Nutzenbewertung aufbauen. Neben OS ist z. B. PFS dabei ein bei vielen Krebsarten anerkannter Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen und daher auch in der frühen Nutzenbewertung anzuerkennen.

Der Zusatznutzen einer neuen Krebstherapie wird im Rahmen des Zulassungsverfahrens belegt und ist Grundlage der Zulassungsentscheidung - CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2 „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“. Die Vergleichstherapie wird im Rahmen des Scientific Advice zusammen mit den Zulassungsbehörden (insbesondere EMA und FDA) aufgrund wissenschaftlicher/therapeutischer bzw. medizinischer Kriterien festgelegt.

Die FDA veranstaltet seit 2003 in verschiedenen Indikationen Workshops zur Evaluierung von Endpunkten für die Marktzulassung¹.

Indikation	Schlussfolgerungen/Empfehlungen zu Endpunkten
Multiple Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> - EBMT criteria to assess response have been accepted for regulatory approval of drugs for the treatment of multiple myeloma - Response rate and duration are acceptable criteria for new drug approval in patients with refractory myeloma. Based on the clinical results obtained with bortezomib, an overall response rate ≥ 28 percent, with a complete response rate ≥ 3 percent and a median response duration of 12 months have been accepted by FDA as criteria for accelerated approval.
Ovarian Cancer	<p>J. Tate Thigpen, University of Mississippi School of Medicine</p> <ul style="list-style-type: none"> - For first-line therapy in advanced disease, the primary endpoints should be survival and PFS (which predicts survival, reflects clinical benefit, and avoids the confounding effects of further therapy). Supporting endpoints are response, complete response, and QoL. - For limited disease, endpoints should be survival and DFS (which predicts survival, reflects clinical benefit, and avoids the confounding effects of further therapy). - For maintenance/consolidation therapy, the primary endpoint should be survival. The case for an alternative endpoint is not clear, but PFS would avoid the confounding effect of further therapy and would reflect clinical benefit in the form of greater time without progressing tumor burden. - For recurrent/persistent disease, endpoints should be survival and PFS (which predicts survival, reflects clinical benefit, and avoids the confounding effects of further therapy). Supporting endpoints are response, complete response, and QoL. -
Primary Brain Tumor	There was a consensus among panel members that 6-month PFS was an endpoint that should be pursued in trials in the near future.
Lung cancer	<p>ODAC (oncological drugs advisory committee)</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS appropriate endpoint for full approval for the patient with metastatic NSCLC - PFS not appropriate in an inoperable, locally advanced setting as a primary endpoint for approval but for accelerated approval
Breast cancer	3 years DFS accepted surrogate endpoint in adjuvant setting
Colorectal Cancer	<ul style="list-style-type: none"> - Neoadjuvant or adjuvant rectal cancer: Local tumor control at 3 years an appropriate endpoint for full approval (Dr Meg Mooney) - TTP/PFS clinical benefit endpoint in 1st line mCRC (Dr. Langdon Miller) - Adjuvant Colon Cancer: 3-years DFS seems to be an excellent predictor for 5-years overall survival (Dr. Dan Sargent)

¹

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/CancerDrugs/ucm094586.htm>



Anhang 2: Zulassungsbasis zentral zugelassener Onkologika (ohne Supportiva)

im Zeitraum Januar 2006 bis Oktober 2010

Hinweis:

Die Tabelle enthält nur Informationen zu tumorhemmenden Arzneimitteln, keine Supportiva. Es wurden nur Daten aus dem ersten verfügbaren European Public Assessment Report verwendet; Indikationserweiterungen wurden nicht berücksichtigt.

Wirkstoff (Handelsname) Zulassung erteilt	Orphan Drug Status	Indikation(en)	Konfirmatorische Klinische Studien Design/Anzahl (Patienten)	Primärer Endpunkt (Medianwerte; unabhängige Beurteilung wo vorhanden)	Aufgaben	Sonstiges
Affinitor (Everolimus) 03.08.2009	✓	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.	Placebo-kontrollierte doppelblinde Vergleichsstudie Affinitor + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + BSC, n=416	PFS, verlängert um etwa 3 Monate von 1,87 auf 4,90 Monate	OS-Daten zur Ph-II-Studie, Studien zu Interaktionen & speziellen Studienpopulationen	
Arzerra (Ofatumumab) 19.04.2010	✓	Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die refraktär auf Fludarabin und Alemtuzumab sind	Offene einarmige Phase-II-Studie, n = 59 (doppelt refraktäre Patienten ohne verfügbare evidenzbasierte Therapiemöglichkeit)	RR = 58 %	Vergleichsstudie bei bulky-F-refraktären Patienten gegen Physician's best Choice, PASS-Daten	SAG-O einbezogen, Indikation eingeschränkt auf double-refractory, ohne Kontrollarm
Atriance (Nelarabin) 22.08.2007	✓	Behandlung von Patienten mit T-LBL deren Erkrankung nicht auf vorangegangene Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapien angesprochen hat oder rezidiert ist. Auf Grund der geringen Fallzahlen Beleg dieser Indikationen nur auf begrenzten Daten.	1 offene einarmige Phase II-Studie bei Kindern n = 39 (Patienten nach 2 oder mehr Rezidiven) 1 offene einarmig Phase II-Studie bei Erwachsenen n = 28 (Patienten nach 2 oder mehr Rezidiven) Beide Studien bei Patienten ohne verfügbare evidenzbasierte Therapiemöglichkeit	CR* = 23 % CR* = 21 %	PASS-Daten, Daten aus einer laufenden Studie	

Evoltra (Ciofarabin) 29.05.2006	✓	ALL bei pädiatrischen Patienten, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt. Sicherheit und Wirksamkeit sind in Studien mit Patienten beurteilt worden, die bei der Erstdiagnose ≤ 21 Jahre alt.	Offene einarmige Phase-II-Studie, n = 61 Studie bei Patienten ohne verfügbare evidenzbasierte Therapiemöglichkeit	OR = 20 %	Daten aus laufenden Studien, Pharmakovigilanz-System, spezielle Pharmakokinetikstudien	SAG-O einbezogen
Firmagon (Degarelix) 17.02.2009		Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinom.	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie mit 600 Patienten versus Leuporelid Nicht-Untergegenheitsdesign Klinischer Benefit: Kein Testosteron-Flare, deshalb keine zusätzliche anti-androgene Therapie erforderlich.	Testosteron-Suppressions-rate 97,2 % bzw. 98,3 % für Degarelix vs. 96,4 % für Leuporelin	Trainingsprogramm (Dosierung, Anwendung, Risiken)	SAG-O einbezogen, Indikation auf fortgeschrittenes hormonabhängiges Prostata-CA eingeschänkt, da keine Tumorreduktions- und OS-Daten
Iressa (Gefitinib) 24.06.2009		Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK.	4 Phase-III-Studien mit >2700 Pat auf Gefitinib. In 1 Studie 261 Patienten mit Mutation des EGF-Rezeptors (M+ Patienten), Vergleich Gefitinib mit Carboplatin/Paclitaxel	PFS bei M+ Patienten HR = 0,48 Signifikante Verbesserung der Lebensqualität		SAG-O einbezogen, eingeschränkte Indikation auf EGFR-Mutationen
Javior (Vinflunin) 24.06.2009		Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer Cisplatin-haltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem <i>Performance Status</i> ≥ 2 wurden nicht untersucht.	Phase III-Studie mit Vinflunin + BSC vs. BSC allein. Patienten hatten bereits eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten. N = 370.	OS 6,9 Monate für Vinflunin + BSC vs. 4,6 Monate für BSC.		SAG-O einbezogen

<p>Mepact (Mifamurtid) 06.03.2009</p>	<p>✓</p>	<p>Behandlung nicht metastasierter, resezierbarer hochmaligner („highgrade“) Osteosarkome bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Anschluss an eine makroskopisch vollständige Tumoresektion. ES wird im Rahmen einer postoperativen Kombinationschemotherapie eingesetzt. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden in Studien an Patienten im Alter von 2 bis 30 Jahren bei Diagnosestellung geprüft.</p>	<p>Phase III Intergroup Studie: Doxorubicin, Cisplatin, MTX ± Ifosfamid, ± muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) (neoadj. + Erhaltungstherapie); N = 678 Patienten (ITT)</p>	<p>DFS HR = 0,72 (p=0,02) für Mepact vs. kein Mepact als Erhaltungstherapie + Kombinationstherapie Pos. Opinion durch OS-Benefit getriggert (HR = 0,72; p=0,03)</p>	<p>Surveillance Studie; Monitoring des off-label-Einsatzes; Risk Management Plan</p>	
<p>Nexavar (Sorafenib) 19.07.2006</p>	<p>✓</p>	<p>Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.</p>	<p>Phase III-Studie (n = 769) vs. Placebo bei vorbehandelten Patienten.</p>	<p>PFS = 167 Tage vs. 84 Tage, HR = 0,44.</p>		
<p>Removab (Catumaxomab) 20.04.2009</p>		<p>intraoperatoreale Behandlung des malignen Aszites bei Patienten mit EpCAM-positiven Karzinomen, für die keine Standardtherapie zur Verfügung steht oder bei denen diese nicht mehr anwendbar ist.</p>	<p>Phase II/III-Studie: Aszitespunktion allein vs. Aszitespunktion + Removab-i.p.-Infusion an den Tagen 0, 3, 7 und 10 bei Patientinnen mit EpCAM-positiven Karzinomen</p>	<p>Puncture-free survival, 46 vs. 11 Tage (p < 0,0001)</p>	<p>Risk Management Plan</p>	
<p>Revlimid (Lenalidomid) 14.06.2007</p>	<p>✓</p>	<p>Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p>	<p>2 Phase III-Studien Dexamethason ± Revlimid (N = 351 bzw. 353 Pat.)</p>	<p>Studie 1: TTP 41,1 Wochen vs. 20,1 Wochen, HR = 3,0 (p < 0,001) Studie 2: TTP NE vs. 20,1 Wochen, HR = 3,2 (p < 0,001)</p>	<p>Dear Healthcare Letter zum Launch; Lehrmaterial (Schwangerschaft), kontrollierte Distribution wg. potenzieller teratogener Effekte</p>	

<p>Sprycel (Dasatinib) 20.11.2006</p>	<p>✓</p>	<p>Behandlung von Erw. mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat. Außerdem für die Behandlung von Erw. mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie.</p>	<p>1 Phase I-Studie und 5 Phase II-Studien mit zusammen 481 Patienten.</p>	<p>Hämatologische Ansprechrate je nach Phase und Dosierung zwischen 30 % und 95 %. Cytogenetische Ansprechrate zwischen 35 % und 80 %</p>		
<p>Sutent (Sunitinib) 19.07.2006</p>		<p>Behandlung nicht resezierbarer und / oder metastasierte maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), wenn eine Behandlung mit Imatinibmesilat wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.</p>	<p>GIST: Doppelblind randomisierte Studie vs. Placebo (n = 312).</p> <p>RCC: 2 einarmige Phase II Studien (zus. n = 169). Alle Patienten nach Versagen von Interferon oder IL-2.</p>	<p>TTP = 27,3 Wochen vs. 6,4 Wochen, HR = 0,329 Statistisch signifikanter Unterschied im OS (HR = 0,491)</p> <p>ORR = 25,5 % / 25,4 % Sekundär: PFS = 34,0 Wochen / 37,7 Wochen</p>		<p>Orphan Drug Status gestrichen 2007</p> <p>SAG-O beurteilte die Daten zu RCC und schlussfolgerte „significant clinical benefit“</p>

<p>Tasigna (Nilotinib) 19.11.2007</p>	<p>✓</p>	<p>Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom positiver CML in der chronischen und akzelerierten Phase mit Resistenz/Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung einschl. Imatinib. Keine Wirksamkeitsdaten zu Patienten mit CML in der Blastenkrise.</p>	<p>2 pivotale Phase II-Studien: CML-CP: unkontrollierte Phase II Studie (N=132 Pat.) CML-AP: unkontrollierte Phase II-Studie (N=64 Pat.)</p>	<p>CML-CP: major cytogenetic response (complete + partial): 44,7 % CML-AP: Confirmed overall hematologic response: 51,6 %</p>	<p>Lehrmaterial (Indikationen, CV-Risiko, CYP3A4, Nahrungsinteraktion)</p>	
<p>Thalidomide Pharmion Thalidomid) 16.04.2008</p>	<p>✓</p>	<p>Kombination mit Melphalan und Prednison für Erstlinienbehandlung von Pat. mit unbehandeltem multiplen Myelom ≥ 65 Jahre bzw. Pat., für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt. Muss über das Thalidomide Pharmion-Schwangerschafts-Präventions-Programm verschrieben und abgegeben werden.</p>	<p>Phase III Studie: Melphalan+Prednison +/- Thalidomid bzw. VAD + high-dose Melphalan mit ABMT (N = 447 Pat.)</p>	<p>Overall Survival 51,6 vs. 33,2 Monate, HR 0.56,</p>	<p>Dear Healthcare Letter zum Launch; Lehrmaterial (Schwangerschaft), kontrollierte Distribution wg. teratogener Effekte</p>	
<p>Torisel (Temsirolimus) 19.11.2007</p>	<p>✓</p>	<p>first-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzell-Karzinoms bei Patienten, die mindestens drei von sechs prognostischen Risikofaktoren aufweisen</p>	<p>Dreiarmige Phase III-Studie Temsirolimus vs. Interferon vs. Interferon + Temsirolimus (n = 626) (Interferon + Temsirolimus ohne Lebenszeitgewinn im Vergleich zu Interferon)</p>	<p>OS Temsirolimus 10,9 Wochen vs. OS Interferon 7,3 Wochen, HR = 0,73</p>		
<p>Tyverb (Lapatinib) 10.06.2008</p>		<p>Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, deren Tumore ErbB2 (HER2) überexprimieren. Patienten mit Progression nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab.</p>	<p>Phase III-Studie Lapatinib + Capecitabin vs. Capecitabin allein (n = 399). Patienten mehrfach vorbehandelt</p>	<p>TTP 27,1 Wochen vs. 18,6 Wochen, HR = 0,57</p>	<p>Vergleichsstudie Lapatinib + Capecitabin vs. Trastuzumab + Capecitabin</p>	<p>SAG-O einbezogen, Indikation auf Progression nach Herceptin in der metastasierten Situation eingeschränkt</p>

Vidaza (Azacitidin) 17.12.2008	✓	Behandlung erwachsener Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen: - MDS mit intermediärem (2) oder hohem Risiko - CMML mit 10 – 29 % Knochenmarklasten ohne myeloproliferative Störung - AML mit 20 – 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie.	Phase III Studie (N=358 Pat.) Azacitidin vs. Conventional Care Regimens, (BSC, low-dose Cytarabin oder Induktionstherapie + BSC); zusätzl. supportive Daten aus CALGB-Studie (N=191 Pat.)	OS 24,6 Monate vs. 15,02 Monate, HR = 0,58	Risk Management Plan	
Votrient (Pazopanib) 14.06.2010		Erstlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.	Randomisierte doppelblinde Studie vs. Placebo, n = 435). Patienten mit und ohne vorheriger Zytokintherapie	PFS 9,2 Monate vs. 4,2 Monate, HR = 0,46.	Vorlage Studienbericht VEG108844 (Pazopanib vs. Sunitinib in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC Feb 2012.	Orphan Drug Status bei Zulassung gestrichen. SAG-O einbezogen
Yondelis (Trabectedin) 17.09.2007	✓	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom & Leiomyosarkom.	Randomisierte Studie zum Vergleich einer wöchentlichen Applikation (qwk) mit einem Applikationsschema alle 3 Wochen (q3wk) (n = 266)	TTP q3wk = 3,8 Monate; TTP qwk = 2,1 Monate	Durchführung weiterer Untersuchungen zur Klärung von Prädiktoren für das Ansprechen auf Yondelis bei Patienten mit Weichteilsarkom. Ggf. Antrag zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Yondelis in einer Untergruppe von Patienten mit myxoidem Liposarkom, bis 4. Quartal 2007.	

Abkürzungen: BSC = beste supportive Behandlung; CR = Komplette Remission; CR* = Komplette Remission mit oder ohne vollständige Normalisierung des Blutbilds; DFS = krankheitsfreies Überleben; ORR = Objektive Remissionsrate; OS= Gesamtüberleben; PASS = post authorisation safety study; PFS = progressionsfreies Überleben; RR = Ansprechrate; SAG-O = Scientific Advice Group Oncology; TTP = Zeit bis zur Krankheitsprogression