

Fachsymposium „Endpunkte in der Onkologie: Impulse für die zukünftige klinische Forschung und Nutzenbewertung“

Der Mensch und das System

Zum vierten Mal fand das Symposium „Endpunkte in der Onkologie: Impulse für die zukünftige klinische Forschung und Nutzenbewertung“ statt. „Impulse zu setzen und die Diskussion in Gang zu halten“ war und ist laut Wolfgang van den Bergh, Chefredakteur der Ärzte Zeitung und Direktor Nachrichten und Politik von Springer Medizin – dem Veranstalter des Symposiums – das Ziel der von Pfizer und MSD gesponserten fachlichen Zusammenkunft in Berlin. Es wurden nicht nur neue Erkenntnisse im Kontext der Endpunktdiskussion erörtert, sondern in diesem Jahr ganz besonders deutlich gemacht, wie weit doch die Betrachtungsweise von Individuum und System auseinanderliegen, vielleicht sogar weiter denn je.

>> „Die Sicht ist einerseits sehr individuell, andererseits systematisch und systemisch“, gab DKG-Generalsekretär Dr. Johannes Bruns, gemeinsam mit der DGHO und dem Netzwerk gegen Darmkrebs Schirrmherr des wie immer gut besuchten Fachsymposiums, zu bedenken. Auch lange nach Einführung des AMNOG sei das Thema der Endpunkte eine Diskussion unterschiedlicher Sichtweisen, wobei es nach wie vor gelte, die unterschiedlichen Welten zusammenzubringen. Da dies jedoch auch innerhalb der nächsten fünf Jahre nicht gelingen würde, sagte er sybellinisch voraus, dass darum wohl noch eine zehnte Veranstaltung nötig sei.

Die Auswirkungen unterschiedlicher Betrachtungsweisen – auf der einen Seite die individuelle, auf der anderen die systemische – sind an vielen Stellen zu erkennen. Da ist zum einen die evidenzbasierte Medizin selbst, bei der aus Sicht des klinischen Forschers oder des forschenden Klinikers – so Prof. Dr. Michael Hallek, Vorsitzender des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. und Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Universitätsklinik in Köln – Versorgung und Forschung mehr und mehr verschmelzen werden. Um diese These zu visualisieren, zeigte er zu Beginn seines Vortrags zwei Bilder: eine große Lastwagen-Wiegestation, daneben eine kleine feine Goldwaage: eine Analogie indes, die – wie er später zu Protokoll gab – PD Dr. Stefan Lange, stellvertretender Institutsleiter des IQWiG, nicht ganz verstanden hätte.

Dabei ist das eigentlich ganz einfach: Was Hallek damit ausdrücken wollte, ist der Unterschied zwischen dem, was mit großen und mit hohen Ausschlusskriterien versehenen RCT messbar ist und dem, was man mit diesem Instrument eben nicht evaluieren kann. Das sei vor allem all das, was er „mechanismusbasierte Evidenz“ nennt. Hallek: „Wenn man einen klaren Mechanismus vor sich hat, den man versteht, kann es sein, dass man mit einer Goldwaage auskommen muss.“

Das macht er am Beispiel des Lungenkrebs deutlich, der immer stärker genetisch fragmentiert wird. Auch wenn er damit gewiss nicht negieren möchte, dass randomisierte kontrollierte Studien (wenn sie denn richtig gemacht würden, siehe Seite 20) nach wie vor wichtig und auch der Goldstandard der Evidenz blieben, seien bei bestimmten Mutationen mit klaren Mechanismen RCT einfach nicht möglich. Dies unter anderem alleine schon aus ethischen Gründen: Zum Beispiel gebe es bei der sogenannten ROS1-Mutation ein eindrucksvolles Ansprechen auf dem Wirkstoff Critozinib („Xalkori“) innerhalb einiger Wochen. Wo normalerweise die Restlebenszeit neun Monate, vielleicht ein Jahr betrage, lebten mit diesem Wirkstoff behandelte Lungenkarzinom-Patienten bis zu acht Jahre nach Erstdiagnose, zum Teil obendrein völlig ohne Beschwerden.

„Versorgung ist Forschung – das ist ein Vorschlag für eine nach vorne gerichtete, wissensgenerierende Versorgungsforschung.“

Prof. Dr. Michael Hallek, Vorsitzender des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. und Direktor Klinik I für Innere Medizin, Universitätsklinik Köln

Nun aber hatte der G-BA bei den Tragenden Gründen zum Beschluss über „Xalkori“ – von Pfizer im Januar 2016 auf den Markt gebracht – bei der Bewertung im Juni 2016 zwar einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung des fortgeschrittenen, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms zuerkannt, nicht aber bei der nachfolgenden Bewertung im März 2017 für die Indikationserweiterung auf das ROS1-positive Lungenkarzinom: Hier wurde ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als „nicht belegt“ erachtet.

Das Problem ist für den G-BA, der sich dabei wiederum auf eine gleichlautende Bewertung des IQWiG stützt: „Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC im direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.“

Dass dies aus ethischen Gründen nicht angeht, weil laut Hallek die Vergleichstherapie eine Chemotherapie wäre, wird dabei negiert. Hallek: „Man kann eine solch klare Situation mit der Technologie randomisierter Studien niemals messen, und trotzdem leben die Menschen länger, nur weil sie das Medikament bekommen.“ Da aber bei allen Bewertungen im Zuge des AMNOG-Verfahrens RCT verlangt werden, würde „nichts anderes getan als zu versuchen, den Goldstaub auf die Lastwagenwaage zu legen und wundere sich dann, dass man nichts messen kann“.

Dieses Vorgehen hat jedoch gravierende Auswirkungen auf die Versorgung, erklärte Professor Dr. med. Michael Untch, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Leiter des interdisziplinären Brustzentrums im HELIOS Klinikum Berlin-Buch, in der anschließenden Podiumsdiskussion. Erst im September dieses Jahres hätte er eine Patientin aufgenommen, die schon alles, was an Chemotherapie auf dem Markt ist, bekommen habe. Nach einem Test wurde eine ROS1-Mutation festgestellt, worauf ein entsprechender Behandlungs-Antrag an die Krankenkasse gestellt worden sei, die Antwort des MDK jedoch vier Wochen auf sich warten ließ: „Critozimib“ sei zwar für die Behandlung des Lungenkarzinoms zugelassen, aber nicht für die der ROS1-Mutation. Es sei – so Untchs Worte – wegen des „Verdikts des G-BA“ nicht möglich, das Medikament zu geben. Untschs Vorwurf: „Die junge Frau, eine Mutter von vier Kindern, hat damit fast einen Verdikt zum Tod bekommen, obwohl sie die Möglichkeit

Links: Auf dem Podium des in diesem Beitrag referierten ersten Parts zu klinischen Studien: Dr. Peter Kaskel, Prof. Dr. Gerd Antes, Prof. Dr. Michael Hallek, PD Dr. Stefan Lange, Eva Schumacher-Wulf und Moderator Wolfgang van den Bergh.

Zitationshinweis

Stegmaier, P.: „Der Mensch und das System“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (06/18), 20-21; doi: 10.24945/MVF.06.18.1866-0533.2106



v.li.: Symposiums-Schirmherr und Mitinitiator Dr. Georg Ralle (Netzwerk gegen Darmkrebs) mit DKG-Generalsekretär Dr. Johannes Bruns

hätte, länger zu leben, wenn sie versuchsweise dieses Medikament für drei oder sechs Monate bekommen könnte.“ Natürlich sei die Evidenz der RCT „die große Waage“. Doch plädiert Untch dafür, dass „wir auch die kleine Waage brauchen“, denn – mit Blick auf das durch Lange vertretene IQWiG – „diesen Goldstaub, diese Rarität, werden sie in eine große randomisierte Studie überhaupt nicht einbringen können.“

Genau hier stößt eine weitere Welt aneinander: die der Einzel- und der Systembetrachtung. „Wir können nicht über Einzelfälle sprechen, das ist auf der Systemebene nicht möglich“, sagte Lange, fügte aber hinzu: „Das hört sich technokratisch und hart an, und tut mir auch furchtbar leid.“ Doch das sei nun einmal das geltende Prinzip, an das sich das IQWiG zu halten habe; und das sei obendrein wohl begründet. Lange: „Wir müssen unser Wissen in einer strukturierten und transparenten Weise aufbereiten und daraus die Erkenntnisse ziehen.“

„Die Arbeit von Basch zeigt, dass die Hinwendung zum Patienten unter Therapie, ergänzt durch eine kontinuierliche Begleitung, letztlich den Effekt macht. Hier findet die Wissenschaft mit dem klinischen Alltag zusammen, das kann möglicherweise der Schlüssel sein.“
Dr. Peter Kaskel, Senior Market Access Manager von MSD SHARP & DOHME, Haar bei München

Das gilt indes nun nicht nur für medizinische Evidenz, sondern auch für andere Parameter, wie beispielsweise die PRO[1]. Dazu hätte Dr. Ethan Basch von der University of North Carolina[2] bereits 2017 im „JAMA“ veröffentlicht, dass dort, wo PRO erhoben worden sind – und gegegenenfalls entsprechend reagiert worden ist – die Patienten länger leben. Nach Lange könnte man damit sogar sagen: „PRO retten Leben“; was doch bemerkenswert sei, da dies aufgrund der im Vergleich geringen Kosten fast eine Breakthrough-Designation für die FDA wäre.

Anders hingegen beim progressionsfreien Überleben (PFS[3]). Die eigentliche Kernfrage hinter dem PFS lautet für Lange: „Führt die Verzögerung des Krankheitsprozesses zu einer Entlastung des Patienten?“ Und weiter: Sagt ein Effekt auf das Surrogat PFS etwas über die Entlastung des Patienten aus? Diese Fragestellungen könne man durch Daten versuchen zu belegen und müsse das auch tun.

Das Problem dabei: Eine aktuelle Metaanalyse mit fast 14.000 Patienten aus 38 RCT, die den Zusammenhang zwischen dem Effekt auf das PFS und den Effekt auf die Lebensqualität nachging, wäre nach Lange zu dem „katastrophalen Ergebnis“ gekommen, dass es gar keinen Effekt gebe. „Das, was gerne kolportiert wird, dass ein Behandlungseffekt auf das Surrogat PFS, etwas mit der Beeinflussung der Lebensqualität zu tun habe, stimmt einfach nicht“, schließt der stellvertretende IQWiG-Leiter aus dieser Metaanalyse.

Das will bei der Podiumsdiskussion Eva Schumacher-Wulf, Chefredakteurin des im Springer Medizin erscheinenden Brustkrebsmagazins „Mamma Mia!“ nicht so stehen lassen. Dabei spricht sie Lange direkt an und sagt: „So wie Sie seit 14 Jahren beim IQWiG sitzen, bin ich seit 14 Jahren mit Patienten unterwegs.“ In dieser Zeit habe sie noch keinen Patienten erlebt, der gesagt hätte, „ach, das ist nicht so schimm, wenn der Tumor weiterwächst“. Denn in der Regel sei dann ein Therapiewechsel angesagt, fast immer einhergehend mit einem Verlust an Lebensqualität (LQ). Für sie ist die Negierung, dass sich die Progression der Krankheit einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, überhaupt nicht nachvollziehbar; auch sollte man doch zuerst einmal genau nachschauen, was bei den LQ-Erhebungen überhaupt abgefragt wird. Schumacher-Wulf: „Da gehört doch nicht viel Wissenschaft dazu, um sich vorzustellen, dass ein progredienter Krebspatient dem Tod einen Schritt näher ist.“ Sich vorzustellen, dass das keinen Einfluss auf die LQ haben soll, wüsste sie „gar nicht, wo man diese Fantasie herkriegen will“.

„Das Grundprinzip guter Medizin ist die Balance zwischen Schaden und Nutzen. Ich plädiere nicht dafür, mehr RCT zu machen, sondern die vorhandenen besser auszuwerten und vollständig zur Publikation zu bringen.“
Prof. Dr. Gerd Antes, bis Oktober dieses Jahres Wissenschaftlicher Vorstand der Cochrane Deutschland Stiftung, Universitätsklinikum Freiburg

Die Autoren des erst im August dieses Jahres im „JAMA“ erschienenen Artikels[4] sehen das allerdings ganz anders: „We failed to find a significant association between (effect on) PFS and (effect on) HRQoL[5] in cancer clinical trials. These findings raise questions regarding the assumption that interventions prolonging PFS also improve HRQoL in patients with cancer.“

Diese Erkenntnis, so Lange, könne man nicht mehr einfach so von der Hand weisen. Das Ergebnis dieser Analyse – andere gibt es dazu wohl nicht – könne er nun einmal nicht ändern. Lange: „Die Daten zu PFS gehen einfach nicht in die Richtung, die Sie angedeutet haben.“ Damit wolle er nun keine persönlichen Erfahrungen kleinreden, doch seien „diese nicht die Basis, auf der wir arbeiten“. Und, sollte er hinzufügen, nach geltendem Gesetz und darauf aufbauender, derzeit gültiger Verfahrensordnung auch arbeiten müssen. <<

von: MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier

1: PRO = Patient-reported Outcome (laut DNVF ein Sammelbegriff für Messgrößen, die auf Patienteneinschätzungen basieren)
2: „Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment“, BaschE et al.JAMA. 2017; 318: 197-8
3: PFS (Progession Fre Survive (progressionsfreie Überleben)
4: „Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology“, von: Kovic, B. et al. JAMA Intern Med. 2018; doi:10.1001/jamainternmed.2018.4710
5: HRQoL = Health-Related Quality of Life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Alle Bilder, Copyright: Springer Medizin/Stephanie Pilick