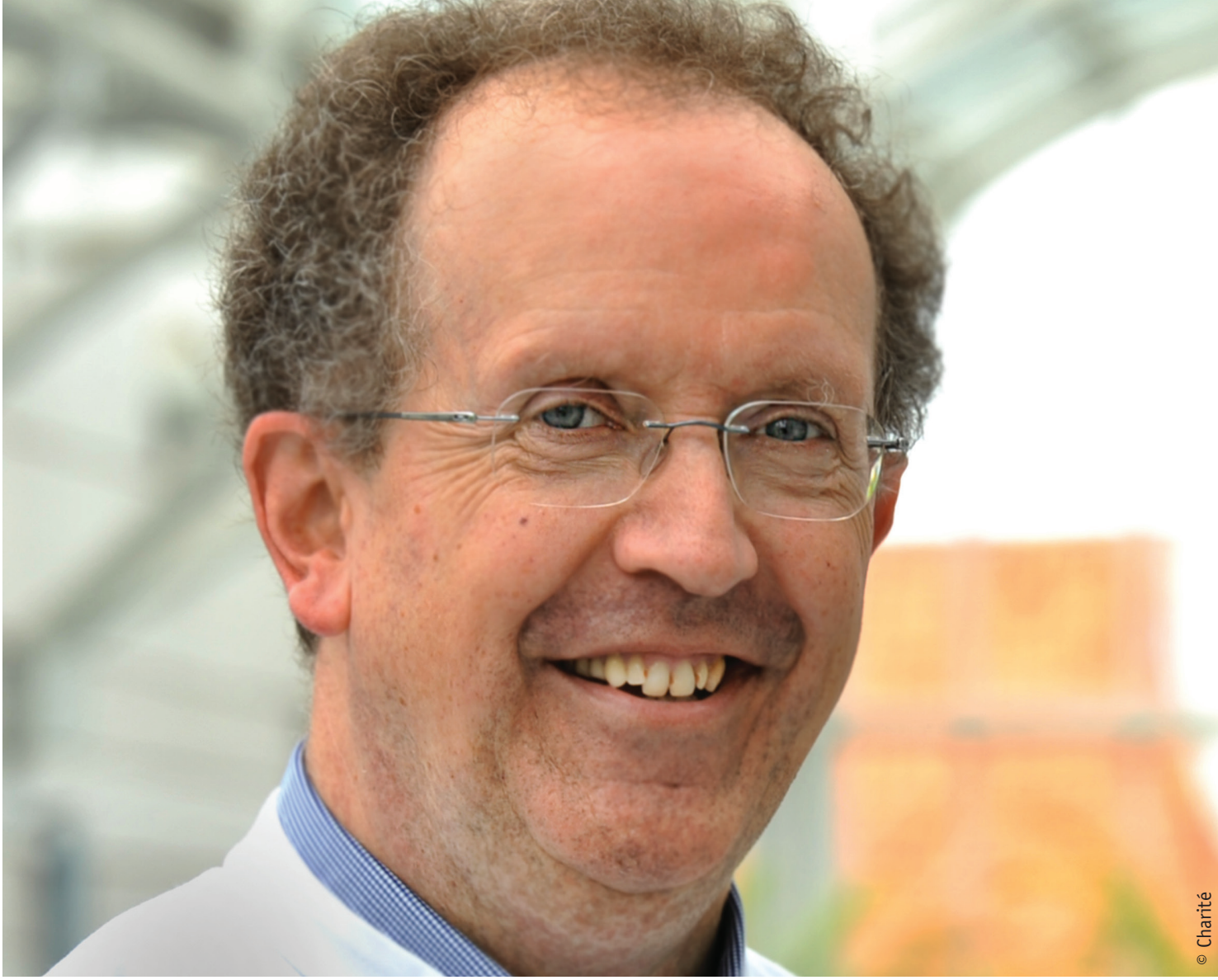

© Charité

„Wir müssen gemessene stärker mit PRO verknüpf

Im Interview: Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, der medizinische Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)

Die unterschiedliche Nutzenbewertung von Pembrolizumab („Keytruda") durch das IQWiG und die ESMO, auf die Institutsleiter Dr. med. Thomas Kaiser im „Monitor-Versorgungsforschung"-Titelinterview der Ausgabe 02/25 einging, wirft grundlegende Fragen zur Methodik und Priorisierung von Therapieparametern auf. Im Zentrum steht die Gewichtung von Rezidivprävention versus Toxizität – ein Spannungsfeld zwischen onkologischer Wirksamkeit und patientenzentrierter Sicherheitsbewertung. Über diese Dualität sprach MVF mit Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, dem medizinischen Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO).

Werte fen”

„Für Patient:innen und Behandler:innen ist es evident, dass das Ansprechen auf eine Behandlung eine positive Botschaft ist, die das gesamte Lebensgefühl und auch die Lebensplanung beeinflusst.”

>> Herr Professor Wörmann, als medizinischer Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sind Sie maßgeblich an der Bewertung und Weiterentwicklung der onkologischen und hämatologischen Versorgung beteiligt. Die frühe Nutzenbewertung von Onkologika und Hämatologika hat gezeigt, dass das Verhältnis von Nutzen und Risiken, insbesondere die Handhabung und Kommentierung von Toxizitäten, eine zentrale Rolle spielt. Inwieweit sehen Sie die aktuellen Verfahren zur Berücksichtigung von Dosisanpassungen oder Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizitäten in den Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer und in den Bewertungen des IQWiG als ausreichend und adäquat an?

Grundsätzlich steht für den erkrankten Menschen die Heilung oder zumindest die Linderung der Symptome an erster Stelle. Entsprechend sind konzeptionell die Arzneimittel zu differenzieren, die Krankheiten direkt bekämpfen, von Arzneimitteln zur Vorbeugung von Erkrankungen oder von Rückfällen. Bei der Abwägung von Nutzen gegenüber einem möglichen Schaden nähert sich die Nutzenbewertung der klinischen Realität an. Bei jeder Arzneimitteltherapie, insbesondere in der Onkologie, geht es in der patientenindividuellen Versorgung um diese Abwägung. In der Praxis haben wir den Vorteil, dass wir individuell auf eingetretene und erlebte Nebenwirkungen, z. B. durch Dosisanpassungen, reagieren können. In der Nutzenbewertung wird das Kollektiv der Patientinnen und Patienten aus den Zulassungsstudien als Gesamtheit gesehen, was selbstverständlich der Heterogenität nicht gerecht werden kann. Die Berücksichtigung der Vielfalt ist in den letzten Jahren bei den Zulassungsstudien noch herausfordernder geworden, nachdem wir zunehmend auf ethnische – und auch genetische – Vielfalt achten. Das betrifft zum Beispiel auch die Metabolisierung von Arzneimitteln.

Im Hinblick auf die Berücksichtigung von Toxizitäten: Gibt es spezifische Aspekte, bei denen Sie aus fachlicher Sicht der DGHO Verbesserungsbedarf sehen, sowohl in der Darstellung durch die Unternehmen als auch in der Bewertung durch das IQWiG? Dies könnte beispielsweise die Standardisierung der Berichtspfade unerwünschter Ereignisse oder die Gewichtung verschiedener Schweregrade von Toxizitäten betreffen.

Die in Studien eingesetzten, standardisierten Skalen für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen ermöglichen eine Graduierung innerhalb des jeweiligen Symptoms. Das ist eine Stärke, weil sie die Standardisierung und damit Vergleichbarkeit ermöglichen. Die große Schwäche dieses Vorgehens ist, dass nicht zwischen „gemessenen” und „erlebten” Nebenwirkungen differenziert wird. Konkret: Eine Thrombozytopenie mit Werten zwischen 25.000 und 50.000 wird als Schweregrad 3 klassifiziert, ist aber in der Regel asymptomatisch und fast immer transient. Dagegen kann beispielsweise eine sensorische oder motorische Polyneuropathie im Grad 2 bei einem Musiker zur Berufsunfähigkeit führen. Die Grundregel „wir behandeln nicht Laborwerte, sondern Menschen” gilt auch für Nebenwirkungen. Hier müssen gemessene Werte stärker mit Elementen des Patient-Reported-Outcome, kurz PRO, verknüpft werden.

Inwieweit spielen patientenberichtete Endpunkte (PRO) bei der Erfassung und Kommentierung von Toxizitäten in der Nutzenbewertung von Onkologika und Hämatologika überhaupt eine Rolle? Sehen Sie hier ungenutztes Potenzial, um die Patientenperspektive bezüglich der Verträglichkeit von Therapien stärker in die Bewertung einfließen zu lassen? Die FDA empfiehlt beispielsweise die Entwicklung von Patient Reported Outcome Measures (PROMs) unter Beteiligung von Patienten.

Die Beteiligung der Patient:innen ist unerlässlich. Im G-BA hat die Patientenschaft eine institutionalisierte Vertretung mit hochengagierten Mitarbeiter:innen, die eng mit der Selbsthilfe interagieren. Mit großer Sorge haben wir in den letzten Jahren beobachtet, dass fast alle Berichte des IQWiG in der Hämatologie und Onkologie ohne Patientenbeteiligung erstellt wurden. Hier ist dringend eine Korrektur erforderlich: Patient:innen müssen integriert werden und sich auch inhaltlich in den finalen Dokumenten wiederfinden. Spannend wird es sein, ob diese Integration jetzt auch auf der EU-HTA-Ebene gelingt. Hier haben sich sehr viele Patientenvertretungen für das Stakeholder-Netzwerk beworben, haben die regulatorischen Voraussetzungen erfüllt und sind aufgenommen worden. Damit sind auch hohe Erwartungen verbunden. In deutschen Leitlinien ist dieser Integrationsprozess bereits erfolgreich.

Wo genau können PRO hier helfen?

Bei der frühen Nutzenbewertung im Rahmen des deutschen AMNOG-Verfahrens könnten PROs helfen, eine inhaltliche Lücke zu schließen: Das progressionsfreie Überleben (PFÜ, PFS) wird vom G-BA nicht als valider Endpunkt bewertet, das IQWiG hat hierfür keine Methodik. Das ist problematisch, weil viele Studien auf diesen Endpunkt gepowert sind. Konkret hat etwa ein Drittel der onkologischen Zulassungsstudien das PFÜ als primären Endpunkt. Er wird regelhaft von allen Ethikkommissionen der beteiligten Studienzentren in Deutschland als relevant akzeptiert.

Was spräche denn dagegen?

Inhaltliches Argument gegen PFÜ sind Bedenken, dass Parameter zur Erfassung von Progress in den meisten Studien nur auf Bildgebung und/oder Laboranalysen beruhen, und diese seien nicht patientenrelevant. Für Patient:innen und Behandler:innen ist es evident, dass das Ansprechen auf eine Behandlung eine positive Botschaft ist, die das gesamte Lebensgefühl und auch die Lebensplanung beeinflusst. Eine Brücke zwischen den Positionen ist eine Verknüpfung des PFÜ mit PRO-Parametern wie Symptomlinderung, Stabilisierung

und/oder Verbesserung der Lebensqualität und/oder Reduktion von therapieassoziierter Toxizität. Wir bezeichnen das als „PFÜ plus".

Woher kommen diese unterschiedlichen Sichtweisen?

Die frühe Nutzenbewertung beim G-BA ist Grundlage der Preisbildung in Deutschland. In den Verfahren und auch in den Anhörungen hat sich relativ schnell nach dem Start 2011/2012 eine Blockbildung ergeben. Auf der einen Seite steht der pharmazeutische Unternehmer, der die Daten so positiv wie möglich darstellt, indem er zum Beispiel noch Ergebnisse eines neuen, aber nicht präspezifizierten Datenschnitts o. Ä. präsentiert. Auf der anderen Seite steht der HTA-Bericht, der Schwachstellen sucht, PFÜ ignoriert und beispielsweise noch eine methodisch korrekte, aber inhaltlich nicht fundierte Interaktion als Basis einer weiteren Subgruppenbildung vorschlägt.

Wie kann man diesen gordischen Knoten durchschlagen?

Mit mehr Evidenz und Bezug zum aktuellen Stand des Wissens. Anstelle eines weiteren Methodenpapiers haben wir für die Onkologika bereits im Jahr 2017 eine Kooperation mit Prof. Nathan Cherny vom Department of Medical Oncology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem (Israel) etabliert. Professor Cherny war federführend in der Entwicklung und Validierung eines Instruments zur klinischen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel. Dieses war Grundlage der Magnitude of Clinical Benefit Scale der European Society for Medical Oncology (ESMO MCBS), zuerst 2015 publiziert (1). Sie wurde zwischenzeitlich weiterentwickelt (2) und zuletzt durch ein eigenes Bewertungsinstrument für hämatologische Neoplasien ergänzt (3). Die Evaluation differenziert nach kurativer und nicht-kurativer Intention. Entscheidende Parameter bei Therapie in kurativer Intention sind (4):

- Steigerung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren
- Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens
- Reduktion der Toxizität oder Verbesserung der Lebensqualität
- Kostenreduktion bei gleichen Therapieergebnissen.

Entscheidende Parameter bei Therapie in nicht-kurativer Intention sind (5)

- Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit, differenziert nach der Überlebenszeit im Kontrollarm, d. h. orientiert am nicht-gedeckten medizinischen Bedarf
- Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, differenziert nach der PFÜ im Kontrollarm
- Verbesserung in anderen Endpunkten, z. B. Symptomen oder Transfusionsbedarf
- Verbesserung der Lebensqualität, basierend auf CONSORT-PRO, SPIRIT-PRO und SISAQOL
- Reduktion der therapieassoziierten Toxizität.

Unterschiede zwischen der hohen Relevanz von Toxizität in der ESMO MCBS auch im Vergleich zu anderen Instrumenten sind publiziert (6).


© Charité

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

studierte Humanmedizin in Münster und Montpellier. Anschließend absolvierte er seine Facharztausbildung zunächst in der Pathologie (Münster) und der Radiologie (Dortmund), dann auch in der Inneren Medizin (München, Münster), ergänzt durch ein Post Doc Fellowship in Immunologie (Minneapolis, MN, USA). Neben der wissenschaftlichen Tätigkeit mit Habilitation in Münster setzte er seine Weiterbildung in Hämatologie und Onkologie (Münster, Göttingen) fort. Professor Wörmann war Chefarzt für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie im Städtischen Klinikum Braunschweig. Seit 2010 ist er medizinischer Leiter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und seit 2011 ärztlich im ambulanten Gesundheitszentrum am Campus Virchow, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie tätig.

In der klinischen Praxis werden Therapieentscheidungen in der Onkologie und Hämatologie immer individuell getroffen. Inwieweit gelingt es den standardisierten Verfahren der frühen Nutzenbewertung, die klinische Relevanz von Toxizitätsunterschieden zwischen Therapien adäquat abzubilden und für die Versorgungspraxis relevante Informationen zu generieren?

Das ist eine große Herausforderung, die wir bisher nicht angemessen meistern. Am deutlichsten können wir das am Allgemeinzustand darstellen, erfasst mittels des ECOG-Status. Viele Studien beschränken sich auf Patient:innen im ECOG-Status 0/1. Gerade viele ältere Patient:innen haben jedoch einen schlechteren Allgemeinzustand, i. e. ECOG-Status 2/3 mit einem höheren Risiko für belastende Nebenwirkungen. Die hierfür erforderlichen Daten können wir nur durch gezielte Studien in diesem Patientenkollektiv und/oder durch Register generieren.

Eine auch innerhalb der Fachgesellschaften diskutierte Option ist die eigenständige Bewertung von Therapieabbrüchen als Maß für nicht akzeptable Toxizität, wir sehen aber auch die Limitationen. Seitens der Patient:innen basiert die Entscheidung/Zustimmung zu einem Therapieabbruch auf sehr unterschiedlichen Grundlagen. Ein Parameter ist die objektive, in einer Skala gemessene Toxizität. Relevanter ist die empfundene Toxizität, siehe die oben diskutierte Differenzierung zwischen gemessenen und erlebten Nebenwirkungen. Noch entscheidender ist allerdings die Gesamtsituation der Patient:innen, beispielhaft dokumentiert bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren (CPI). Durchgehend ist die Abbruchquote beim sel-

ben CPI höher in der adjuvanten Situation mit 20 bis 30% als in der nicht-kurativen Situation mit 10 bis 20%. Dahinter stehen die subjektive Wahrnehmung und Akzeptanz von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Perspektive. Patient:innen sind eher bereit zur Fortsetzung einer auch nebenwirkungsbelasteten Therapie, wenn ihre Lebenszeit direkt davon abhängt. Wenn sie die Therapie aber „nur" zur Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit erhalten und möglicherweise bereits langfristig geheilt sind, ist die Perzeption von Nebenwirkungen anders.

Die Bereitschaft zum Therapieabbruch hängt auch davon ab, ob Alternativen zur Verfügung stehen. Hier ist die Situation in Deutschland grundlegend anders als in Ländern, in denen nur wenige der neu zugelassenen Onkologika auch auf dem jeweiligen Markt eingeführt wurden. Ein weiteres Argument gegen die Bewertung von Therapieabbrüchen außerhalb des spezifischen Behandlungskontextes ist die zunehmende Verwendung auch neuer Arzneimittel im Rahmen von Kombinationstherapien. Hier tragen mehrere Faktoren zur Toxizität bei. Je nach Kombinationspartner kann die Abbruchrate beim selben CPI um den Faktor 3 variieren.

Ihr Fazit?

Die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel ist nur im Kontext umfassender, fachlicher Expertise in der jeweiligen Indikation sinnvoll. Diese Expertise wird heute in Netzwerken abgebildet. Das lernende AMNOG-Verfahren hat dies erkannt und die gesetzlichen Regelungen angepasst (7). Die Unterstützung bei der Entscheidungsfindung des G-BA ist eine zeitliche und logistische Herausforderung für die Fachgesellschaften. Aktuell sind wir daran beteiligt, dieses Erfolgsmodell auf die EU-Ebene zu transferieren.

Herr Prof. Wörmann, wir bedanken uns herzlich für Ihre Expertise und Ihre Bereitschaft, diese Fragen zu diskutieren. <<

Das Interview führten MVF-Herausgeber Prof. Reinhold Roski und MVF-Chefredakteur Peter Stegmaier.

Literatur:

1. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
2. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310
3. Kiesewetter B, Dafni U, de Vries EGE et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for haematological malignancies (ESMO-MCBS:H) version 1.0. Ann Oncol 34:734-771, 2023. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.06.002
4. ESMO-MCBS-version-1-1-Evaluation-Form-1 (2).pdf
5. ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO
6. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U et al.: Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. J Clin Oncol 37336-349, 2019. DOI: 10.1200/JCO.18.00729
7. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung, 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgbl119_S.1202_150819.pdf

Zitationshinweis

Wörmann, B., Roski, R., Stegmaier, P.: „Wir müssen gemessene Werte stärker mit PRO verknüpfen", in „Monitor Versorgungsforschung" (03/25), S. 30–33. http://doi.org/10.24945/MVF.03.25.1866-0533.2718

SBK pro Primärarztsystem

>> Ein Passus der aktuellen Koalitionsvereinbarung sieht vor, ein Primärarztsystem einzuführen: GKV-Versicherte sollen im Krankheitsfall zunächst in ihre Hausarztpraxis gehen, in der eine Ersteinschätzung stattfindet, um anschließend bei Bedarf an die Facharztpraxen überwiesen zu werden. Zudem sollen Möglichkeiten geschaffen werden, die Ersteinschätzung auch digital oder telemedizinisch durchzuführen. Dieser Vorschlag ist zu kurz gedacht, findet Dr. Gertrud Demmler, Vorständin der Siemens-Betriebskrankenkasse SBK. Auch die Ressource der Hausärzt:innen sei ein knappes Gut. Statt nur eine Arztgruppe als Einstieg in die Versorgung zu etablieren, sollte nach Ansicht Demmlers auf ein Primärversorgungssystem gesetzt werden. Demmler: „Darin arbeiten hausärztliche und fachärztliche Praxen, nichtärztliches Personal und digitale Tools zusammen. Sie haben die wichtige Aufgabe, die Versorgung zu organisieren und zunächst zu klären, ob ein persönlicher Arzt-Patienten-Kontakt überhaupt nötig ist."

Dennoch liefert ihrer Meinung nach das Koalitionspapier einen sinnvollen Ansatz: Es soll die Möglichkeit einer digitalen Ersteinschätzung geschaffen werden. „Das ist gut. Und geht trotzdem nicht weit genug", erklärt die SBK-Vorständin. Aus ihrer Sicht braucht es eine Verpflichtung dazu. Um diese umsetzen zu können, benötigten Patient:innen die Wahl zwischen verschiedenen Kanälen – von App bis zur (Video-)Telefonie. Im weiteren Verlauf einer Behandlung müssten zudem analoge und digitale Methoden sinnvoll ineinandergreifen.

Außerdem sei es notwendig, medizinischem Personal mehr Kompetenzen zu geben, was zwar nicht im Koalitionspapier stehe, aber dennoch dringend notwendig sei. Demmler: „Wir müssen medizinisches Fachpersonal viel stärker in den Versorgungsprozess einbinden. So müsse eine Ersteinschätzung zum Beispiel nicht immer von approbiertem Personal vorgenommen werden. Eine Umfrage des GKV-Spitzenverbandes habe dazu jüngst gezeigt, dass die Versicherten dem durchaus positiv gegenüberstehen.

Als dritten Punkt spricht sich Demmler für eine Stärkung der Gesundheitskompetenz aus: Das erleichtere allen Versicherten – ganz unabhängig von der Ersteinschätzung – die Entscheidung, wann ein Arztbesuch überhaupt nötig ist und wann nicht. <<