

MDS
MDK
GKV

ONKOLOGIE

C

Düsseldorf



Berlin 14. Dezember 2012



Spezifika der onkologischen Indikationsstellung

Axel Heyll

Kompetenz Centrum Onkologie

der Medizinischen Dienste

Düsseldorf



Spezifika der onkologischen Indikationsstellung



1. Therapieziel bestimmen
2. Erkenntnislage bewerten
3. Übertragbarkeit auf Einzelfall prüfen
4. Neue Konzepte zur Generierung
versorgungsrelevanter Erkenntnisse
 - Besser abgesicherte Indikationsstellung möglich

- Definition einer malignen Erkrankung
 - Natürlicher Krankheitsverlauf führt regelhaft zum Tod
- Therapieziele bei onkologischen Patienten
 - Lebensverlängerung, im Idealfall Heilung
 - Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - Linderung von Krankheitssymptomen
 - Verringerung der Toxizität der Therapie
 - U. a. auch Vermeidung von stationären Behandlungen
- Bewertung ob bei verfügbaren Therapiemöglichkeiten
Wahrscheinlichkeit für Nutzen oder Schaden höher ist



Spezifika der onkologischen Indikationsstellung



1. Therapieziel bestimmen
2. Erkenntnislage bewerten
3. Übertragbarkeit auf Einzelfall prüfen
4. Neue Konzepte zur Generierung
versorgungsrelevanter Erkenntnisse
 - Besser abgesicherte Indikationsstellung möglich

- Erkenntnisse aus Auswertungen klinischer Studien
 - Optimales Studiendesign
 - Prospektiv randomisierte Studie bzw. Phase 3-Studie
 - Vergleich von neuer Therapie mit Standardtherapie
 - Geeignete Endpunkte in klinischen Studien
 - Überlebenszeit
 - Toxizität
 - Lebensqualität



Eignung der Endpunkte für Nutzenbewertung



- **Überlebenszeit (OS)**
 - Mit geringem Aufwand zu erheben
 - Extrem valide, keine methodischen Unschärfen
 - „Cross over“ und Einfluss nachfolgender Therapien keine Gegenargumente
- **Toxizität**
 - Valide bei Erhebung nach international anerkannten Skalen, u. a. WHO, NCI
- **Lebensqualität (QoL)**
 - Methodisch sehr aufwändig und fehleranfällig
 - Doppelte Verblindung
 - Identische Erhebungszeitpunkte in beiden Armen
 - Validierte Erhebungsinstrumente, u. a. EORTC-Fragebögen
 - Geringe Ausfallquote
- **Wahl anderer Endpunkte bedarf akzeptabler Begründung**
 - Beispiel: Bei Endpunkt „OS“, potenziell kurativer Therapie und günstiger Prognose unangemessen lange Nachbeobachtung notwendig
 - z. B. (neo-)adjuvante Therapie beim lokalisierten Brust- oder Dickdarmkrebs
 - „OS“ nur sekundärer Endpunkt und „DFS“ (krankheitsfreies Überleben) primärer Endpunkt



Negativbeispiel für Zulassungsstudie Lapatinib beim Mammakarzinom



Primärer Endpunkt: Zeit bis Tumorprogress

Kollektiv

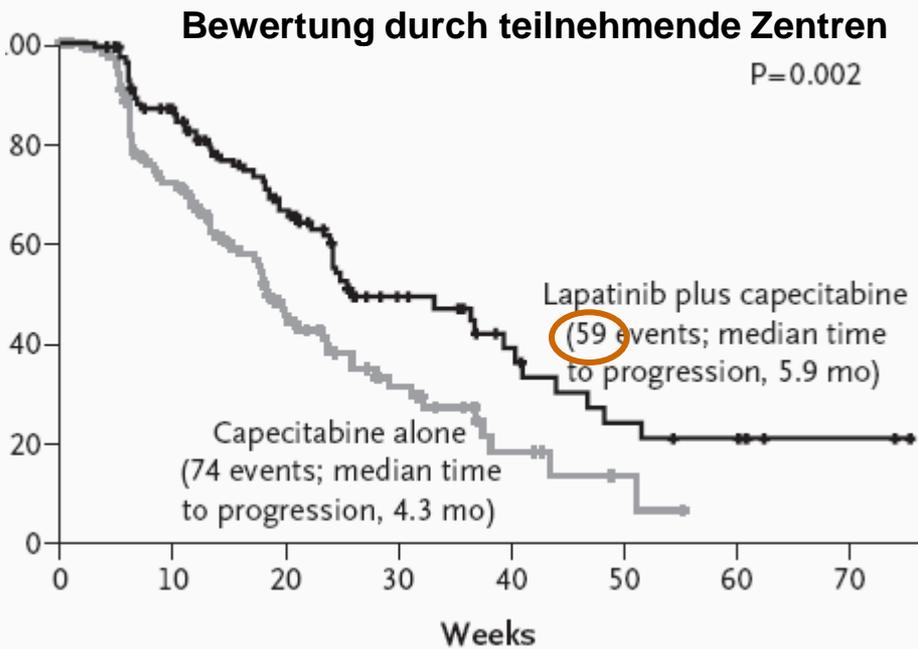
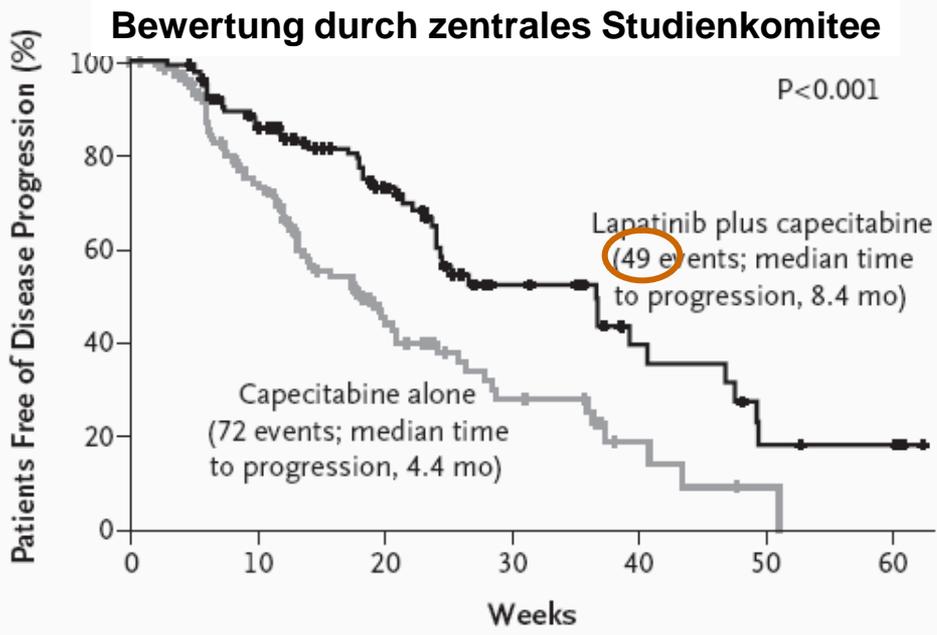
Patientinnen mit
Her2+ Brustkrebs
fortgeschrittenes
Krankheitsstadium

Studienarm

- Lapatinib
- Capecitabine

Kontrollarm

- Capecitabine

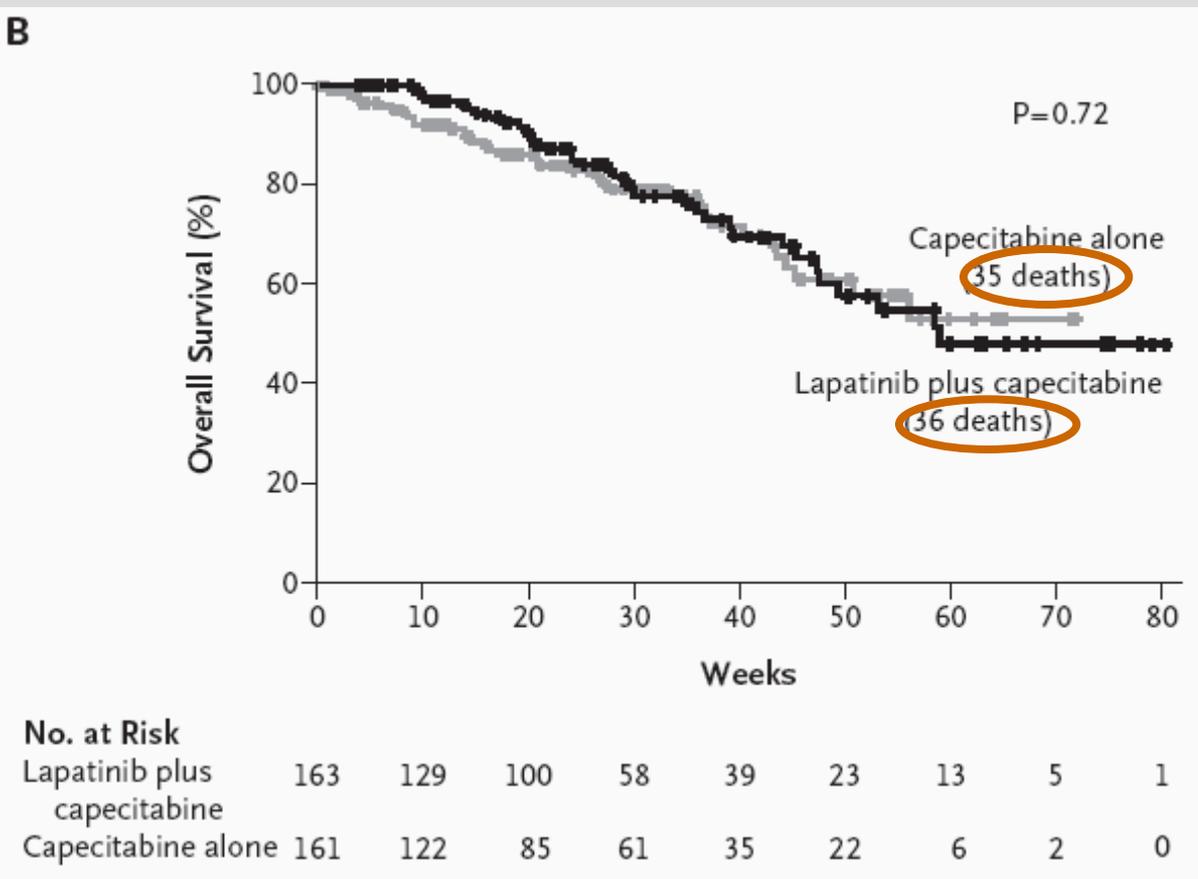




Negativbeispiel für Zulassungsstudie Lapatinib beim Mammakarzinom



Überlebensrate



Toxizität

Durch Lapatinib
signifikant mehr

- Diarrhö
- Dyspepsie
- Hautrötung

Lebensqualität

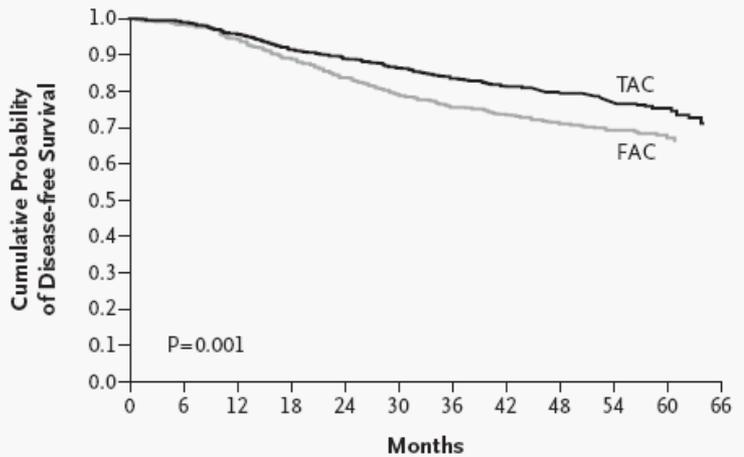
- Keine Daten

➤ Auf dieser
Datenbasis
Zulassung

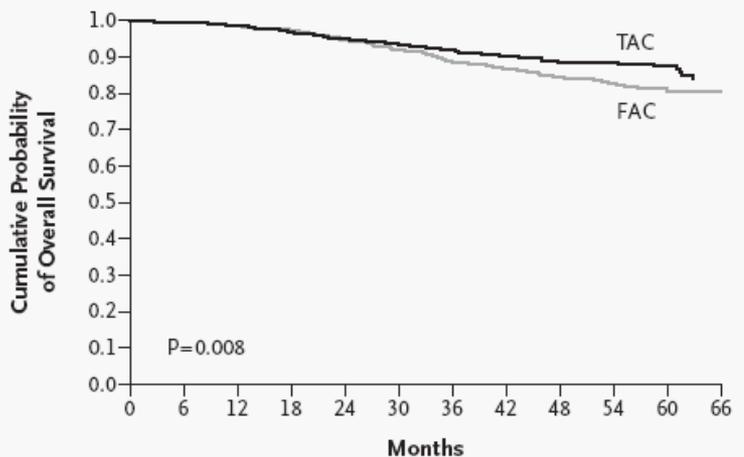
➤ Positive Nutzen-
Schaden-Relation
nicht erkennbar



Positivbeispiel für Zulassungsstudie Docetaxel adjuvant beim Mammakarzinom



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
TAC	745	710	659	617	478	95						
FAC	746	699	616	553	423	97						



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
TAC	745	732	704	677	576	138						
FAC	746	730	701	653	548	140						

Kollektiv

Patientinnen < 70 Jahre
Z. n. OP lokalisiertes, nodal positives
Mammakarzinom

Randomisation

FAC vs. TAC (Docetaxel)

Ergebnis

5 Jahre DFS: 68 % vs. 75 %, p=0,001

5 Jahre OS: 81 % vs. 87 %, p=0,008

➤ 6 % mehr Patientinnen möglicherweise
geheilt!

Positivbeispiel für Zulassungsstudie Docetaxel adjuvant beim Mammakarzinom



Table 3. Adverse Events in the Two Treatment Groups.*

Toxic Effect	TAC Group (N=744)		FAC Group (N=736)		P Value†	
	Overall	Grade 3 or 4 or Severe <i>percent</i>	Overall	Grade 3 or 4 or Severe	All	Grade 3 or 4
Hematologic						
Anemia						
Any	91.5	4.3	71.7	1.6	<0.001	0.003
Need for blood transfusions	4.6	—	1.5	—	<0.001	—
Neutropenia	71.4	65.5	82.0	49.3	<0.001	<0.001
Thrombocytopenia	39.4	2.0	27.7	1.2	<0.001	0.23
Febrile neutropenia‡						
Protocol definition	24.7	—	2.5	—	<0.001	—
NCI CTC definition 2.0	28.8	—	4.4	—	<0.001	—
Neutropenic infection						
Protocol definition§	12.1	—	6.3	—	<0.001	—
NCI CTC definition 2.0	20.4	—	10.8	—	<0.001	—
Nonhematologic						
Alopecia	97.8	—	97.1	—	0.39	—
Asthenia	80.8	11.2	71.2	5.6	<0.001	<0.001
Nausea	80.5	5.1	88.0	9.5	<0.001	0.001
Stomatitis	69.4	7.1	52.9	2.0	<0.001	<0.001
Amenorrhea¶	61.7	—	52.4	—	0.007	—
Vomiting	44.5	4.3	59.2	7.3	<0.001	0.013
Infection	39.4	3.9	36.3	2.2	0.22	0.05
Diarrhea	35.2	3.8	27.9	1.8	0.002	0.02

- Mehr Toxizität durch TAC
- Anämie
 - Febrile Neutopenie
 - Schwäche
 - Übelkeit
 - Stomatitis
 - Erbrechen
 - Infektionen
 - Durchfall

Klare Entscheidungsgrundlage:
Zusätzliche Toxizität akzeptabel
für Verringerung des Rezidiv-
risikos um 7 % und des Risikos
zu versterben um 6 %?

Algorithmus bei mehreren Therapieoptionen

1. Therapie mit dem am besten gesicherten medizinischen Nutzen
 - Evidenz durch prospektiv vergleichende klinische Studien oder Metaanalysen
 - Ausnahme: „dramatischer Effekt“ im historischen Vergleich
2. Bei mehreren Therapien mit auf diesem Erkenntnisniveau gesicherten Nutzen:
Therapie mit dem größten gesicherten Nutzen
 - Günstigste Nutzen-Schaden-Relation
 - Ggf. individuell verschieden
3. Bei mehreren Therapien mit vergleichbarem Nutzen: Auswahl nach Wirtschaftlichkeit
4. Bei mehreren Medikamenten mit vergleichbarem Nutzen: Auswahl nach Zulassungsstatus und Wirtschaftlichkeit



Spezifika der onkologischen Indikationsstellung



1. Therapieziel bestimmen
2. Erkenntnislage bewerten
3. Übertragbarkeit auf Einzelfall prüfen
4. Neue Konzepte zur Generierung versorgungsrelevanter Erkenntnisse
 - Besser abgesicherte Indikationsstellung möglich



Übertragbarkeit der Ergebnisse von Zulassungsstudien auf den Einzelfall



- **Abirateron und Cabazitaxel zugelassen für palliative Therapie des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms nach Vorbehandlung mit Docetaxel, beide mit signifikantem Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm**
- Merkmale der in die Zulassungsstudien eingeschlossenen Patienten
 - Medianes Alter 68 bzw. 69 Jahre
 - Anteil Patienten mit AZ nach ECOG 0 oder 1: 92 % bzw. 89 %
 - Keine relevanten Einschränkungen der Organfunktionen
 - Blutbildung, Leber, Niere, Herz
 - Keine relevanten Begleiterkrankungen
- Merkmale von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom
 - Medianes Alter bei Tod an Prostatakarzinom: ca. 79 Jahre
 - *Yancik R et al., Cancer J 11: 437-441, 2005*
 - Reduzierter AZ, relevante Einschränkungen der Organfunktionen und Begleiterkrankungen in diesem Alter sehr häufig
- **Häufig keine gesicherten Schlussfolgerungen für den Einzelfall möglich**
 - Ungünstige Nutzen-Schaden-Relation (erhebliche Toxizität ohne Überlebensvorteil) bei der Mehrzahl der Patienten nicht auszuschließen



Spezifika der onkologischen Indikationsstellung



1. Therapieziel bestimmen
2. Erkenntnislage bewerten
3. Übertragbarkeit auf Einzelfall prüfen
4. Neue Konzepte zur Generierung
versorgungsrelevanter Erkenntnisse
 - Besser abgesicherte Indikationsstellung möglich

Unterteilung klinischer Studien nach Anlass



• Zulassungsstudien

- Für das Unternehmen von großer wirtschaftlicher Bedeutung
- Bevorzugung von Studiendesigns die ein „positives“ Ergebnis möglichst wahrscheinlich machen
 - Auswahl eines idealen Patientenkollektivs
 - Wahl weicher Endpunkte
 - TTP
 - „Clinical benefit“
 - Wahl eines „schwachen“ Standardarms
- Möglichst geringe Kosten und schnelles Ergebnis
 - Wenig Patienten
 - Kurze Nachbeobachtung

• Studien klinischer Wissenschaftler

- Ziel ist die Optimierung der Therapiestrategie
- Bevorzugung von Designs mit möglichst großer Versorgungsrelevanz
 - Auswahl eines repräsentativen Kollektivs, wenig Ausschlüsse
 - Wahl harter Endpunkte, die unmittelbar Patientennutzen anzeigen
 - OS
 - QoL
 - Evidenz-basierter Standardarm
 - Möglichst viele Patienten
 - Möglichst lange Nachbeobachtung

- **Neue Konzepte notwendig**
 - **Anwendung neuer Medikamente (oder auch Behandlungsmethoden) zu Lasten der GKV nur im Kontext mit Versorgungsforschung**
 - Nach Zulassung klinische Studien durch Kooperation von GKV und Studiengruppen
 - Anwendung beschränkt auf angeschlossene Prüfzentren und Einschluss in Studienprotokolle
 - Ausnahme: Heilversuche nach Kriterien des BVerfG, aber auch hier Behandlung nur in Prüfzentren mit Erfassung und Auswertung der Daten
 - Allgemeine Verordnungsfähigkeit erst nach Klärung der versorgungsrelevanten Fragen
 - **Fortentwicklung der gesetzlichen Rahmenbedingungen notwendig**
 - § 137e SGB V „Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“
 - **Geht exakt in diese Richtung, aber:**
 - » **Gilt nicht für neue Medikamente, sondern insbesondere für Medizinprodukte**
 - » **Schließt Einsatz dieser Methoden außerhalb klinischer Studien nicht aus**
 - § 116 b SGB V „Ambulante spezialfachärztliche Versorgung“
 - **Könnte als ambulante Struktur für entsprechende Erprobungen dienen**



Versorgungsforschung zur Nutzenbewertung



- **Versorgungsrelevante Fragestellungen**
 - **Wissenschaftliche Sicherung des Nutzens für Patienten**
 - Einfluss der Therapie auf Überleben und krankheitsbezogene Lebensqualität für alle häufigen Subgruppen, insbesondere auch Patienten in höherem Lebensalter, mit schlechtem AZ, mit eingeschränkten Organfunktionen und / oder Begleiterkrankungen
 - **Optimierung der Therapiekonzepte**
 - Dosierung, Reihenfolge und Kombination der Medikamente
 - Notwendigkeit von Untersuchungen zur Nach- bzw. Verlaufsbeobachtung
 - Therapiepausen oder kontinuierliche Therapie
 - Optimaler Zeitpunkt zum Start der nächsten Therapielinie
 - **Erkenntnisse zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit**
 - Identifikation von Prognosefaktoren für Therapieansprechen
 - Verminderung der „number needed to treat“
 - „Fairer“ Vergleich mit preisgünstigeren Medikamenten bzw. Behandlungsmethoden
 - „Head to Head“ - Vergleich neuerer Präparate

Konsequenzen einer optimalen Datenlage zur Nutzenbewertung



- Veränderung der Wahrnehmung von Ärzten/innen, Patienten/innen und Öffentlichkeit durch Verfügbarkeit gesicherter Daten zur Nutzenbewertung
- Durch Verzicht auf Behandlungen ohne gesicherten Nutzen Kosteneinsparungen ohne Qualitätsverluste bei der onkologischen Therapie
- Erschließung neuer finanzieller Ressourcen für
 - Angemessene Honorierung primär ärztlicher Leistungen
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Beratung von Patienten und Angehörigen
 - Hausbesuche
 - Zusätzliche Angebote für onkologische Patienten
 - Palliativmedizin (Palliative Care Teams, ambulant oder Hospiz)
 - Qualifizierte ambulante onkologische Pflege
 - Psychotherapie, Seelsorge, auch ambulant aufsuchend



© 2012

MDK Nordrhein

Bismarckstr. 43, 40210 Düsseldorf

Telefon: 0211/ 1382-0

Telefax: 0211/ 1382-189

<http://www.mdk-nordrhein.de>

E-Mail: mdk-nordrhein.de

Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des MDK Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

MDS
MDK
GKV

ONKOLOGIE

C

Düsseldorf