



*Lilly-Jahressymposium
Ärztliche Therapiefreiheit
in der Onkologie, **quo vadis?**
Berlin
23. - 24. Januar 2008*

**Patientennutzen und Patientenpräferenz
in der Onkologie**

Wolf-Dieter Ludwig

Robert-Rössle-Klinik im HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité – Campus Berlin-Buch

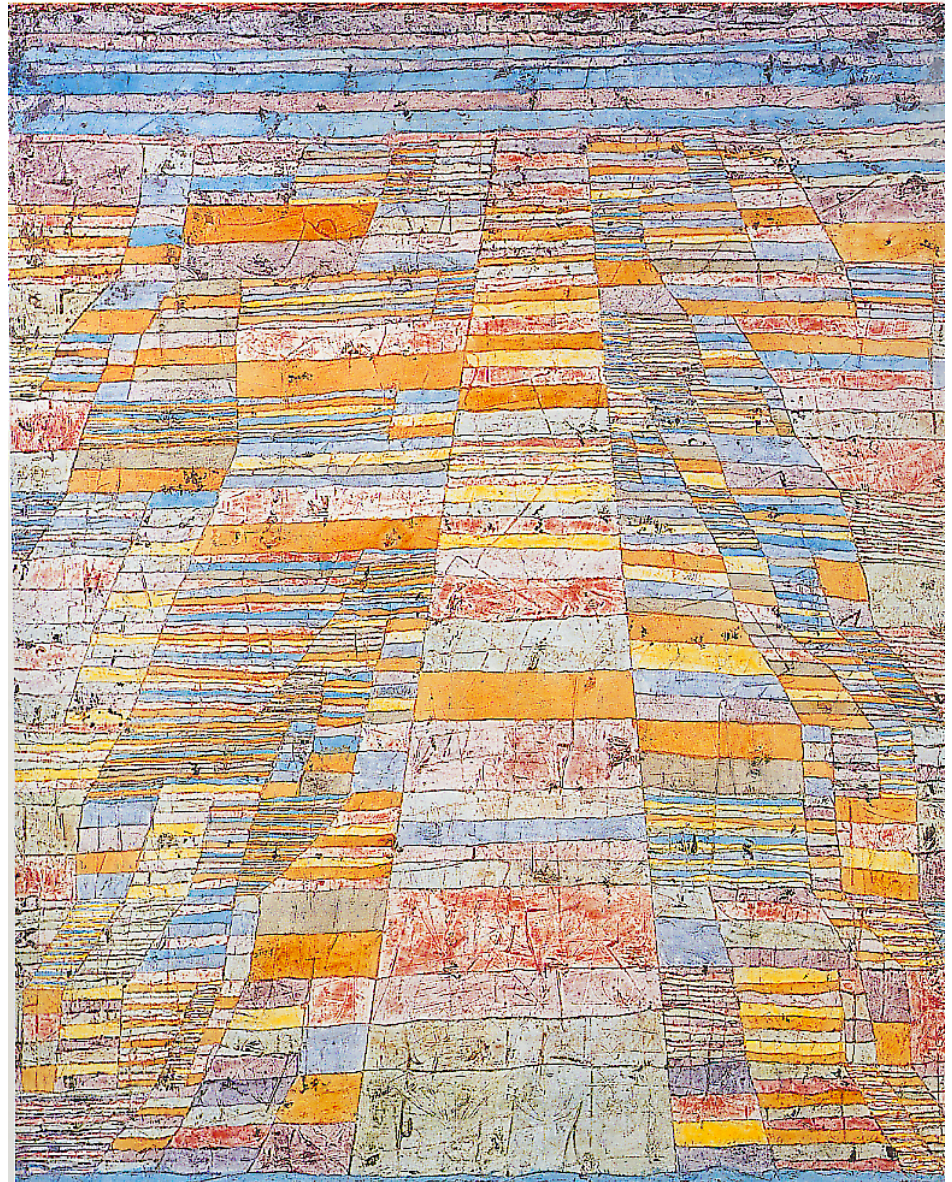


Therapiefreiheit des Arztes*

- Indikation feststellen
- Methode, Arzneimitteltherapie
darf nicht Gewissen widersprechen
- Auswahl der im Einzelfall
geeignet erscheinenden diagnostischen
oder therapeutischen Methode

*„Das Maß für die Grenzen ärztlicher
Therapiefreiheit setzen die objektiven
Sorgfaltsanforderungen, die an
die Methodenwahl zu stellen sind“.*

* A. Laufs: ZaeFQ 1997; 91:586





Wirksamkeit
(medizinischer) Nutzen
Risiken (Sicherheit)
Patientennutzen
Patientenpräferenz
medizinischer Standard
medizinische Notwendigkeit
Wirtschaftlichkeit
Innovation

.....





Was erwartet die Öffentlichkeit (Patient)?*

am Bsp. klinische Studien

- unabhängige biomedizinische Forschung
- rasche Prüfung und ggf. Verfügbarkeit echter Innovationen
- sichere Teilnahme (nach „informed consent“)
- Zugang zu allen relevanten Daten vor/während/nach Abschluss der Studie
- Zwischenanalysen, unabhängige Monitore
- Durchführung, Auswertung, Publikation klinischer Studien unabhängig von persönlichen/finanziellen Interessen der Untersucher/Sponsoren

* *Martin JB & Kasper DL: NEJM 2000; 343:1646*

Was erwartet der Patient?:

Patientenpräferenz (Bsp.)

- gute Verträglichkeit
- einfache Anwendbarkeit
- Verbesserung des Gesundheitszustandes
- schnelle Besserung von Symptomen bzw.
Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verkürzung von Krankenhausaufenthalten
- Vorbeugung schwerwiegender Krankheitsfolgen
- Vermeidung von Operation
- Verlängerung der Lebensdauer
- Teilhabe am sozialen Leben
- Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit



Sozialrecht (AMR): **Definitionen**

nach Francke R & Hart D: IGMR 2007

- **Nutzenbegriff** (Bewertung \Rightarrow medizinische Profession, s. SGB V)
 - ✓ Analyse der Wissenssituation
 - ✓ Nutzen ist das Ergebnis einer bewertenden **Abwägung** zwischen **positiven** (effectiveness) und **negativen** (Risiken, Sicherheit) **Effekten unter Alltagsbedingungen** im Hinblick auf die Indikation
 - ✓ Nutzenbewertung erfolgt **vergleichend gegen den geltenden Standard** einer guten Behandlung
 - ✓ Nutzenbewertung erfolgt auf der Basis sich **wandelnder Erkenntnisse** in **einem auf Dauer angelegten** iterativen **Prozess**

- **Medizinische Notwendigkeit** (rechtlicher Begriff, s. VerfO des G-BA)

Prüfung anhand folgender Unterlagen:

 - ✓ zur *Relevanz der medizinischen Problematik*
 - ✓ zum *Spontanverlauf der Erkrankung* und
 - ✓ zu *diagnostischen und therapeutischen Alternativen*

- **Wirtschaftlichkeit**



Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM): *Wissensbasis*

- **Nutzensnachweis \Rightarrow
Wahrscheinlichkeitsaussage, basierend auf der
besten verfügbaren Evidenz**
- **Evidenzbasierte Nutzenbewertung**
- Nutzen eines AM, soweit möglich, durch Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z.B. Letalität, Morbidität, Lebensqualität) belegen.
- bei Fehlen der Evidenzstufe 1 (z.B. seltene Erkrankungen, fehlende Therapiealternativen) Nutzen-Risiko-Abwägung eines AM mit Studien niedrigerer Evidenzstufen vornehmen.



Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM): *Grundlagen*

- medizinische Fachliteratur (Originalpublikationen, **RCT**)
- **Meta-Analysen**
- **Systematische Übersichtsarbeiten** (SÜ) nach stringenten Kriterien (z.B. Cochrane Collaboration)
- **Health Technology Assessment** (HTA) \Rightarrow NICE, IQWiG
- **Leitlinien** (Fachgesellschaften/AWMF)
- **Therapieempfehlungen** (z.B. AkdÄ)
- Bewertung neuer AM bzw. neuer Therapiestrategien in **unabhängigen Arzneimittelbulletins** (ISDB)



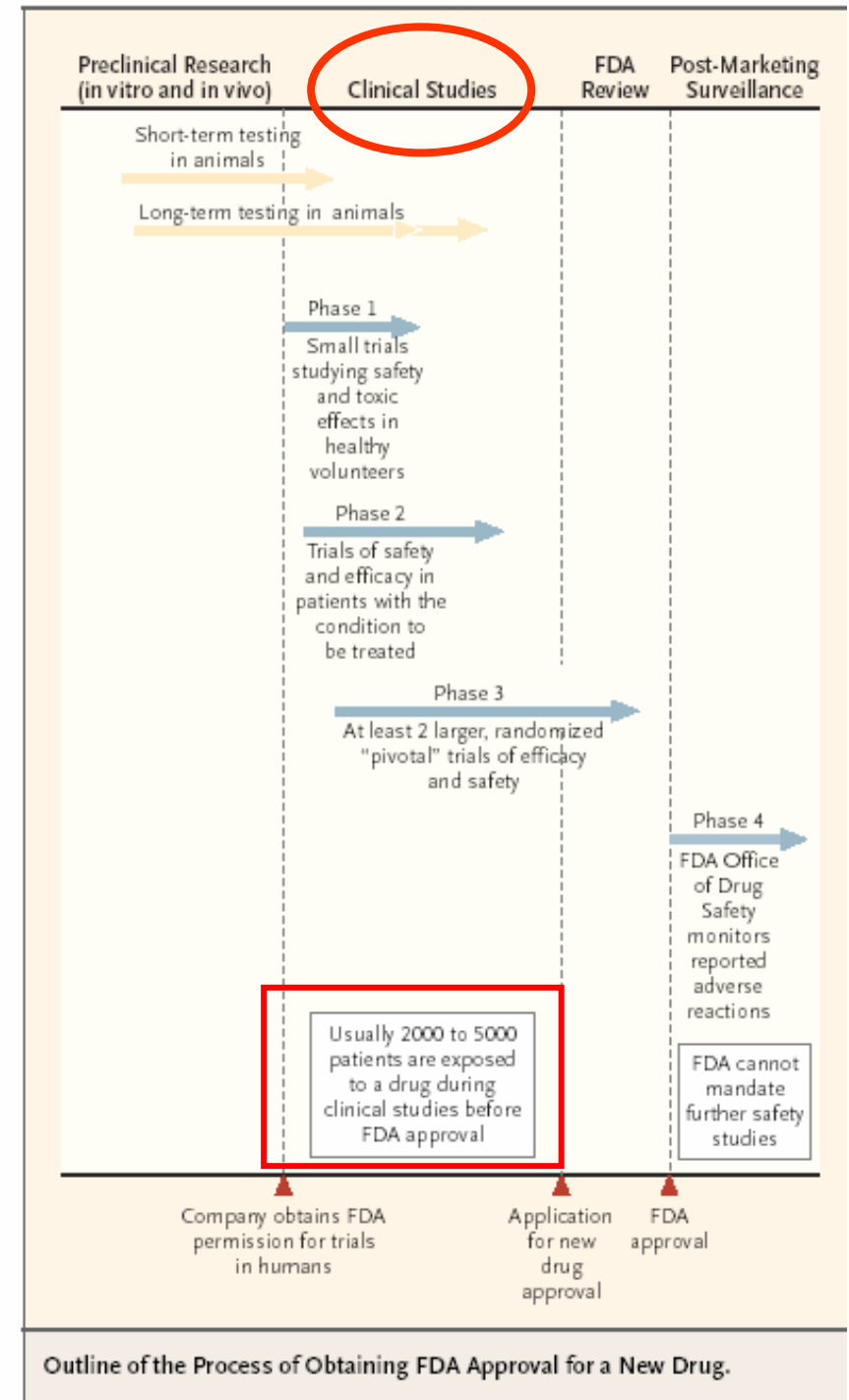
Zulassung von Arzneimitteln

Balance zwischen Pat.nutzen,
regulatorischen Anforderungen,
ökonomischem Interesse

Wirksamkeit?, Sicherheit?

Beurteilung des Patientennutzens?

*Okie S: Safety in numbers –
Monitoring risk in approved drugs
NEJM 2005; 352:1173*





Randomisierte kontrollierte Studien: einige *Grenzen**

- artifizielle Studienbedingungen („efficacy“)
- **strenge Ein-/Ausschlusskriterien** (Komorbidität, Polypharmakotherapie, ältere Patienten etc.) ⇒ begrenztes Spektrum an Patienten
- **bessere Rahmenbedingungen** ≠ Alltagsbedingungen
- **kleine Stichproben**
- **zeitlich begrenzte Nachbeobachtung**
- Wirksamkeit?, systematische **Unterschätzung von Risiken**
- Surrogatparameter anstatt klinisch relevanter Endpunkte
- unrealistische Alternativen (z.B. Placebo, nicht Standardtherapie)
- **Verstoß gegen „uncertainty principle“**
- Beurteilung einzelner Arzneimittel, nicht komplexer Therapien
- **Interessenkonflikte**

** modifiziert nach H. Raspe, BMG – Berlin – 18.06.2007*



Nutzenbewertung von Arzneimitteln:

*Defizite**

„**Bias** is the combination of various study design, data analysis, and presentation factors **that make the results differ systematically from the truth. Various factors can lead to bias in RCTs of drug efficacy**, including framing of the research question, design and conduct of the study, and analysis of the data...“.*

„Relying on **information provided only in published trial research** is therefore **unreliable** and **leads to inadequately informed treatment decisions**“.#

* Bero LA et al.:

Int J Technol Assess Health Care 1996; 12:209-37 bzw.

PLoS Medicine 2007; 4:1001-10

#WHO's press announcement, May 2007

<http://www.who.int/trialsearch/>



Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM): *Grundlagen*

- medizinische Fachliteratur (Originalpublikationen, **RCT**)
- **Meta-Analysen**
- **Systematische Übersichtsarbeiten (SÜ)** nach stringenten Kriterien (z.B. Cochrane Collaboration)
- **Health Technology Assessment (HTA)**
- **Leitlinien**
- **Therapieempfehlungen**
- Bewertung neuer AM bzw. neuer Therapiestrategien in **unabhängigen Arzneimittelbulletins (ISDB)**



Rationale Arzneitherapie möglich?

*„**Rationale Arzneitherapie** bedeutet, dass jeder Patient eine Medikation erhält, die für seinen **klinischen Bedarf** **angemessen** ist, **in Dosen**, die den **Anforderungen** **entsprechen**, für einen **angemessenen Zeitraum** und zu den **niedrigsten Kosten** für ihn und die Gemeinschaft.“*

World Health Organization:

Managing drug supply: The selection, procurement, distribution and use of pharmaceuticals.

USA, Management Sciences for Health in Collaboration with the World Health Organization (1997)



Arzneiverordnungs-Report 2007*:

Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in der Onkologie

- insgesamt 27 Arzneimittel neu zugelassen
- **Hämatologie/Onkologie:** N=6
(Clofarabin, Dasatinib, Deferasirox, Dexrazoxan, Sorafenib, Sunitinib)
- **A - innovative Struktur bzw. neuartiges Wirkprinzip**
mit therapeutischer Relevanz: N=3
- **B - Verbesserung pharmakodynamischer o. pharmakokinetischer Eigenschaften** bereits bekannter Wirkprinzipien: N=3
- **Grundlage der Zulassung (Studien):** Phase-I- (Clofarabin), Phase-I/II- (Dasatinib), Phase-III- vs. Placebo bzw. IFN- α (Sorafen-, Sunitinib), Phase-III- vs. Deferoxamin, Phase-II- (Dexrazoxan); unterschiedliche Endpunkte
- **keine „head-to-head“ Vergleiche, selten Überlebensvorteil**
- **(medizinischer Nutzen), Patientennutzen ?**



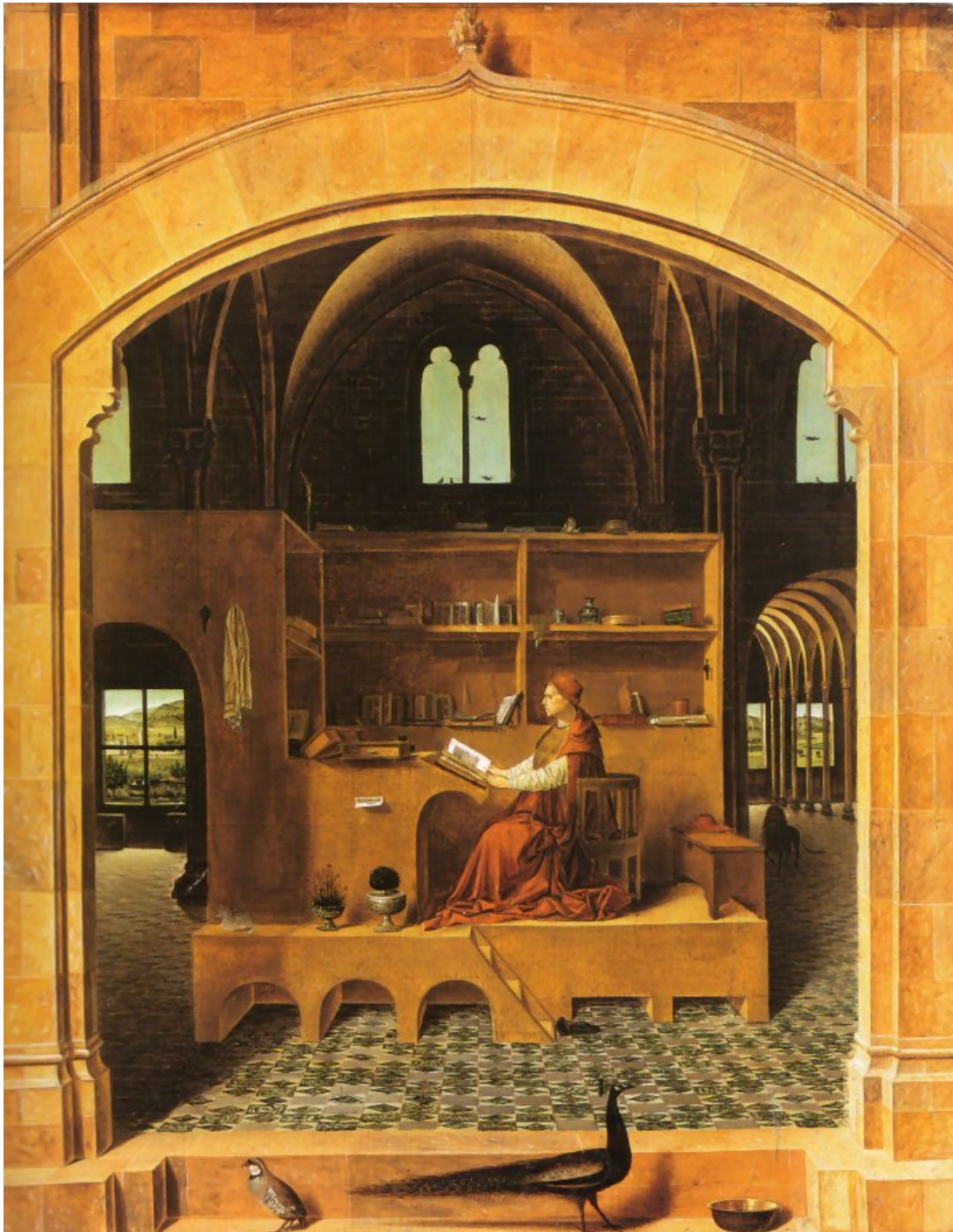
Summary of *end points* for regular approval of oncology drug marketing applications*

Total	57
Survival	18
RR	26
RR alone	10
RR + decreased tumor-specific symptoms	9
RR + TTP	7
Decreased tumor-specific symptoms	4
DFS	2
TTP	1
Recurrence of malignant pleural effusion	2
Occurrence of breast cancer	2
Decreased impairment of creatinine clearance	1
Decreased xerostomia	1

Abbreviations: RR, response rate; TTP, time to progression; DFS, disease-free survival.

68% of regular approvals and all of the accelerated approvals for oncology drugs based on end points other than survival

**Johnson JR et al.: J Clin Oncol 2003; 21:1404*



Perspektiven

*Antonello
da Messina
(ca. 1430-1479)
Saint Jerome in
His Study*



Ärztliche Therapiefreiheit, quo vadis?

Patientennutzen, Patientenpräferenz

Resümee (1): Risikoaufklärung

- Patienten wirkliches **Verständnis über die geplante Arzneimitteltherapie** zu vermitteln (informierte Einwilligung)
- **genügendes Wissen über** die Erkrankung, die geplante Diagnostik, **die in Frage kommenden Therapieoptionen** und die Prognose
- rechtzeitige Aufklärung (\Rightarrow Abwägen der Entscheidung)
- Dringlichkeit der Arzneimitteltherapie sowie Bildungs- und Wissenstand des Patienten ► Umfang (Wirksamkeit, Risiken)
- **auch Aufklärung über wissenschaftlich anerkannte, alternative medikamentöse Therapieverfahren**
- **gestufte Aufklärung** (Diagnose \Rightarrow wesentliche Fakten der Arzneimitteltherapie \Rightarrow **Einzelheiten des Arzneimittels**)
- **Offenlegung von Interessenkonflikten**



Verbesserungen in der Zulassung von Arzneimitteln durch „*Economic Darwinism*“*

⇒ Patientennutzen ↑

Table 3. Improving the Drug-Approval Process through “Economic Darwinism.”

Problem	Proposed Solution	Comments
No long-term safety data No direct head-to-head comparative studies	Granting of extended period of exclusivity for drugs with data that demonstrate long-term safety	Study design requires preapproval by the FDA Will usually involve comparative studies
Phase 4 commitments not fulfilled	Granting of extended period of exclusivity only when phase 4 commitments are met	Present completion rate very low Currently no credible sanction
Inability to ensure timely conversion of surrogate and biologic marker end points to clinically meaningful end points	Approval based on biologic marker or surrogate marker — granting of limited period of exclusivity Granting of extended exclusivity only when converted to clinically meaningful end point	Some biologic markers and surrogate markers will not correlate to meaningful clinical benefit, and drugs approved on the basis of such end points will lose extended exclusivity
No incentives for drug development with high commercial risk No encouragement to make a paradigm shift rather than replicative strategies	Granting of additional (beyond current) extension of exclusivity for predefined high-need, high-risk areas Use of biologic markers and surrogate markers possible, but with limits described above	Achieving consensus independent of commercial and other pressures is key Use of an independent body such as NAS or IOM* to define high-need, high-risk areas Number of designated high-need, high-risk areas restricted to 5 to 10

*Wood A.J.J.: *N. Engl. J. Med.* 2006; 355:618-623



Area 1. Orphan drugs

Area 2. Head to head comparison of drug and therapeutic strategies, e.g., for optimising the treatment of new anticancer targeted drugs

Area 3. Strategies to improve the appropriateness of drug use and pharmaco-epidemiology studies



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

around 40 Mio. € each year

Independent
research on drugs
funded by
the Italian
Medicines
Agency



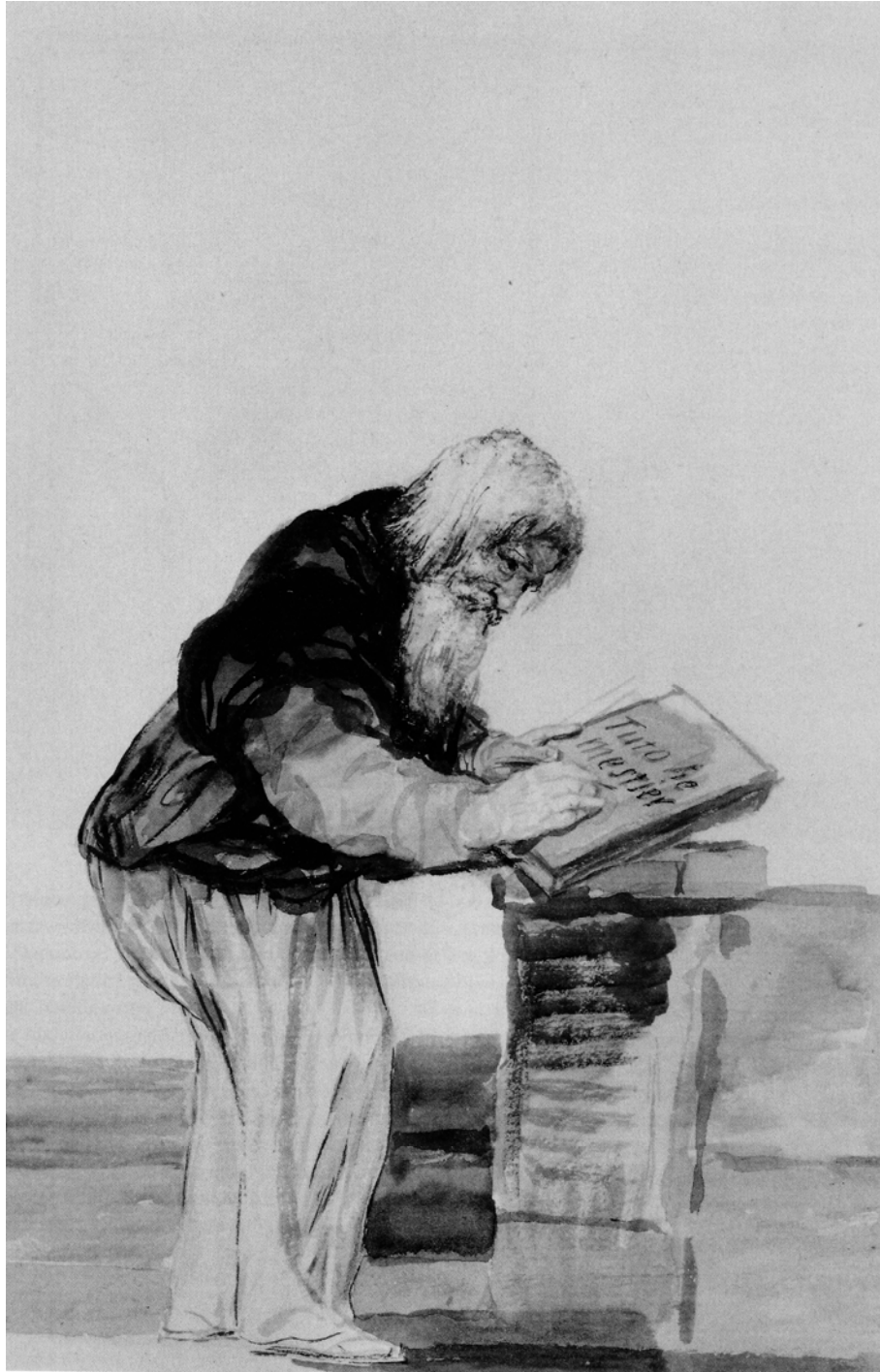
Nicht-interventionelle Studien (NIS) - **am Bsp. Anwendungsbeobachtungen**

- nicht-interventionelle Prüfungen, z.B. AWB, wichtig nach Zulassung
- **Ziele:** Arzneimittelutilisation, Pharmakovigilanz, (Lebensqualität, Pharmakoökonomie), *nicht* Wirksamkeit
- Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung beachten und Qualitätskriterien einhalten
- Ziel(e) einer AWB orientiert an relevanten Fragestellungen für Behandlung von Patienten unter Alltagsbedingungen
 - (neue Wirkstoffe > ältere Wirkstoffe)
- Sensibilisierung von Ärzten für spezielle Aspekte der Arzneimittelverordnung
 - (Subgruppen, Kontrolluntersuchungen, UAWs etc.)
- Publikation von Ergebnissen der AWBs
- **wirksame Unterbindung des Einsatzes von AWBs als Marketinginstrument**



Ärztliche Therapiefreiheit, *quo vadis?* Patientennutzen, Patientenpräferenz *Resümee (2): Was benötigen wir?*

- **unabhängige wissenschaftliche Studien nach Marktzulassung** zur Wirksamkeit, Sicherheit unter Alltagsbedingungen
- **Beschaffung praxisrelevanter wissenschaftlicher Erkenntnisse (Phase-IV-Studien: Wirksamkeit?; nicht-interventionelle Prüfungen: Arzneimittelutilisation, Pharmakovigilanz, Lebensqualität etc.; (Kohortenstudien in Form von Anwendungsbeobachtungen bis hin zu Fallserien, Register)**
- **ökonomischen Darwinismus?**
- alternative Modelle zur Untersuchung der **Arzneimittelsicherheit**
- Beachtung der **Charta zur ärztlichen Berufsethik** (z.B. gerechte Verteilung begrenzter Ressourcen, Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse, angemessenes Verhalten bei Interessenkonflikten)
- **unabhängige Informationen für Ärzte und Patienten**



**F. de Goya (1814-19):
Du weißt viel und
lernst noch dazu.**

„Tutto he metier“