



8. MVF-Fachkongress am 11. April 2018 in Berlin.

EXTRAPOLATION
Übertragbarkeit Limitationen Personalisierung
**VERSORGUNGS
FORSCHUNG**

RCT vs. „Real World“ - Klinische Studien und onkologischer Alltag

Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ);
Poliklinik am HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Kein Ersatz für randomisierte Studien

Patientenregister-Daten sind für die Klärung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen und somit für die Nutzenbewertung ungeeignet. Ihre sonst unstrittigen Potenziale erfüllen sich nur bei Ausschöpfung anspruchsvoller Qualitätsanforderungen.

Jürgen Windeler, Jörg Lauterberg, Beate Wieseler, Stefan Sauerland, Stefan Lange

PATIENTENREGISTER

Patientenregister-Daten sind für die Klärung von Ursache-Wirkungs-Zusammenhängen und somit für die Nutzenbewertung ungeeignet. Ihre sonst unstrittigen Potenziale erfüllen sich nur bei Ausschöpfung anspruchsvoller Qualitätsanforderungen (DÄ 16/2017: „Kein Ersatz für randomisierte Studien“ von Prof. Dr. med. Jürgen Windeler et al.).

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 114 | Heft 24 | 16. Juni 2017

Anreize entwickeln Kein Allheilmittel Manipulierbar Konstruierter Gegensatz

- Viele Fragen können mit Zulassungsstudien nicht beantwortet werden.
- Unter Idealbedingungen wirkendes Prinzip auch unter Alltagsbedingungen nützlich?
- Bedeutung der „Pragmatic Controlled Trials“ (PCT).
- Qualitativ hochwertige Register erfüllen nicht nur eigenständige Aufgaben, sondern liefern auch Beiträge zur Nutzenbewertung und Patientensicherheit.



RCT vs. „Real World“ - Klinische Studien und onkologischer Alltag

- **Entwicklung neuer Arzneimittel/Zulassung: Stand 2018**
- Was wissen zum Zeitpunkt der Zulassung (Onkologie)
und was würden wir gerne wissen?
- Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vs.
Beobachtungsstudien („Real World Data/Evidence“): Vor-/Nachteile
- Drei Beispiele aus dem onkologischen Alltag
- Resümee/Ausblick

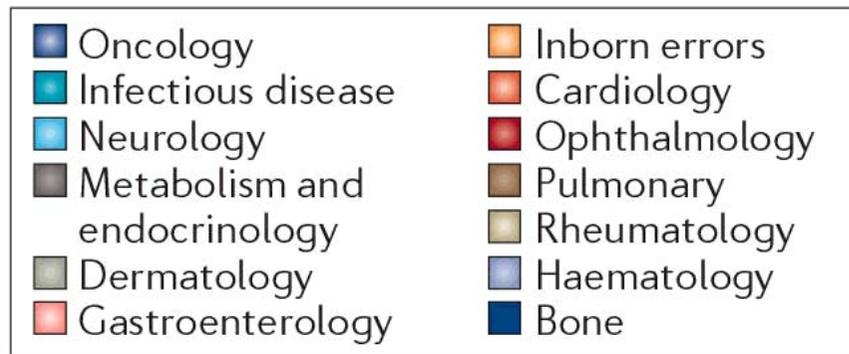
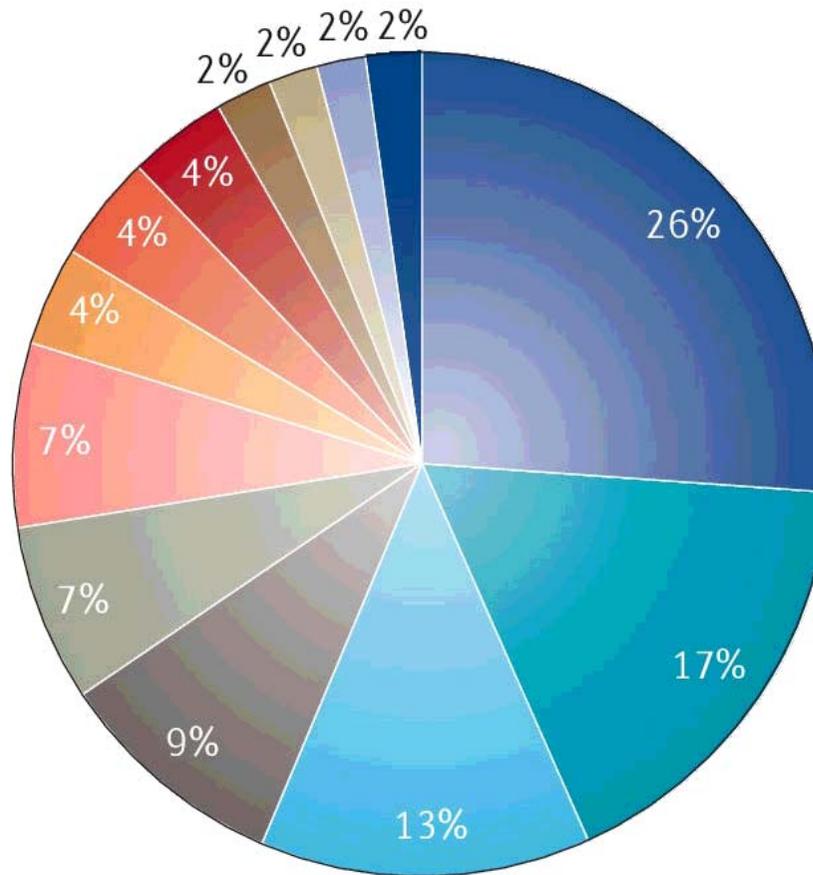
2017 FDA drug approvals

The FDA approved 46 new drugs last year, the highest total in more than two decades.





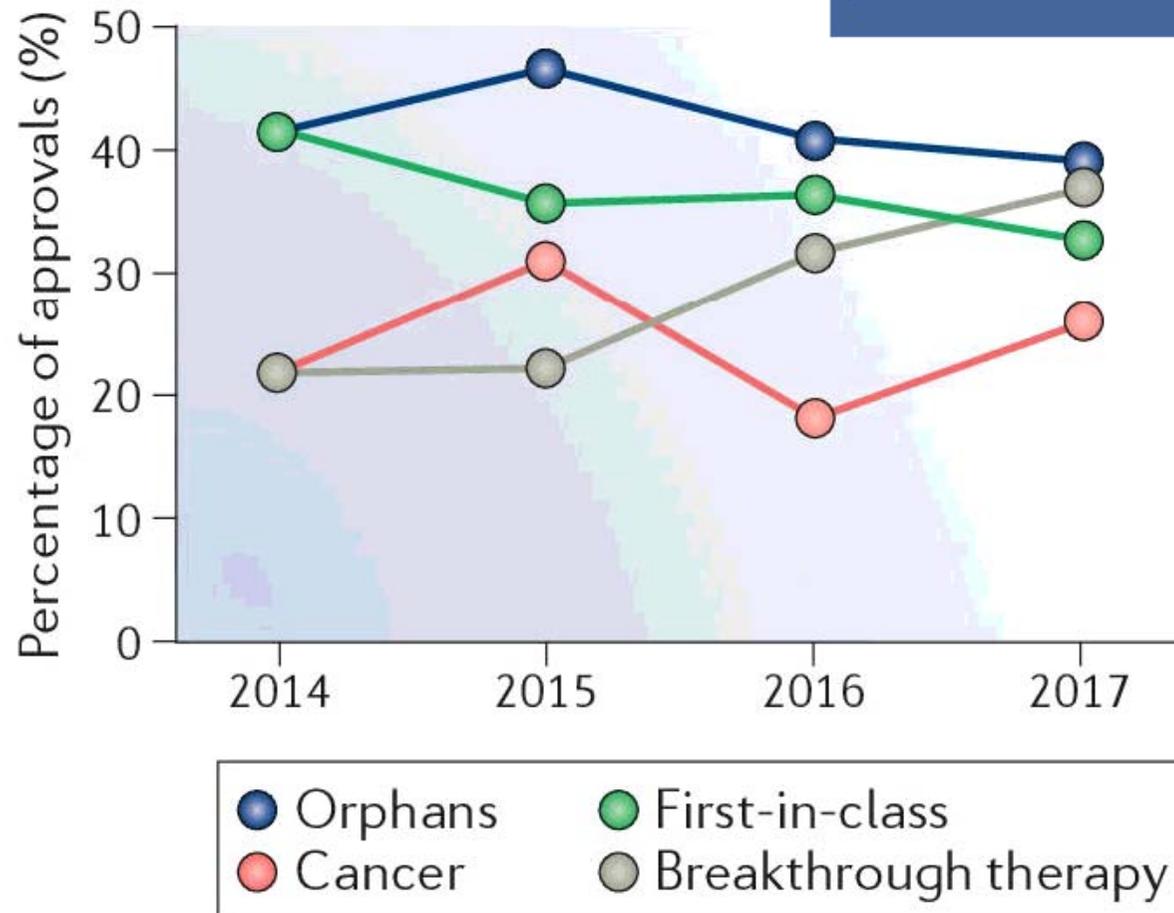
**Zulassungen
nach
Anwendungsgebiet
FDA 2017
Standard N=12
beschleunigte Zulassung
und/oder Orphan Drug
N=34**





Fokus: Onkologie/Orphan Arzneimittel

First-in-class drugs have been becoming less common in recent years



92 Positive opinions

35 New active substances

6 Negative opinions

14 Withdrawn applications

2 Advanced therapy medicinal products

19 Orphan medicines*

7 Accelerated assessments

3 Conditional marketing authorisations

2 Approval under exceptional circumstances

Medicines recommended for approval

Cancer



- Axumin
- Bavencio
- Besponsa
- Blitzima
- Fotivda
- Fulvestrant Mylan
- Herzuma
- Imatinib Teva B.V.
- Kisqali
- Lutathera
- Mvasi
- Onbruzant
- Pemetrexed Hospira Limited
- Qarziba (previously Dinutuzumab beta Apeliron)
- Ritemvia
- Rixathon
- Rbdmyo
- Rydapt
- Tecentriq
- Tookad
- Tuxello
- Varuby
- Zejula

Infections



- Daptomycin Hospira
- Darunavir Krka
- Darunavir Krka d.d.
- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
- Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
- Emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Entecavir Accord
- Entecavir Mylan
- Maviret
- Prevymis
- Ritonavir Mylan
- Symbuza
- Trumenba
- Vosevi

Endocrinology



- Alikindl
- Crysvita
- Insulin Ispiro Sanofi
- Intrarosa
- Ivabradine Accord
- Miglustat Gen.Orph
- Natpar
- Nitisinone MendelKABS
- Ozempic
- Ucedane
- Xermelo
- Yargesa

Immunology/ Rheumatology/ Transplantation



- Amgevita
- Cytzeo
- Erelzi
- Imraldi
- Jylamvo 2mg/ml Oral Solution
- Kevzara
- Solymbic
- Spherox
- Tacforlus
- Tremyfa
- Xeljanz

Neurology



- Brineura
- Lacosamide Accord
- Mavenclad
- Nyxoid
- Ocrevus
- Oxervate
- Reagila
- Spinraza
- Verkzio
- Zubsolv

Uro-nephrology



- Elmiron
- Lokelma
- Tadalafil Lilly
- Veltassa

Haematology/ Haemostaseology



- Adynovi
- Anagrelide Mylan
- Refixia
- VeraSeal

Pneumology/ Allergology



- Elebrato Ellipta
- Fasenra
- Rolufta
- Trelogy Ellipta
- Trimbow

Dermatology



- Dupixent
- Kyntheum
- Skilarence

Hepatology/ Gastroenterology



- Jorveza
- Alofisel

Metabolism



- Cuplor
- Febuxostat Mylan

Cardiovascular



- Roteas

● ATMP ● Orphan medicine ● Accelerated assessment ● Conditional marketing authorisation ● Approval under exceptional circumstances

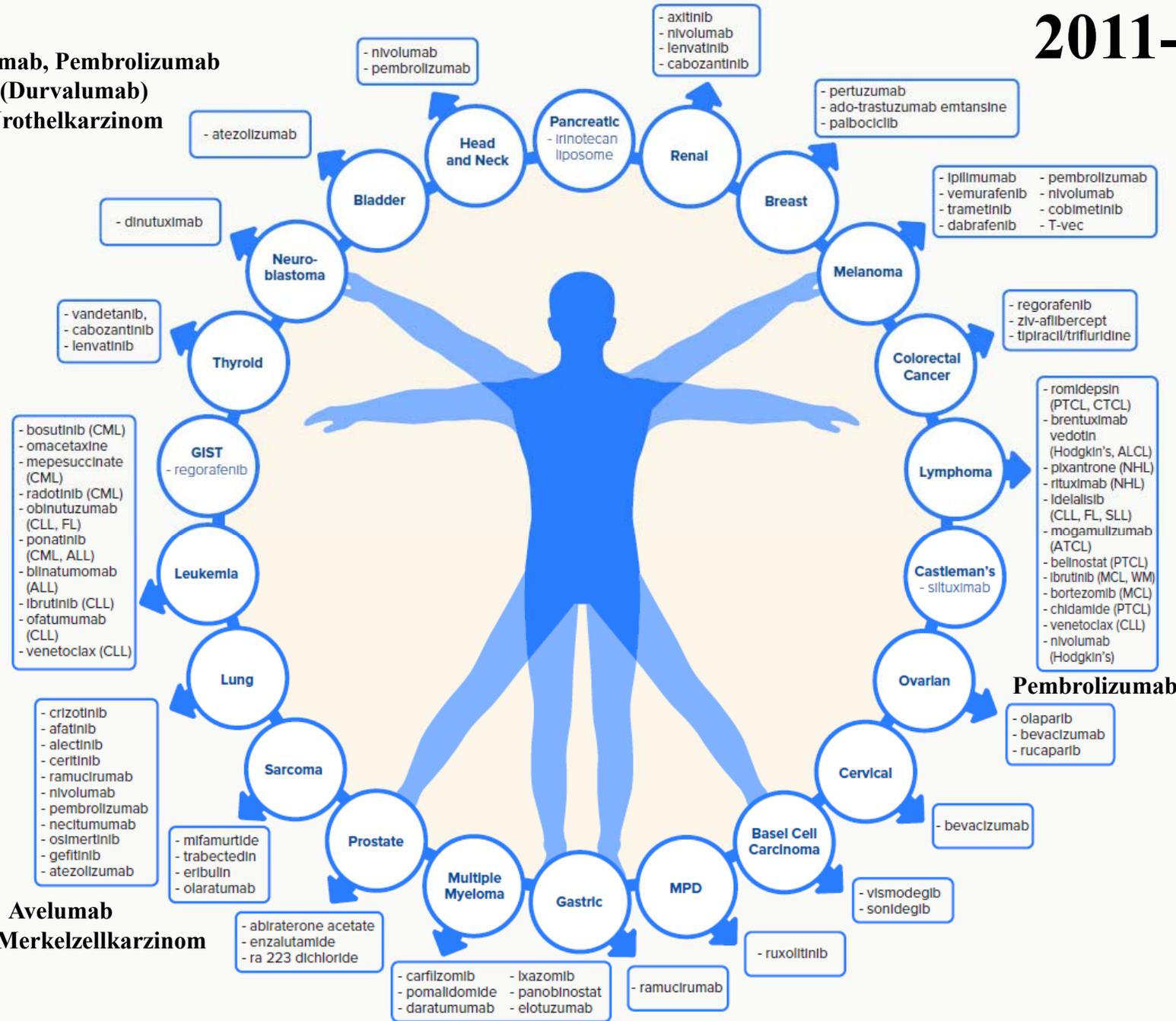
Authorisation of new medicines in 2017

EMA, March 2018

2011-2017

**Nivolumab, Pembrolizumab
(Durvalumab)
Urothelkarzinom**

**Avelumab
metast. Merkelzellkarzinom**





RCT vs. „Real World“ - Klinische Studien und onkologischer Alltag

- Entwicklung neuer Arzneimittel/Zulassung: **Stand 2018**
- **Was wissen zum Zeitpunkt der Zulassung (am Bsp. Onkologie) und was würden wir gerne wissen?**
- Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vs. Beobachtungsstudien („Real World Data/Evidence“): Vor-/Nachteile
- Drei Beispiele aus dem onkologischen Alltag
- Resümee/Ausblick

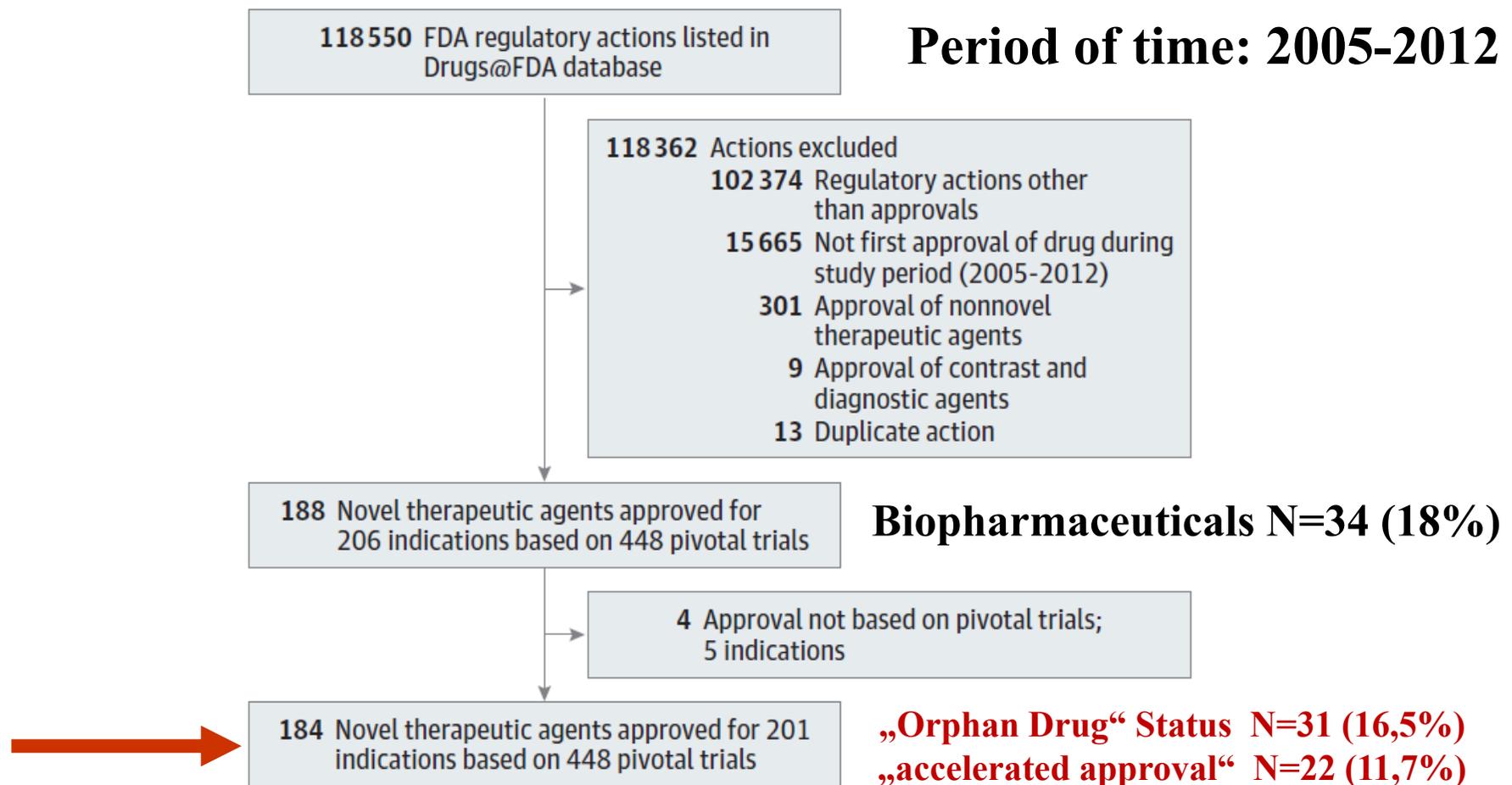


Opening the FDA Black Box

Steven N. Goodman, MD, MHS, PhD; Rita F. Redberg, MD, MSc

Quality of evidence behind FDA approvals varies widely

The approval processes of the US Food and Drug Administration have been scrutinized by several studies. **Michael McCarthy** explains





Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012

Nicholas S. Downing, AB; Jenerius A. Aminawung, MD, MPH; Nilay D. Shah, PhD; Harlan M. Krumholz, MD, SM; Joseph S. Ross, MD, MHS

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The quality of clinical trial evidence used by the FDA as the basis for recent approvals of novel therapeutic agents varied widely across indications. This variation has important implications for patients and physicians as they make decisions about the use of newly approved therapeutic agents.

Agent/Indication Characteristic (Pivotal Trials)	No. (%) [95% CI]							
	Randomized	Double-Blinded	Comparator			End Point		
			Active	Placebo	None	Surrogate Outcome	Clinical Outcome	Clinical Scale
All (N = 448)	400 (89.3) [86.4-92.2]	356 (79.5) [75.7-83.2]	143 (31.9) [27.6-36.3]	247 (55.1) [50.5-59.8]	58 (12.9) [9.8-16.1]	219 (48.9) [44.2-53.5]	130 (29.0) [24.8-33.2]	99 (22.1) [18.2-26.0]
Therapeutic area								
Cancer (n = 55)	26 (47.3) [33.7-60.9]	15 (27.3) [15.1-39.4]	10 (18.2) [7.7-28.7]	16 (29.1) [16.7-41.5]	29 (52.7) [39.1-66.3]	46 (83.6) [73.5-93.7]	9 (16.4) [6.3-26.5]	0
Infectious disease (n = 57)	53 (93.0) [86.1-99.8]	45 (78.9) [68.0-89.9]	39 (68.4) [56.0-80.9]	13 (22.8) [11.6-34.0]	5 (8.8) [1.2-16.3]	33 (57.9) [44.7-71.1]	24 (42.1) [28.9-55.3]	0
Cardiovascular disease, diabetes mellitus, hyperlipidemia (n = 73)	72 (98.6) [95.9-100.0]	68 (93.2) [87.2-99.1]	26 (35.6) [24.4-46.9]	45 (61.6) [50.2-73.1]	2 (2.7) [0.0-6.6]	62 (84.9) [76.5-93.3]	11 (15.1) [6.7-23.5]	0



N=37 neue Wirkstoffe (2000-2013)

Original Investigation

Timing and Characteristics of Cumulative Evidence Available on Novel Therapeutic Agents Receiving Food and Drug Administration Accelerated Approval

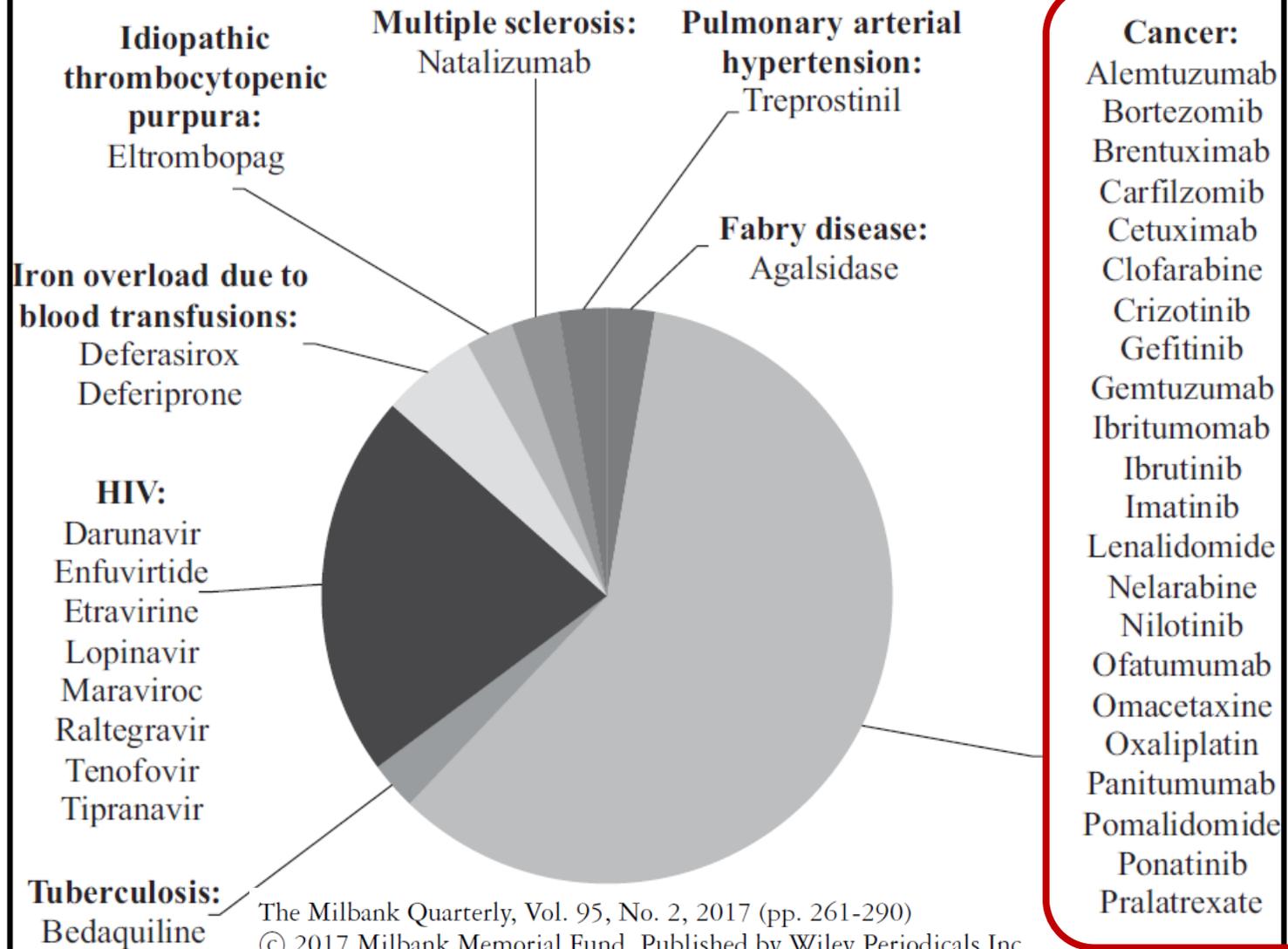
HUSEYIN NACI,* OLIVIER J. WOUTERS,*
RADHIKA GUPTA,[†] and JOHN P.A. IOANNIDIS[‡]

- There appears to be a tendency for therapeutic agents receiving accelerated approval to quickly become an integral component of standard treatment, despite potential shortcomings in their evidence base.

Conclusions: Cumulative evidence on agents with accelerated approvals has major limitations. Most clinical studies including these agents are small and nonrandomized, and about a third are conducted in unapproved areas, typically concurrently with those conducted in approved areas. Most randomized trials including these therapeutic agents are not designed to directly evaluate their clinical benefits but to incorporate them as standard treatment.



Figure 1. Novel Therapeutic Agents Granted Accelerated Approval From 2000 to 2013 According to Therapeutic Area





Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

Courtney Davis *senior lecturer*¹, Huseyin Naci *assistant professor of health policy*², Evrim Gurpinar *MSc candidate in international health policy*², Elita Poplavska *assistant professor*³, Ashlyn Pinto *MSc candidate in global health*², Ajay Aggarwal *academic clinical oncologist*^{4 5}

Table 1 | Characteristics of approvals of cancer drug, 2009-13. Figures are numbers (percentage) of indications

Characteristics	Solid tumours (n=51)	Haematological tumours (n=17)
Type of marketing authorisation:		
First marketing authorisation	24 (47)	9 (53)
Extension	27 (53)	8 (47)
Pathway of first marketing authorisation:		
Regular approval	19 (79)	4 (44)
Conditional approval	5 (21)	5 (56)
Orphan designation	3 (6)	8 (47)
Intent of treatment:		
Curative	6 (12)	1 (6)
Non-curative	45 (88)	16 (94)



Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

Table 2 | Characteristics of pivotal trials of cancer drugs. Figures are numbers (percentage) unless stated otherwise

Characteristics	Solid tumours (n=54)	Haematological tumours (n=18)
Pivotal trial design:		
Randomised trial	52 (96)	13 (72)
Single arm trial	2 (4)	5 (28)
Comparator:		
Active	15 (28)	9 (50)
Placebo	25 (46)	0 (0)
Add on	12 (22)	4 (22)
None	2 (4)	5 (28)
OS as primary endpoint	18 (33)	1 (6)
OS or QoL as secondary endpoint	47 (87)	17 (94)
Median (range) sample size	696 (96-3222)	484 (58-1018)

OS=overall survival; QoL=quality of life.



Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13

What is already known on this topic

Clinical trials designed to gain regulatory approval for new drugs often evaluate surrogate measures that do not always reliably predict clinically meaningful outcomes like survival or quality of life

Recent reviews from the US show that only a small proportion of cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration improve survival or quality of life

No recent studies have systematically examined the evidence base for and magnitude of benefit for cancer drugs approved by the EMA

What this study adds

Most new oncology drugs authorised by the EMA in 2009-13 came onto the market without clear evidence that they improved the quality or quantity of patients' lives

After market entry, cancer drugs rarely show benefits on overall survival or quality of life in randomised trials

When survival gains over available treatment alternatives are shown, they are not always clinically meaningful

„When expensive drugs that lack meaningful benefits are approved and reimbursed within publicly funded healthcare systems, individual patients may be harmed, important resources wasted, and the delivery of equitable and affordable care is undermined“.



Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA)

beschleunigte Zulassungsverfahren

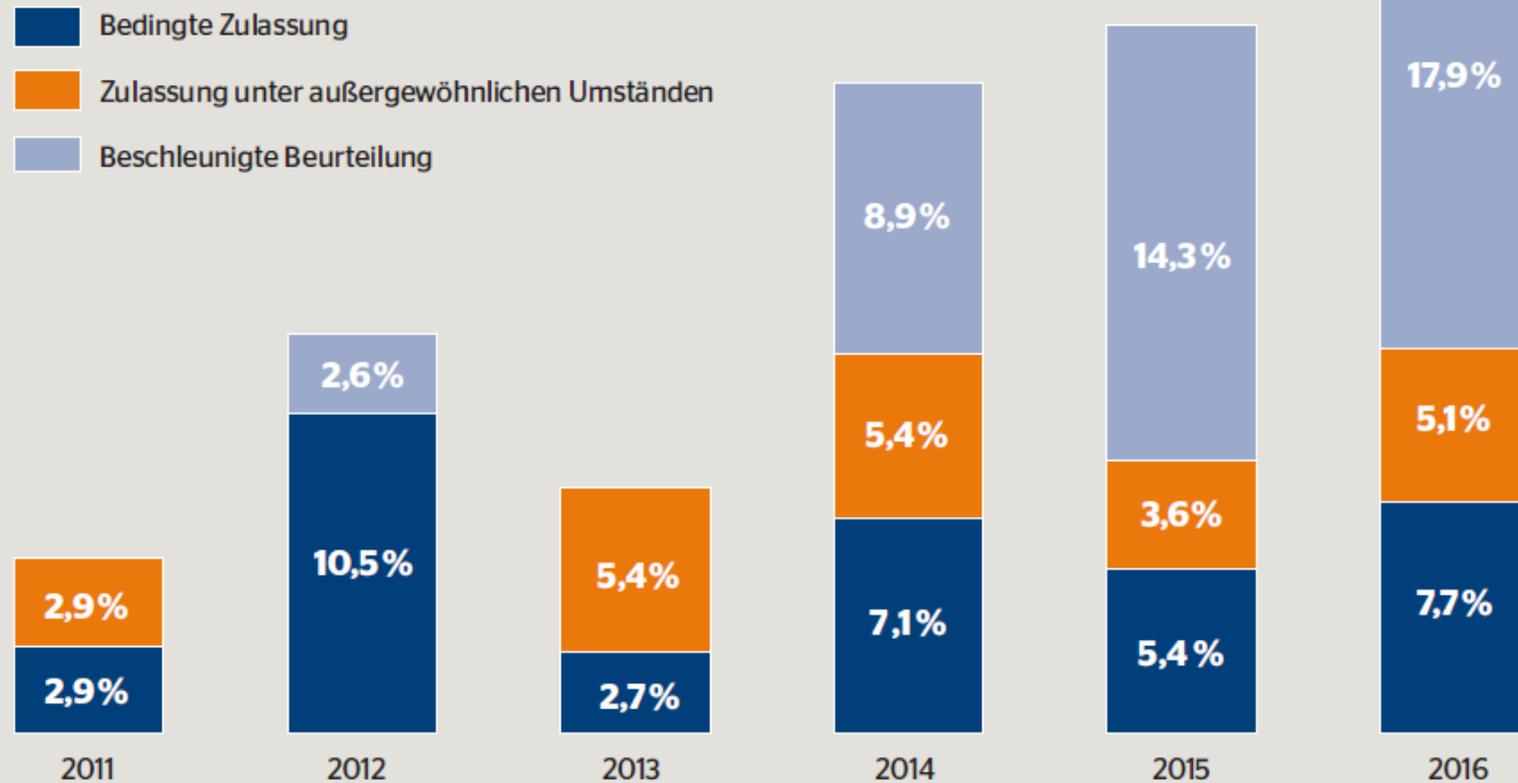
- **bedingte Zulassung (2006): begrenzte klinische Daten (Auflagen)**
 - **Orphan Arzneimittel (2000): $\leq 5/10.000$ Einwohner**
 - **beschleunigte Beurteilung: 150 statt 210 Tage (CHMP)**
 - **Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen**
 - **PRIority MEdicines („PRIME“)**
 - **in Zukunft: „adaptive pathways?“**
-
- **Voraussetzungen: „unmet medical need“, z.B. schwere, lebensbedrohliche oder seltene Krankheiten**
 - positives „Nutzen-Risiko-Verhältnis“
 - spezifische Anforderungen an laufende/künftige Studien
 - jährliche Überprüfung/Erneuerung
 - früher Dialog zwischen allen Beteiligten



Beschleunigte Zulassungen durch EC: 2011-2016

Beschleunigte Zulassungen in Europa nehmen zu

Prozentsatz beschleunigter Arzneimittelzulassungen von 2011 bis 2016

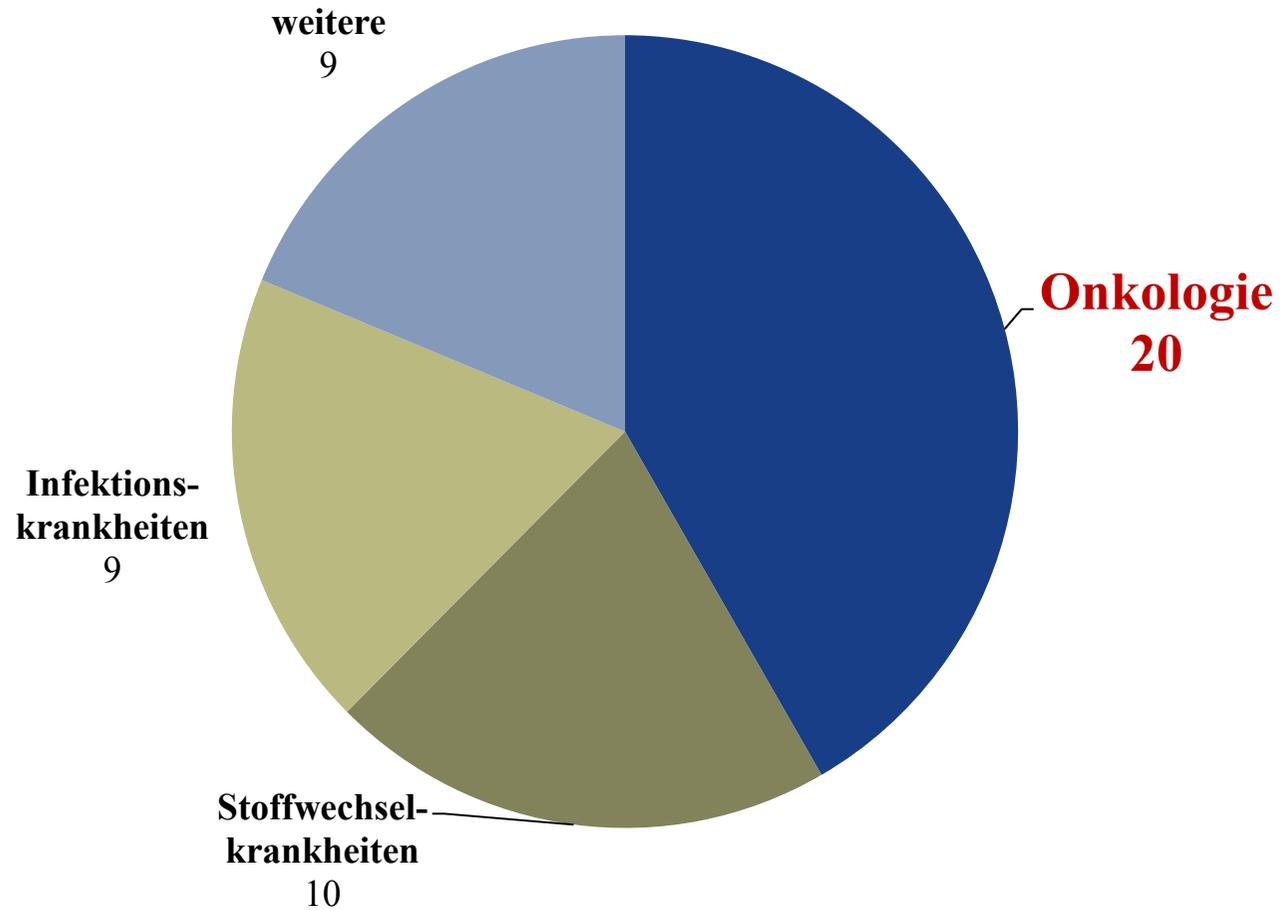


Quelle: Arzneimittelverordnungs-Report 2017

Grafik: Ärztezeitung



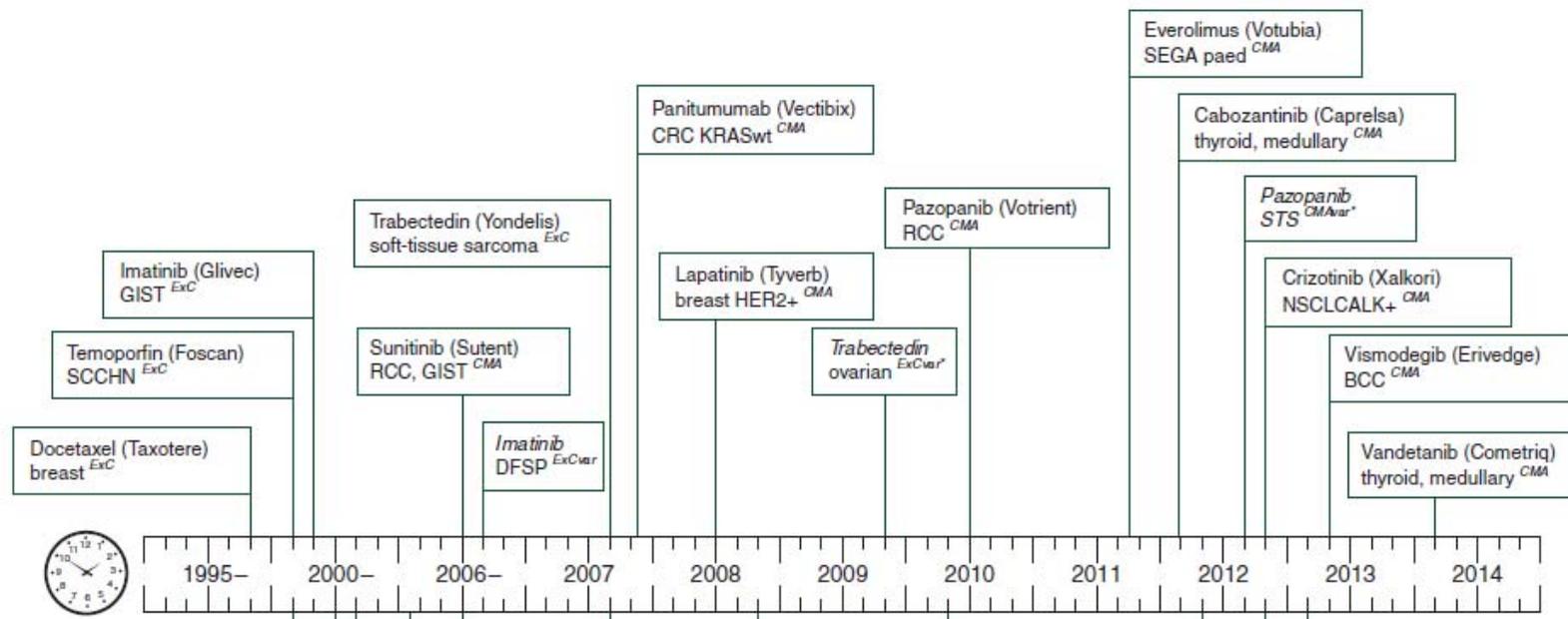
Beschleunigte Zulassungen im deutschen Markt: *vor allem in der Onkologie (20 Wirkstoffe 2011-16)*





Early market access of cancer drugs in the EU

J. Martinalbo¹, D. Bowen¹, J. Camarero², M. Chapelin¹, P. Démolis³, P. Foggi⁴, B. Jonsson⁵, J. Llinares¹, A. Moreau³, D. O'Connor⁶, J. Oliveira⁷, S. Vamvakas¹ & F. Pignatti^{1*}



Patient access to new cancer drugs in the EU involves centralised licensing decisions by regulators as well as reimbursement recommendations in the context of national healthcare systems. Differences in assessment criteria and evidence requirements may result in divergent decisions at central and national levels, ultimately compromising effective access to patients. Early access decisions are particularly challenging due to the limited clinical evidence available to conclude on the benefit–risk and relative (cost-) effectiveness of new high-priced cancer drugs. We describe mechanisms to accelerate approval of promising anticancer drugs that fulfil an unmet medical need, review the experience from the European Medicines Agency, compare timelines and outcomes of reimbursement decisions in major EU markets, and discuss shortcomings of the current system, ongoing initiatives, and future steps to facilitate effective early access.



Why do cancer drugs get such an easy ride?

Rushed approvals result in a poor deal for both patients and cancer research

Donald W Light *professor*¹, Joel Lexchin *professor*²



Mängel/Probleme in onkologischen Studien

- **viele beschleunigte Zulassungen/“Orphan Drugs“**
- **häufig nur eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)**
- unverblindete > doppelblinde RCTs
- **Surrogatendpunkte > „harte (für Pat. relevante) Endpunkte“:**
z.B. Gesamtüberleben (OS), von Pat. berichtete Ergebnisse (PRO)
- **Patientenkollektiv ≠ medizinischer Alltag**
- mitunter nicht geeignete Komparatoren/kein Vergleichsarm
- selektive Publikation klinischer Studien
- **Verbesserung OS/PFS ≠ ASCO-/ESMO- und EMA Anforderungen**



RCT vs. „Real World“ - Klinische Studien und onkologischer Alltag

- Entwicklung neuer Arzneimittel/Zulassung: **Stand 2018**
- Was wissen zum Zeitpunkt der Zulassung (Onkologie) und was würden wir gerne wissen?
- **Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vs. Beobachtungsstudien („Real World Data/Evidence“)**
Vorteile/Nachteile
- Drei Beispiele aus dem onkologischen Alltag
- Resümee



Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence

	Randomised controlled trials	Population-based observational studies
Strengths	<p><u>Excellent internal validity</u> Provide precise measures of efficacy and acute toxicity of new therapies under ideal conditions Because of randomisation, measurement of effect size is less prone to bias Allow exploratory measures of secondary endpoints, including patient-reported outcomes and aspects of correlative biology Can evaluate prognostic and predictive properties of new biomarkers and cancer therapies Provide a mechanism whereby new (and potentially toxic) treatments can be carefully studied in centres of excellence</p>	<p><u>Good external validity</u> Provide insight into delivery of care in routine practice to all patients, including elderly and those with comorbidity Provide information to guide future knowledge translation Can provide evidence of effectiveness of new therapies in the general population Large samples provide the opportunity to study rare diseases for which RCTs are not possible Can provide insight into short- and long-term toxicity in routine practice Can address questions that have not, and will not, be evaluated in an RCT</p>
Limitations	<p><u>Limited external validity</u> Provide evidence of efficacy (drug effect under ideal circumstances), but not about effectiveness (i.e., true benefit to patients in routine practice) Applicability to clinical practice can be limited:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) because patients and practitioners in RCTs are different from those in routine practice (ii) elderly and patients with comorbidity are under-represented in RCTs (iii) often powered to detect a clinically modest effect size that may not apply to less selected patients (iv) may use a surrogate primary endpoint that is not a valid measure of patient benefit (v) have limited ability to detect rare and chronic toxicities, especially those that occur in patients with comorbidity or emerge after completion of the trial 	<p><u>Limited internal validity: may be difficult to separate effects of a new treatment from other factors</u> Population-level databases often do not include detail regarding comorbidity, performance status, and specific treatment plan Identification of comparative benefit in these studies is prone to multiple biases, including confounding by indication for a given treatment and/or concurrent changes in practice and/or disease biology</p> <p>„We propose that the ideal evolution of evidence for benefit of new cancer drugs would first involve the demonstration of efficacy in a well-designed RCT powered to detect a clinically meaningful benefit.“</p>

Real World Evidence: A New Era for Health Care Innovation

RWE promises to transform patient outcomes, but it also threatens to upend long-established norms in the generation and use of health care evidence. RWE challenges the traditional paradigm in which the only authoritative medical evidence is generated through prospective randomized clinical trials (RCTs), validated through peer reviewed publication in reputable journals and incorporated into broadly applied clinical practice guidelines.

Few experts believe that RWE will supplant the prospective RCT; yet, appropriate adoption of RWE by sponsors of new drugs and devices and regulators could streamline or supplement data from RCTs. RWE is already generating new forms of evidence that many decision makers want to consider alongside traditional RCT evidence. Indeed, prospective trials that analyze Real World Data (RWD) alongside classic RCT data are emerging as an important complement to RCTs. While manufacturers will likely remain the dominant sponsors of RCTs for new medicines and devices, the proliferation of new data sources and new methods is enabling many more stakeholders to generate evidence and assert their own recommendations on the adoption, coverage, reimbursement and use of products. Though likely subject to legal provisions to protect patient data confidentiality, nearly all of these stakeholders are unregulated as to their conduct in assembling, analyzing and disseminating data. Many stakeholders do subscribe to codes of conduct that outline ethical standards and best practices relating to the use of data, but standards and methods for collection of RWD and generation of Real World Evidence have not yet reached a level of authority such that standards for grant-making, peer-reviewed publication, clinical practice guideline development and regulatory guidance are following suit.

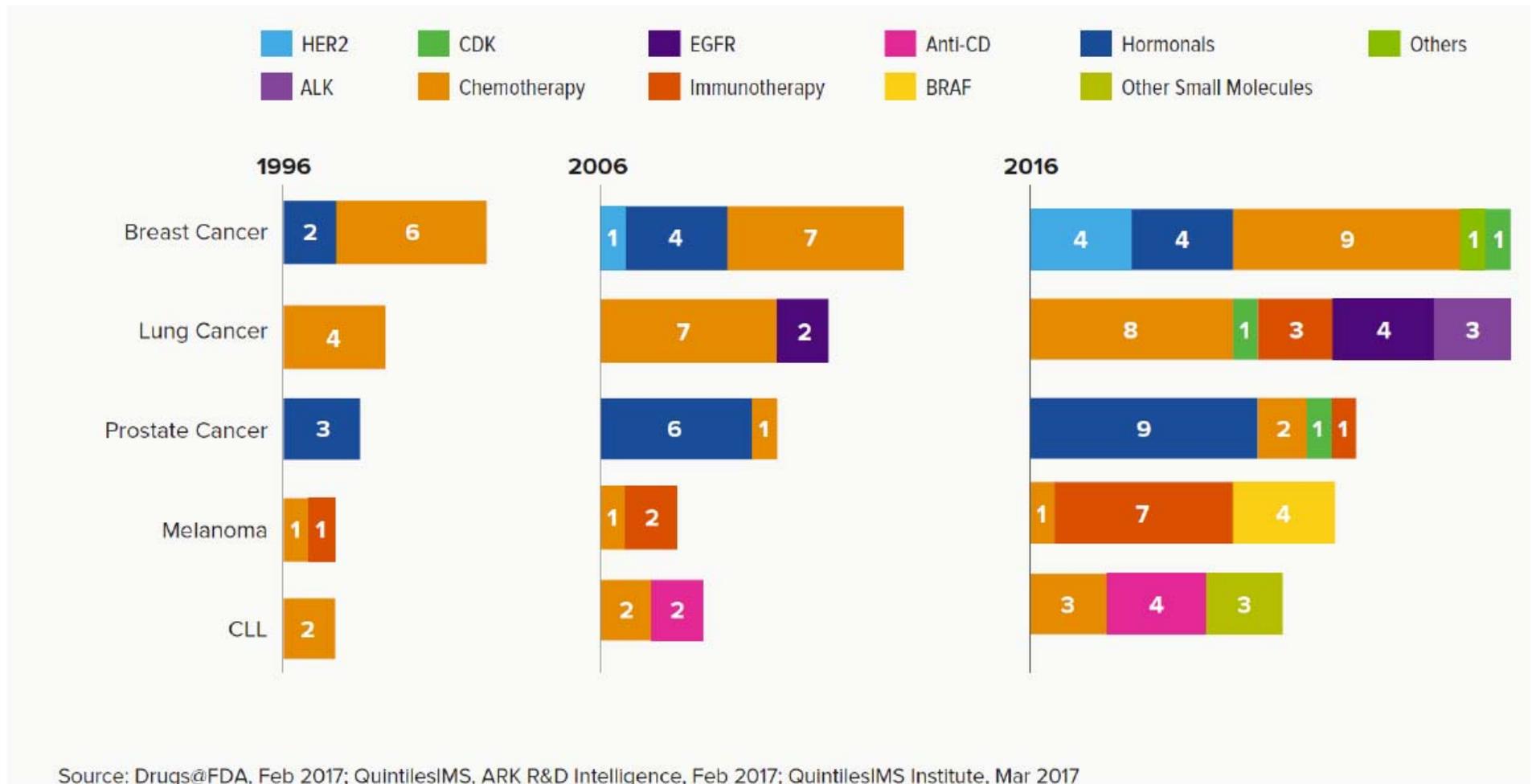
To truly meet patients' goals and needs stakeholder groups must reach consensus on a long list of issues we detail below.



RCT vs. „Real World“ - Klinische Studien und onkologischer Alltag

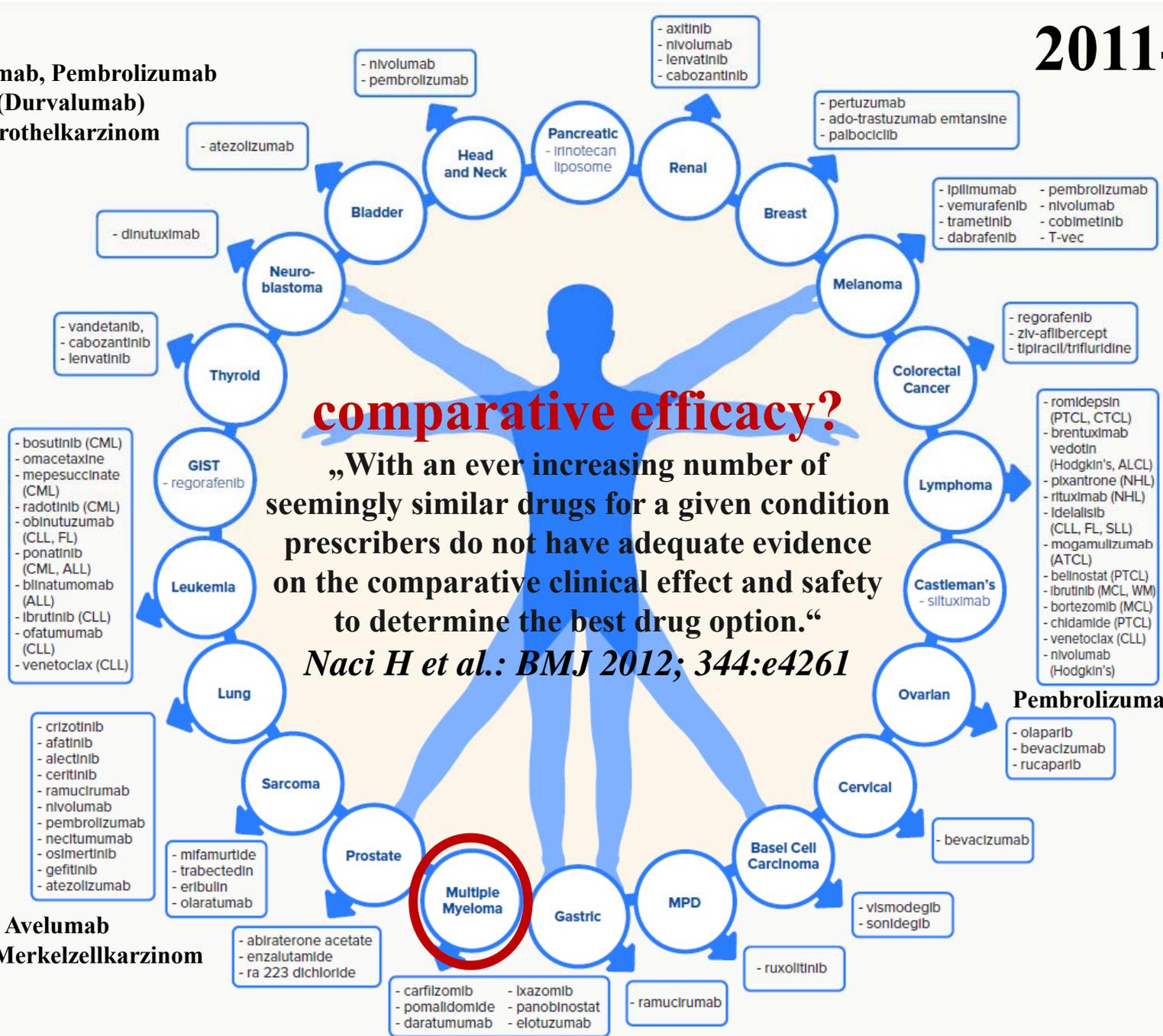
- Entwicklung neuer Arzneimittel/Zulassung: **Stand 2018**
- Was wissen zum Zeitpunkt der Zulassung (Onkologie) und was würden wir gerne wissen?
- Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vs. Beobachtungsstudien („Real World Data/Evidence“): Vor-/Nachteile
- **Drei Beispiele aus dem onkologischen Alltag**
- Resümee/Ausblick

Number of Treatment Options over Time for Selected Tumors (1996-2016)



2011-2017

**Nivolumab, Pembrolizumab
(Durvalumab)
Urothelkarzinom**



comparative efficacy?

„With an ever increasing number of seemingly similar drugs for a given condition prescribers do not have adequate evidence on the comparative clinical effect and safety to determine the best drug option.“

Naci H et al.: BMJ 2012; 344:e4261

**Avelumab
metast. Merkelzellkarzinom**

Pembrolizumab
- olaparib
- bevacizumab
- rucaparib



How I treat myeloma with new agents

Philippe Moreau



In this article, I have listed numerous possible drug combinations available at diagnosis, in patients with 1 to 3 prior lines of therapy or in very advanced disease. Nevertheless, to date, the optimal strategy for the frontline therapy of MM, the nature and duration of maintenance, or the ideal sequence of therapy at relapse cannot be defined from the available clinical trials. A list of strategic studies that address important questions have been proposed by some investigators to further optimize the management of patients with MM.⁴⁶ For example, “Does modifying therapy based on response or MRD detection improve outcome?” Or, “Can limited-duration combination therapy regimens be developed that are as effective as continuous therapy?” Or, “What is the best triplet regimen to use in the most cost-effective way at relapse?” This latter question is of utmost importance because drug access and cost represent the most important challenges for MM patients and physicians worldwide.⁴⁷

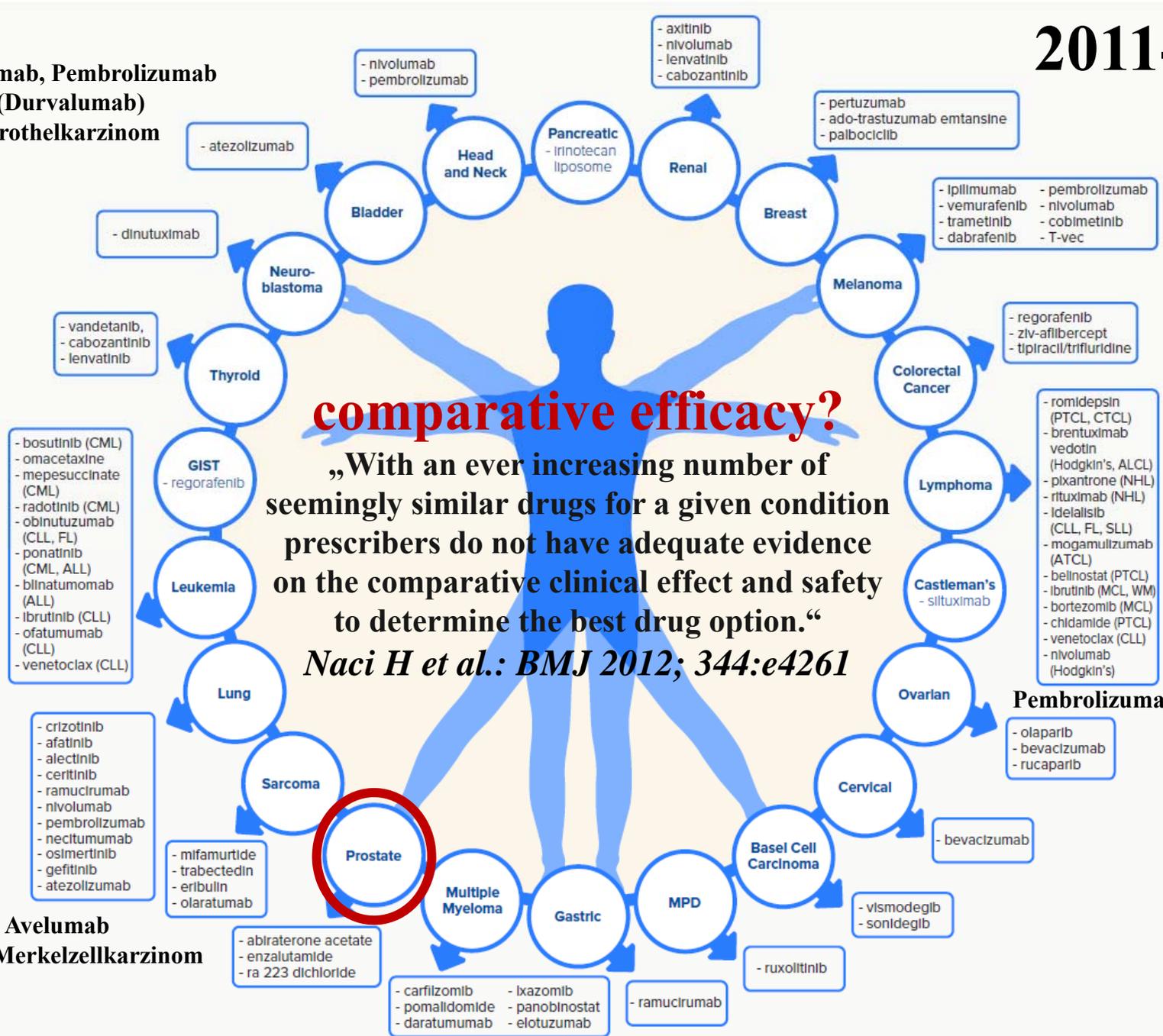


Panel: Recommendations to advance multiple myeloma therapy

- Trials targeting specific cytogenetic subtypes
- Trials asking strategic questions:
 - Can progression of smouldering multiple myeloma to multiple myeloma be prevented?
 - Can limited-duration combination therapy regimens be developed that are as effective as continuous therapy?
 - What is the best triplet regimen to use in the most cost-effective way at relapse?
 - Can molecular subtypes be identified that respond better to one drug versus another?
 - Does modifying therapy based on response or minimal residual disease detection improve outcome?
 - Can biomarkers be identified that predict response to therapy?
- Disclose the primary purpose of the trial in the clinical trial protocol document and publication
- Develop guidelines that take cost into account, exert pressure on pharmaceutical industry to reduce drug prices, support generics, and demand high levels of evidence to favour new brand name agents over generics

2011-2017

**Nivolumab, Pembrolizumab
(Durvalumab)
Urothelkarzinom**



comparative efficacy?

„With an ever increasing number of seemingly similar drugs for a given condition prescribers do not have adequate evidence on the comparative clinical effect and safety to determine the best drug option.“

Naci H et al.: BMJ 2012; 344:e4261

**Avelumab
metast. Merkelzellkarzinom**

Pembrolizumab
- olaparib
- bevacizumab
- rucaparib

Studienbeispiele für randomisierte kontrollierte Studien

1. Minimisierung

In einer Studie soll bei 300 Patienten mit pulmonalen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms die chirurgische Entfernung der Metastasen mit einem aktiven Monitoring verglichen werden. Da 8 prognostische Faktoren (zum Beispiel Alter, Geschlecht, Zahl der Metastasen, T- und N-Stadium) sowie eine Zentrumsstratifizierung berücksichtigt werden sollten, wurde eine Minimisierung als Zuteilungsmechanismus gewählt (27, 28). Eine einfache stratifizierte Randomisierung wäre wegen der vielen Kombinationsmöglichkeiten nicht möglich gewesen.

2. Cross-over-Studie

In einer Pilotstudie wurden 17 Patienten mit einer risikobehafteten Langzeit-Opioidtherapie wegen nicht krebsbedingten Schmerzes zufällig in 2 Gruppen aufgeteilt, die entweder 4 Wochen orales Hydrokortison und nach einer 14-tägigen Auswaschphase 4 Wochen Placebo erhielten, oder dies in umgekehrter Reihenfolge. Ziel war, die Effekte der Hydrokortisontherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den Schmerz und das Schmerzerleben zu untersuchen. Im Vergleich zeigten sich für einige Subdomänen (zum Beispiel Auswirkungen des Schmerzes auf Alltagsaktivitäten) Vorteile zugunsten von Hydrokortison (29).

3. n = 1-Studien

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung sollten die Effekte einer Methylphenidattherapie auf die Fatigue-Symptomatik untersucht werden. Hierfür wurde eine Serie mit individuellen n = 1-Studien von insgesamt 43 Patienten geplant. Die Patienten konnten in individuell randomisierter Reihenfolge bis zu 3 Zyklen eines Wechsels zwischen 3-tägiger Therapie mit Methylphenidat beziehungsweise Placebo durchlaufen. Auf aggregierter Basis ließ sich kein positiver Effekt nachweisen; allerdings wurden 8 Patienten identifiziert, bei denen anhand geeigneter statistischer Methoden ein individueller Effekt zugunsten von Methylphenidat belegt werden konnte (30).

4. Faktorielles Design

In die HOPE-3-Studie wurden Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung, aber mit einem mittleren Risiko für deren Erleiden, aufgenommen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine lipidsenkende Therapie, eine blutdrucksenkende Therapie, eine Kombination von beidem oder ein doppeltes Placebo. Bei der Studienplanung wurde angenommen, dass die Einzeltherapien jeweils das Risiko um 25–30 % senken und die Kombinationsbehandlung um 45–50 %. Es wurde also mit keiner relevanten Wechselwirkung zwischen den Therapien gerechnet. Im Ergebnis konnte nur die lipidsenkende Therapie eine Risikoreduktion erreichen (31).

5. Cluster-randomisierte Studie

Die Auswirkung einer ärztlichen Fortbildungsmaßnahme auf die Bluthochdruckkontrolle von Hausarztpatienten war die Hauptfragestellung einer Untersuchung (32), bei der Langzeitblutdruckmessungen von 103 Patienten aus 22 zufällig in Interventions- und Kontrollgruppe aufgeteilte Praxen ausgewertet werden konnten. Zwar waren 5 Monate nach der Fortbildungsmaßnahme der systolische (−8,2 mm Hg) und diastolische (−4,1 mm Hg) Blutdruck in der gesamten Studienpopulation gesunken, aber es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Praxen der Interventions- und Kontrollgruppe.

6. Adaptives Design

In der PHOENIX-Studie wurde bei zunächst geplant 10 900 Patienten nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) Cangrelor mit Clopidogrel für die Plättchenhemmung in Hinsicht auf einen kombinierten Endpunkt verglichen. Nach Einschluss von 70 % der Patienten war eine Zwischenanalyse vorgesehen. Bei einer Ereignisrate von 5,1 % in der Kontrollgruppe sowie einer relativen Risikoreduktion von 24 % hätte dabei eine Power von 86 % resultiert. Geringe Änderungen der Ereignisrate und/oder der relativen Risikoreduktion hätten erhebliche Auswirkungen auf die Power, weshalb die Möglichkeit einer Fallzahlerhöhung vorgesehen war. Dafür wurden 3 Zonen möglicher Ergebnisse definiert: eine pessimistische Zone (relative Risikoreduktion < 13,6 %), eine vielversprechende Zone ($\geq 13,6\%$ und $\leq 21,2\%$) sowie eine optimistische Zone ($> 21,2\%$), in der das Zwischenergebnis tatsächlich auch landete, sodass die Studie mit der ursprünglich geplanten Fallzahl beendet wurde (33).

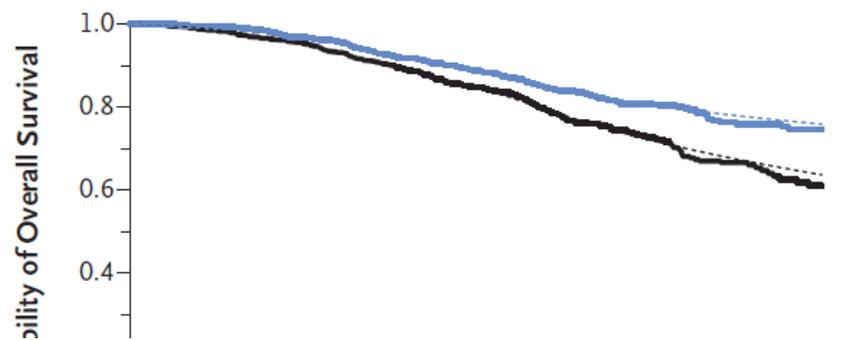
7. Plattformstudie

Im Jahr 2005 startete bei Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom die multizentrische, offene Plattformstudie STAMPEDE. Dort wurden zu Beginn eine antiandrogene Therapie allein (ADT) sowie 5 Kombinationen betrachtet (zum Beispiel ADT mit Zoledronsäure oder Docetaxel) (34). Wegen mangelnder Wirksamkeit wurden zwischenzeitlich die COX2-Hemmer-Arme beendet (35) und weitere Arme (zum Beispiel ADT mit Abirateron oder Metformin) hinzugefügt (36, 37).

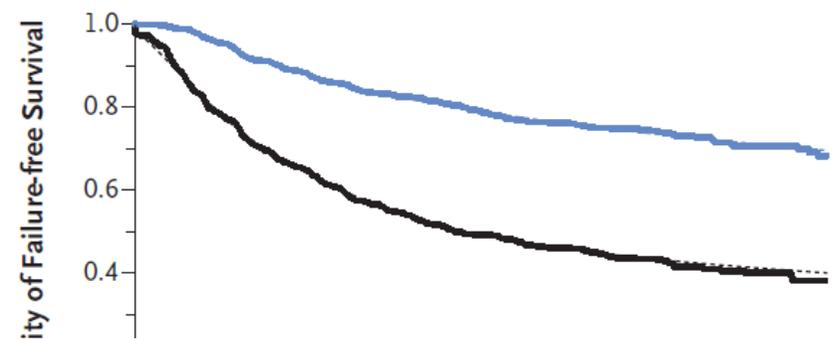
Condition or disease 	Intervention/treatment 	Phase 
<p>Prostate Cancer</p> <p>UK (MRC), Schweiz 2005: 6 Kontrollarme aktuell: 11 Kontrollarme</p>	<p>Drug: Celecoxib</p> <p>Drug: Docetaxel</p> <p>Drug: Prednisolone</p> <p>Drug: ADT</p> <p>Drug: Zoledronic Acid</p> <p>Drug: Abiraterone</p> <p>Radiation: Radiotherapy to the prostate</p> <p>Drug: Enzalutamide</p> <p>Drug: Metformin</p> <p>Drug: Transdermal Oestradiol</p>	<p>Phase 2</p> <p>Phase 3</p>

— Combination therapy by Kaplan–Meier estimates - - - - Combination therapy by flexible parametric model
 — ADT alone by Kaplan–Meier estimates - - - - ADT alone by flexible parametric model

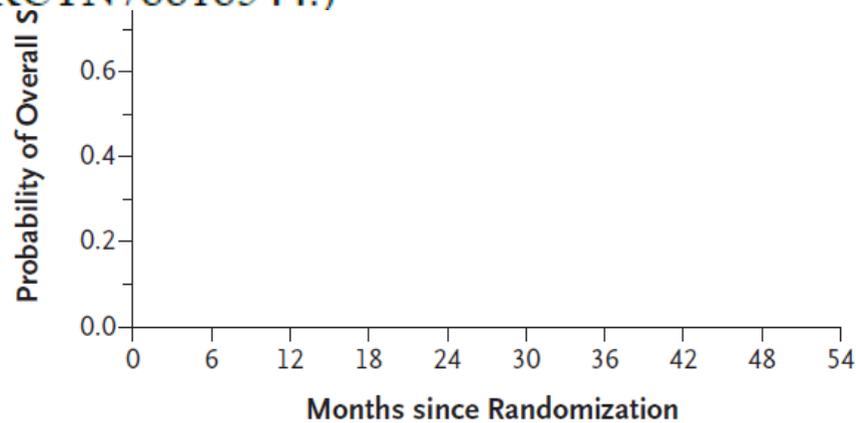
A Overall Survival in All Patients



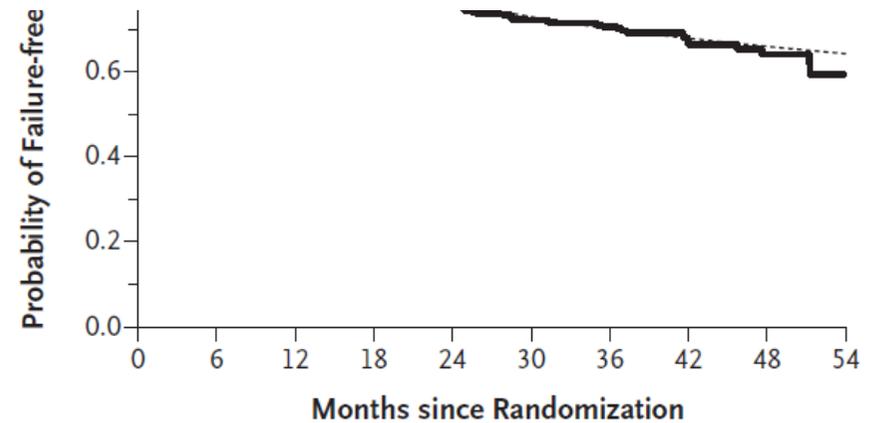
B Failure-free Survival in All Patients



Conclusions—Among men with locally advanced or metastatic prostate cancer, ADT plus abiraterone and prednisolone was associated with significantly higher rates of overall and failure-free survival than ADT alone. (Funded by Cancer Research U.K. and others; STAMPEDE [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) number, NCT00268476, and Current Controlled Trials number, ISRCTN78818544.)



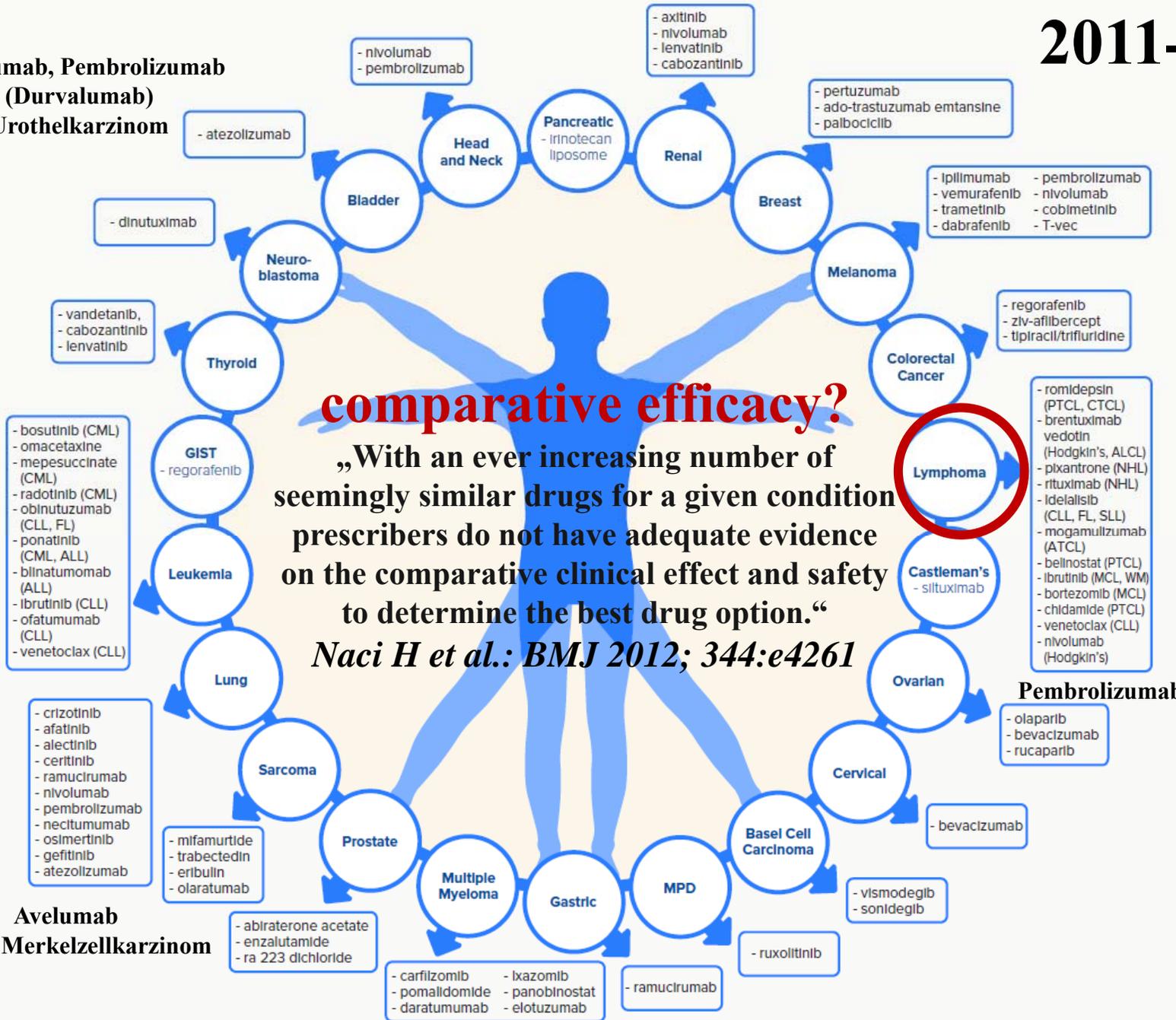
No. of Patients (no. of deaths)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Combination therapy	460 (4)	448 (13)	425 (10)	285 (7)	80						
ADT alone	455 (2)	449 (8)	435 (19)	276 (13)	63						



No. of Patients (no. of treatment-failure events)		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Combination therapy	460 (12)	438 (10)	411 (12)	275 (3)	78						
ADT alone	455 (61)	389 (47)	337 (23)	201 (9)	39						

2011-2017

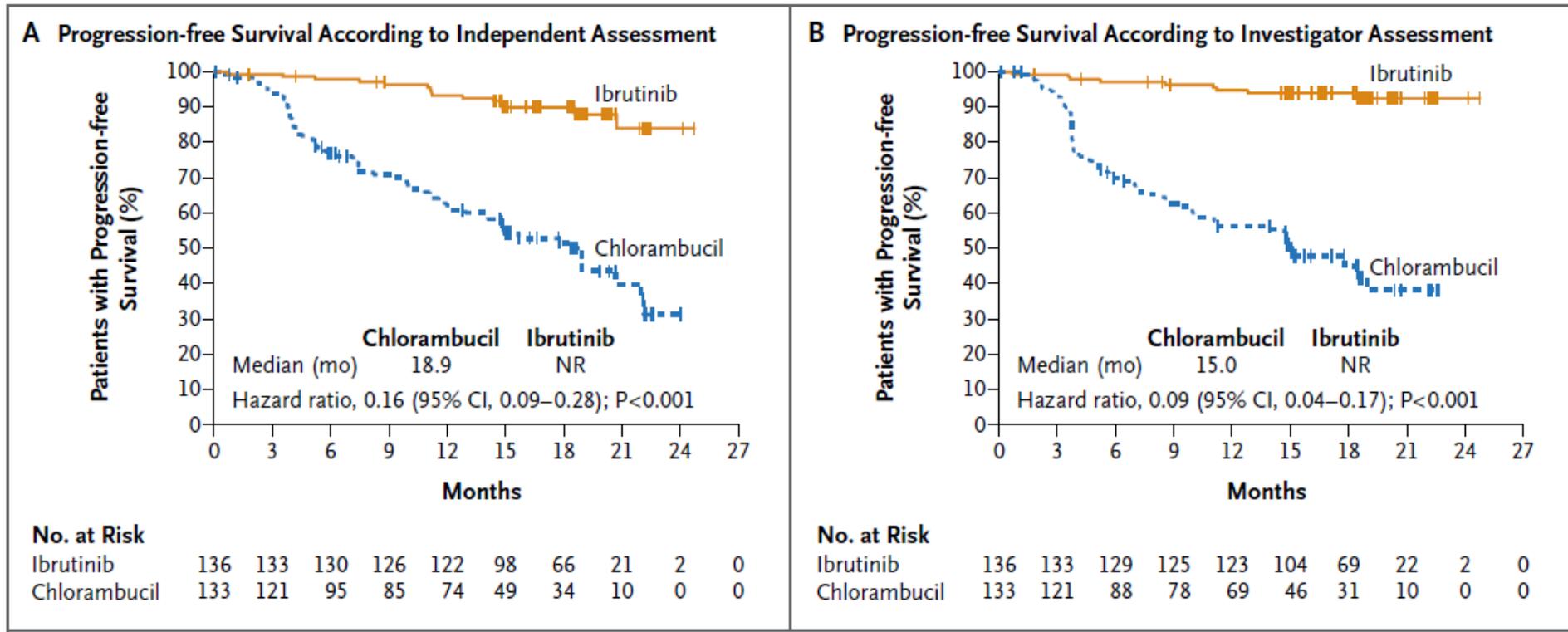
**Nivolumab, Pembrolizumab
(Durvalumab)
Urothelkarzinom**



**Avelumab
metast. Merkelzellkarzinom**



Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia



CONCLUSIONS

Ibrutinib was superior to chlorambucil in previously untreated patients with CLL or small lymphocytic lymphoma, as assessed by progression-free survival, overall survival, response rate, and improvement in hematologic variables. (Funded by Pharmacyclics and others; RESONATE-2 ClinicalTrials.gov number, NCT01722487.)



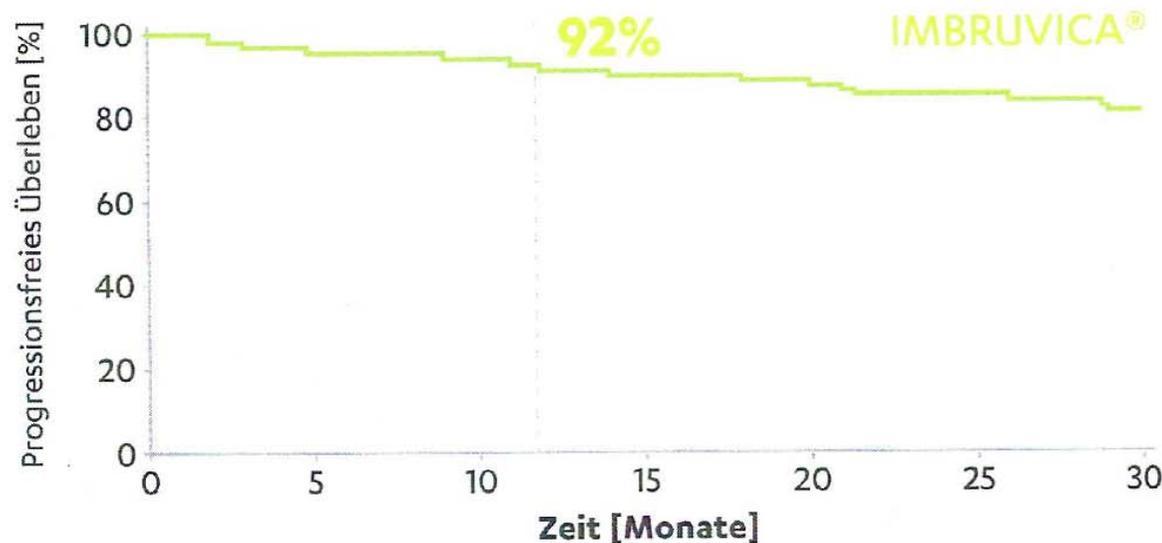
Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia

We reviewed our experience in the Connect CLL Disease Registry ([ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01081015) number, [NCT01081015](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01081015)). This prospective observational study, which was conducted from March 2010 through January 2014, involved 1494 patients with CLL in the United States. We observed that only 40 of 889 patients with CLL (4.5%) received chlorambucil monotherapy as first-line therapy, and event-free survival with this agent was inferior to that with all other commonly used first-line regimens, even after adjustment for the patient's age, performance status, and Charlson comorbidity index score (hazard ratio for disease progression, relapse, or death, 2.7; 95% confidence interval, 1.3 to 3.7; $P=0.008$). Because of the superiority of alternative first-line regimens and the infrequent use of chlorambucil monotherapy, we do not think that chlorambucil monotherapy should serve as a comparator regimen in future studies of CLL.

IMBRUVICA®: Real-World Evidence bestärkt langes PFS in 1st-Line bei CLL

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. med. Ludwig,

die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit¹ von IMBRUVICA® wurde nun auch im **Real-World Setting** (RWE; medianes Follow-Up: 14 Monate)² bestärkt. Die auf dem ASH 2017 präsentierte RWE-Analyse stellt die **bislang größte Kohortenanalyse* mit therapie-naiven CLL-Patienten** unter IMBRUVICA® dar.² Die **Effektivität von IMBRUVICA® in der 1st-Line war vergleichbar** mit den Daten des 3-Jahres-Follow-Ups der klinischen Studie RESONATE-2⁺:



- RWE und RESONATE-2: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) noch nicht erreicht.^{1,2}
- RWE: Das 12-Monats-PFS betrug 92 % (siehe Abbildung).²
- RESONATE-2: 85 % erreichten ein 30-Monats-PFS.¹

Abbildung: RWE-Daten zum 12-Monats-PFS unter IMBRUVICA® in der CLL-Primärtherapie.

Auch im klinischen Alltag geben die Daten Hinweise auf die gute Wirksamkeit von IMBRUVICA® in der Primärtherapie. Denken Sie deshalb bei Ihren CLL-Patienten an IMBRUVICA®.

SOUNDING BOARD

Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us?

Rachel E. Sherman, M.D., M.P.H., Steven A. Anderson, Ph.D., M.P.P.,
Gerald J. Dal Pan, M.D., M.H.S., Gerry W. Gray, Ph.D., Thomas Gross, M.D., M.P.H.,
Nina L. Hunter, Ph.D., Lisa LaVange, Ph.D., Danica Marinac-Dabic, M.D., Ph.D.,
Peter W. Marks, M.D., Ph.D., Melissa A. Robb, B.S.N., M.S., Jeffrey Shuren, M.D., J.D.,
Robert Temple, M.D., Janet Woodcock, M.D., Lilly Q. Yue, Ph.D., and Robert M. Califf, M.D.

CONCLUSIONS

We believe that when the term “real-world evidence” is used, the primary attribute that distinguishes it from other kinds of evidence is related to the context in which the evidence is gathered — in other words, in clinical care and home or community settings as opposed to research-intensive or academic environments. Most important, the distinction should not be based on the presence or absence of a planned intervention or the use of randomization. Real-world research and the concepts of a planned intervention and randomization are entirely compatible.



Postapproval studies of drugs initially approved by the FDA on the basis of limited evidence: systematic review

OPEN ACCESS

Basis: ein „pivotal trial“, Surrogate als primäre Endpunkte oder beides
Frage: welche weitere Evidenz (bzgl. „efficacy“) wird nach Zulassung generiert?
➤ *„Lifecycle evaluation“?*

What is already known on this subject

The US Food and Drug Administration frequently approves new drugs on the basis of either a single pivotal trial or pivotal trials that used surrogate markers of disease instead of clinical outcomes for primary endpoints

These drugs are used widely after approval, even if subsequent clinical studies are not conducted to confirm the expected benefits

What this study adds

For 117 novel drugs approved by the FDA for 123 indications on the basis of a single pivotal trial, pivotal trials that used surrogate markers of disease, or both, the quantity and quality of postapproval clinical evidence varied substantially

After a median period of 5.5 years after approval, the median total number of postapproval clinical studies of the same indication for which the drug was first approved by the FDA was 1 (interquartile range 0-2), 3 (1-8), or 1 (0-2) for drugs approved on the basis of a single pivotal trial, surrogate markers of disease, or both, respectively

Only 18.2% (six of 33), 2.0% (one of 49), and 4.9% (two of 41) indications approved by the FDA on the basis of a single pivotal trial, surrogate markers, and both, respectively, had ≥ 1 published postapproval, randomized controlled, double blind study that used a clinical outcome for the primary endpoint and showed superior efficacy



An heterogenen Patientengruppen sollten Arzneimittel den Nachweis ihrer Wirksamkeit erbringen.

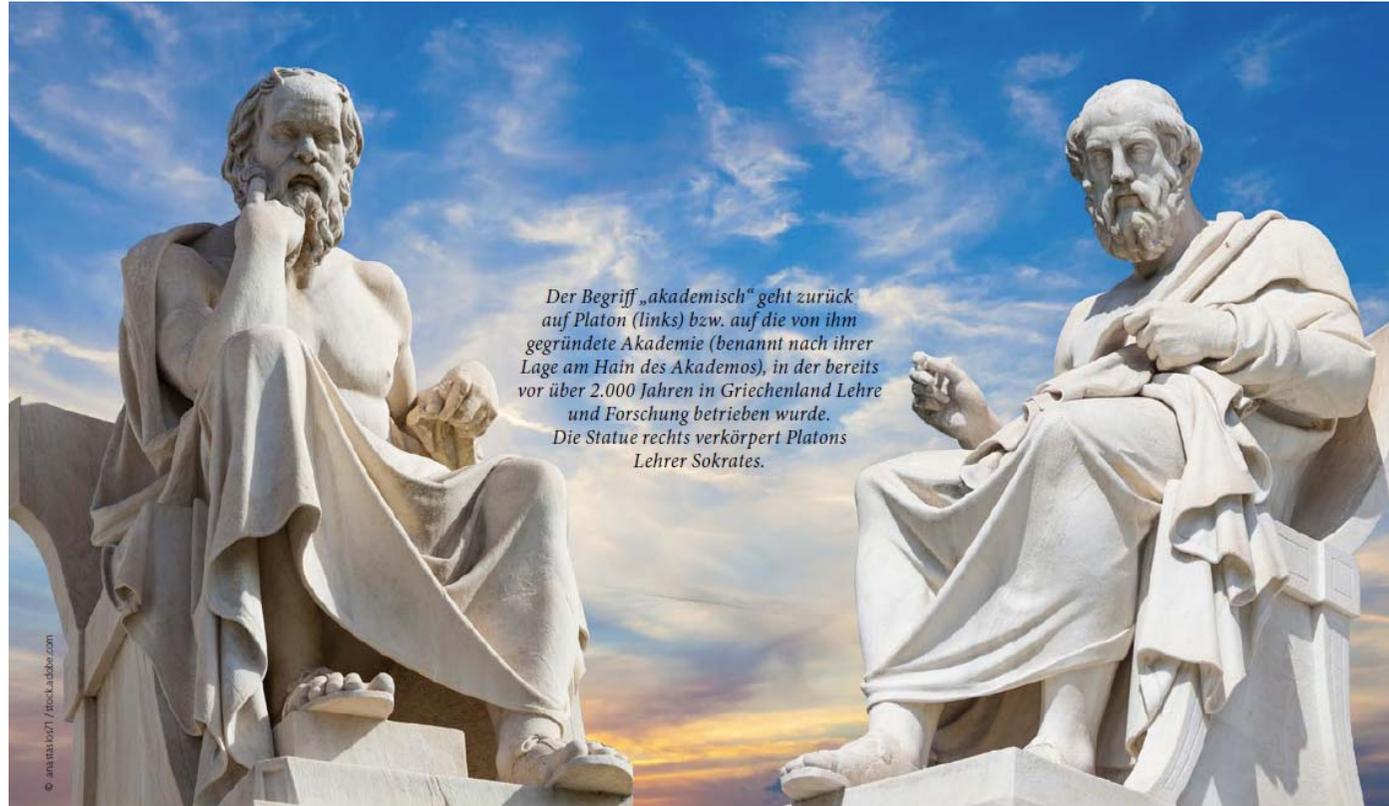
Thema AMNOG

Pflicht zur späten Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung hat das Wissen über neue Arzneimittel deutlich erhöht. Doch nun gelangen immer mehr Medikamente in einem beschleunigten Verfahren auf den Markt. Das so entstehende Wissensdefizit muss durch eine späte Nutzenbewertung ausgeglichen werden.

Gerd Glaeske, Wolf-Dieter Ludwig, Lothar Weißbach

Deutsches Ärzteblatt 2017, 114,1758-1762



Der Begriff „akademisch“ geht zurück auf Platon (links) bzw. auf die von ihm gegründete Akademie (benannt nach ihrer Lage am Hain des Akademos), in der bereits vor über 2.000 Jahren in Griechenland Lehre und Forschung betrieben wurde. Die Statue rechts verkörpert Platons Lehrer Sokrates.

Medikamentenzulassungen

Mehr unabhängige akademische Forschung, vor allem nach der Zulassung!

Durch zahlreiche neue Wirkstoffe und Therapiestrategien (z. B. Immuntherapien mit Checkpointinhibitoren) wurden im letzten Jahrzehnt deutliche Fortschritte in der medikamentösen Krebstherapie erzielt. Dies ist vor allem der akademischen Grundlagenforschung zu verdanken – aber auch einer strategischen Kehrtwende der pharmazeutischen Unternehmer, die sich in der Arzneimittelentwicklung verstärkt im vielversprechenden Gebiet der Onkologie positioniert haben.

Gleichzeitig wurde jedoch in zahlreichen Untersuchungen sowohl in Europa als auch in den USA auf Mängel in den für die Zulassung relevanten („pivotal“) klinischen Studien hingewiesen.



Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig

Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin
wolf-dieter.ludwig@akdae.de