

Neu- und Fehl-Entwicklungen – hilft EbM wirklich? – ein „historischer“ Rückblick

Weingart O,¹ Brillant C,¹ Trelle S,²
Engert A,¹ Bohlius J²

¹Cochrane Reviewgruppe für Hämato-Onkologische Erkrankungen
(CHMG), Universität Köln

²Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM), Universität Bern

Hintergrund

Rasante Entwicklung neuer Therapieformen
in der Onkologie, z. B.:

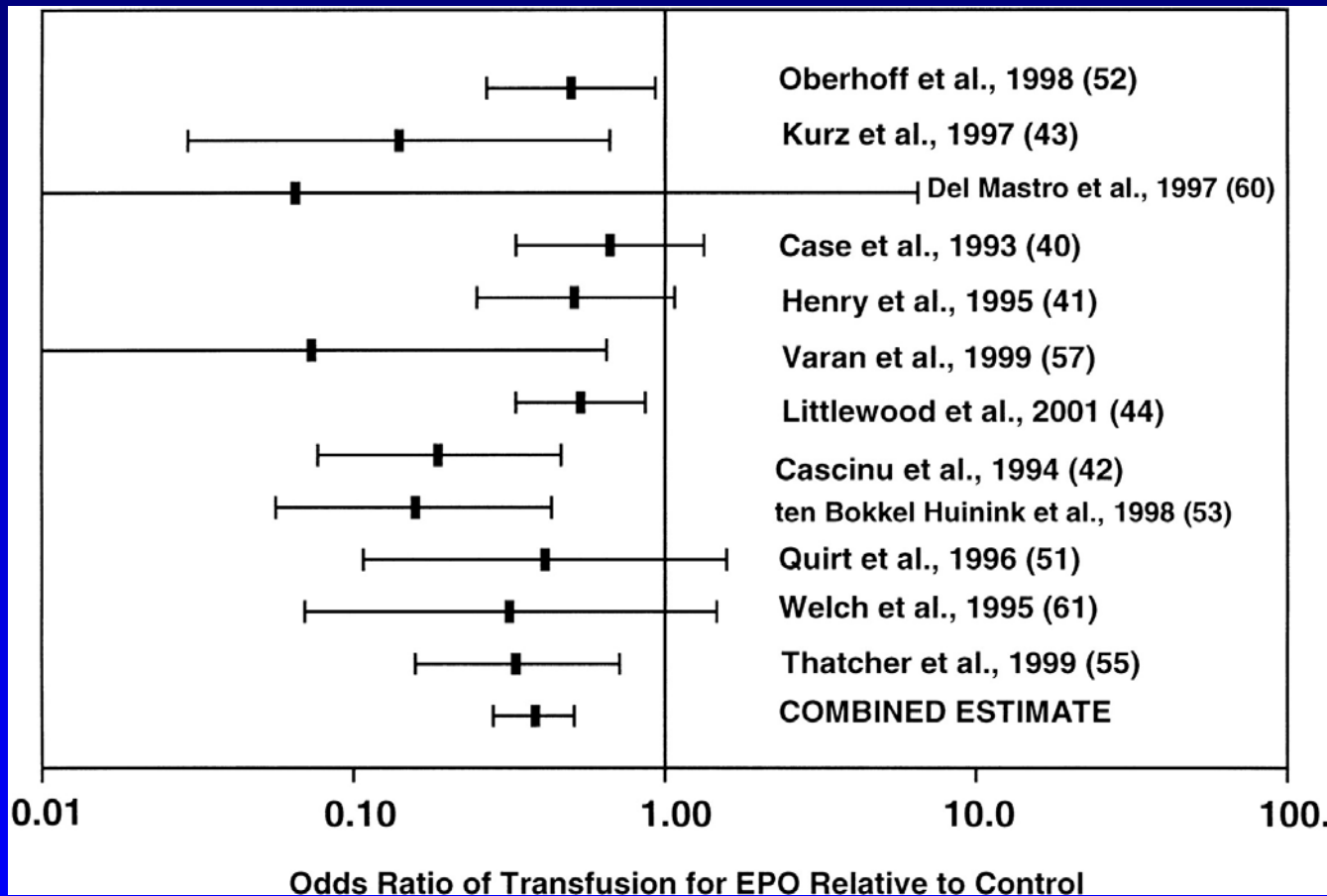
- „neue“ Chemotherapieformen
- regelhafte adjuvante Therapie
- verbesserte Supportivtherapie
- zukünftig sog. „targeted therapies“

=> Diskussion über Nutzen der neuen Therapien?

Hintergrund

- seit 1993 ESAs (Erythropoiesis Stimulating Agents) zur Behandlung der tumorbedingten Anämie zugelassen
- ESA spart Transfusionen
- Diskussion um Wirkungen / Nebenwirkungen
- ca. 1 Mrd. € Therapiekosten in der EU
(ca. 2.500 \$ / Monat für jeden Patienten)
- seit 5 Jahren von der CHMG Reviews zum Thema ESA in der Onkologie

Meta-Analyse (2001)

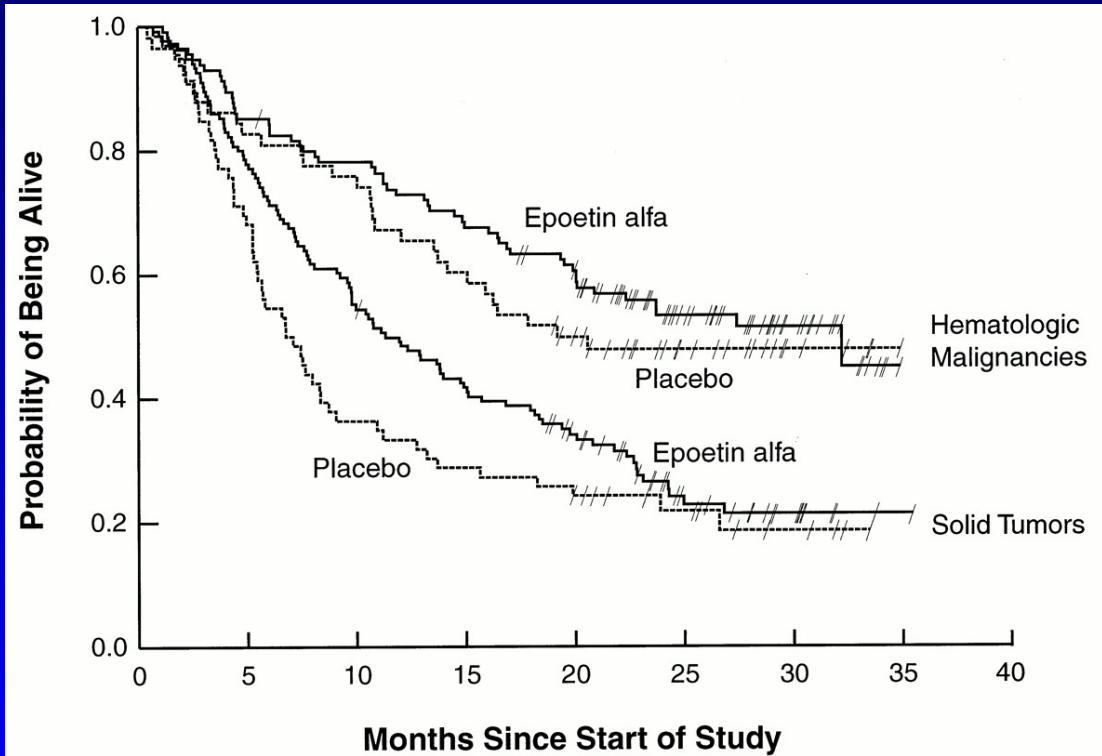


NNT = 4.4 (CI: 3.6-6.1)
(Verhinderung 1 Transfusion)

Keine Aussage zu:

- **Überleben**
- **Progression**
- **Nebenwirkungen**

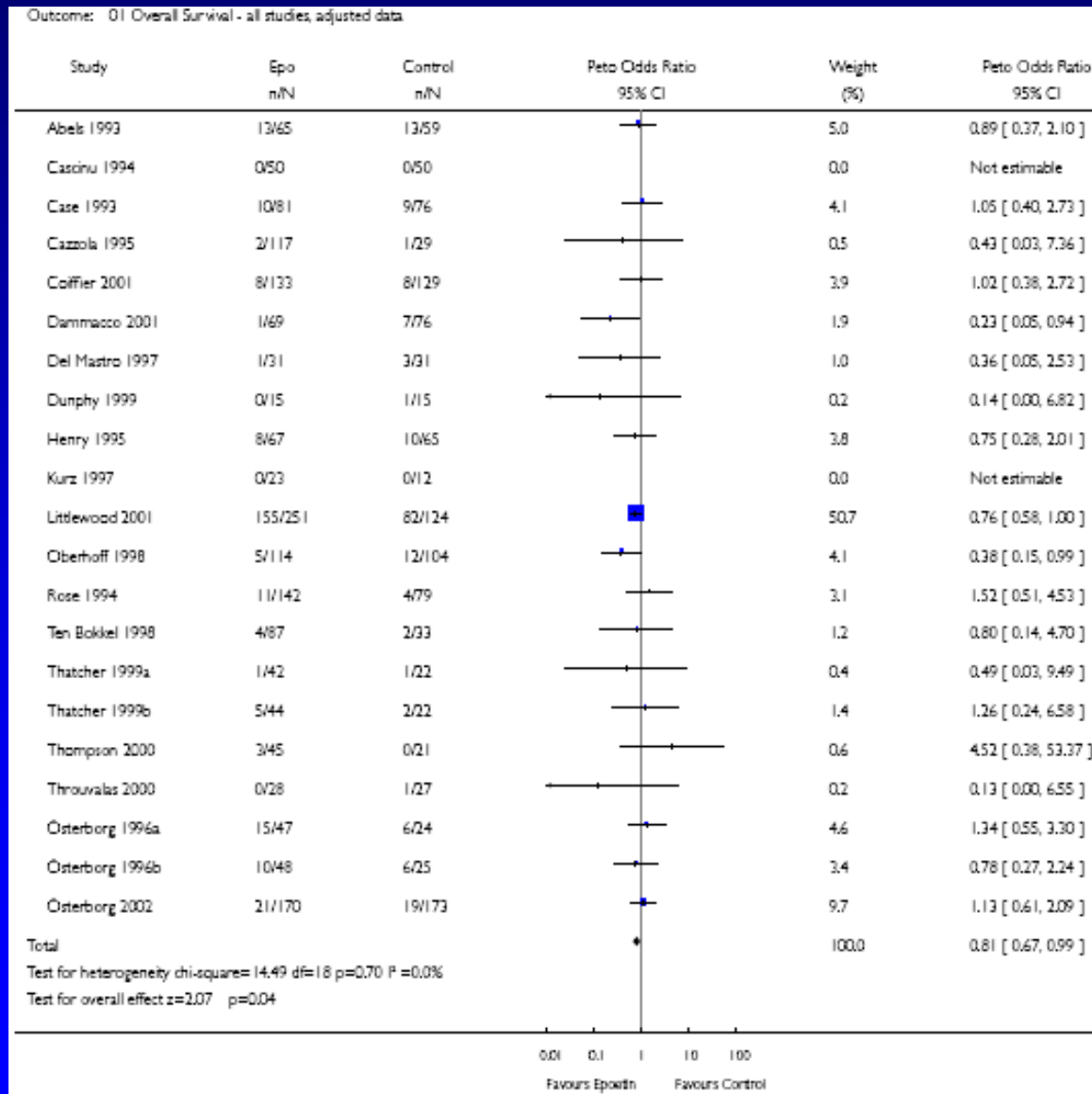
Überlebensvorteil ?



Safety Population	Alive	Dead	Lost to follow-up
Hematologic Malignancies			
Epoetin alfa (n=115)	60 (52%)	54 (47%)	1 (1%)
Placebo (n=58)	28 (48%)	30 (52%)	0 (0%)
Solid Tumors			
Epoetin alfa (n=136)	34 (25%)	101 (74%)	1 (1%)
Placebo (n=66)	13 (20%)	52 (79%)	1 (2%)

Littlewood et al.,
Journal of Clinical Oncology, 2001

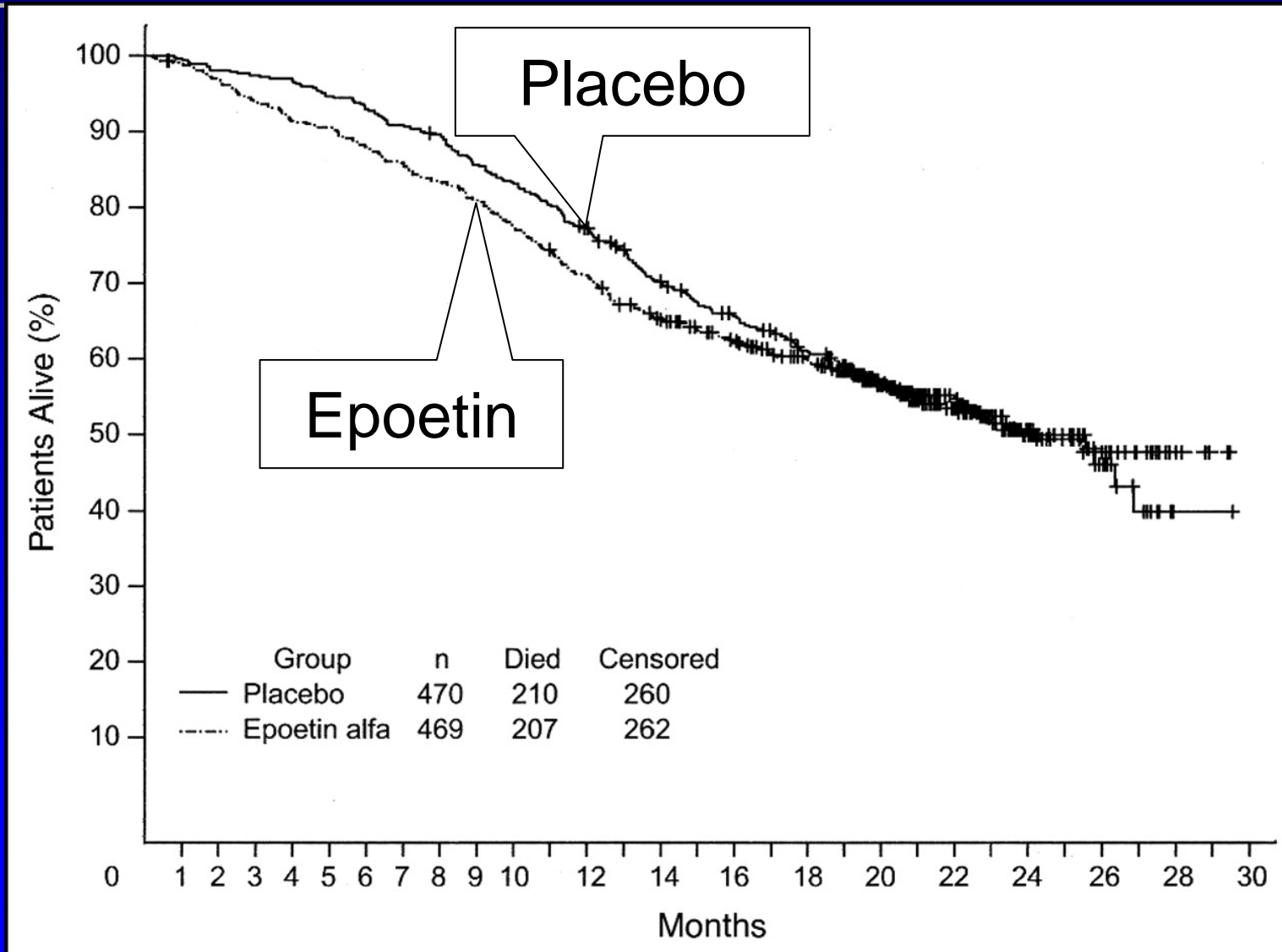
1. Cochrane Review (bis 2002)



- Daten von 19 Studien mit 2865 Patienten von insgesamt 27 Studien mit 3287 Patienten
- Gesamtüberleben HR 0.81 (CI 0.67 to 0.99)

Bohlius J et al.,
 Cochrane Database of
 Systematic Reviews 3-2004,
 Journal of the National Cancer
 Institute, 2005

Überlebensnachteil ?

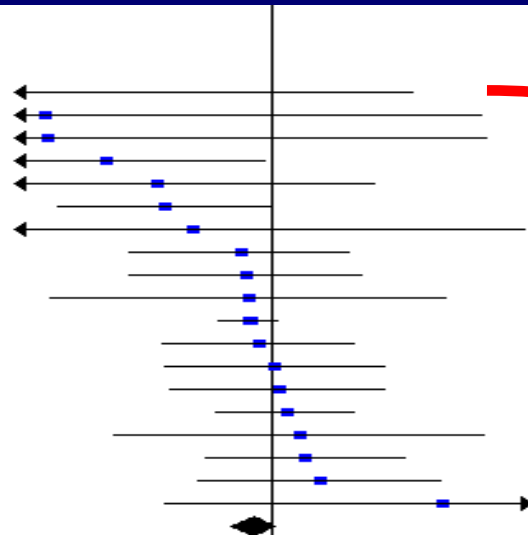


Leyland-Jones et al.,
Journal of Clinical
Oncology, 2005

2. Cochrane Review (2006)

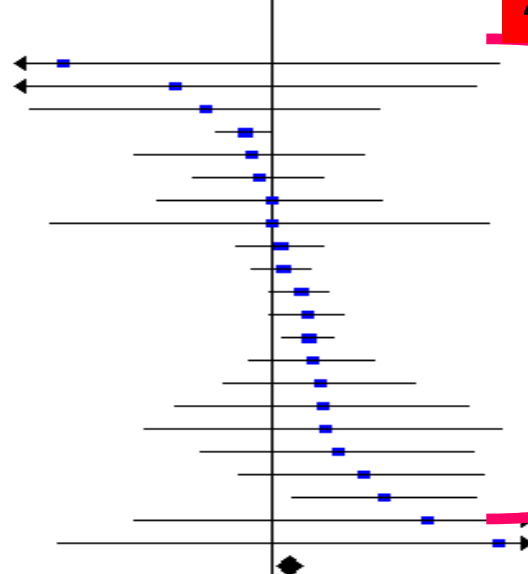
01 original studies

Kurz 1997
 Cascinu 1994
 Cazzola 1995
 Throuvalas 2000
 Dunphy 1999
 Dammacco 2001
 Del Mastro 1997
 Oberhoff 1998
 Thatcher 1999a
 Henry 1995
 Osterborg 1996b
 Ten Bokkel 1998
 Littlewood 2001
 Abels 1993
 Coiffier 2001
 Case 1993
 Osterborg 2002
 Thatcher 1999b
 Osterborg 1996a
 Rose 1994
 Thompson 2000
 Subtotal (95% CI)



02 new studies since 2001

Hedenus 2002
 Vadhan-Raj J&J
 P-174 J&J
 Kotasek 2003
 Vansteenkiste Amgen
 GOG-0191 J&J
 Chang 2005
 Savonije 2004
 Razzouk 2004
 EPO-GBR-7 J&J
 Witzig 2005
 Henke 2003 Roche
 Hedenus 2003 Amgen
 Leyland-Jones J&J
 Machtay 2004
 N93 004 FDA
 INT-3 J&J
 INT-1 J&J
 Bamias 2003
 EPO-CAN-20 J&J
 EPO-CAN-15 J&J
 Smith 2003
 O'Shaughnessy 2005
 Subtotal (95% CI)



2002

- Daten von 42 Studien mit 8167 Patienten von insgesamt 57 Studien mit 9353 Patienten
- Gesamtüberleben HR 1.08 (CI 0.99 to 1.18)

Bohlius J. et al.,
 Cochrane Database of
 Systematic Reviews 3-2006,
 Journal of the National
 Cancer Institute, 2006

3. Cochrane IPD-Review

- Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten
- Roh-Daten aus 53 von 63 identifizierten Studien wurden von Industrie und unabhängigen Gruppen zur Verfügung gestellt
- 13.933 Patienten wurden ausgewertet

Bohlius et al., American Society of Hematology,
Annual Meeting, 2008

Ergebnisse IPD-Review

On study mortality¹	n	Hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
All cancer patients	13,933	1.17 (1.06 - 1.30)	0.002
Chemotherapy trials	10,441	1.10 (0.98 - 1.24)	0.12
Overall survival²	n	Hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
All cancer patients	13,933	1.06 (1.00 - 1.12)	0.05
Chemotherapy trials	10,441	1.04 (0.97 - 1.11)	0.26

There was no statistically significant heterogeneity between trials

¹deaths during active study phase; ²deaths during longest follow-up available

Schlussfolgerungen

- Abwägung verschiedener Outcomes erforderlich (z. B. auch Tumorprogression, Thrombosen , QoL) ✓
- Indikationen zur Therapie mit Erythropoetin sind allein aufgrund des Ergebnisses der „Survival Analyse“ zu hinterfragen ✓
- Trotz schlechter Evidenz erst langsame Veränderung im Verordnungsverhalten ✓

Zur Diskussion: Nutzen der EbM

- Probleme bei der Beurteilung wegen unzureichender Daten aus frühen Publikationen ✓
=> Keine Zulassung / Indikationserweiterung auf Basis von „Surrogatparametern“??
- Gute Reviews können den „Entscheidungsdruck“ erhöhen ✓
=> Unabhängige Meta-Analysen IPD's aus RCT's als Bestandteil eines Reassessments in der Zulassung ??

Gefahren bei Forderung nach „best evidence“

- Je spezifischer die Therapie, desto kleiner die potentielle Studienpopulation ✓
 - => Bei wirksamen Neuentwicklungen sterben zu viele Patienten in der Kontrolle ??
 - => Innovationsstop durch aufwendige Studien ??

Cochrane Haematological Malignancies Group

Co-ordinating Editor

Andreas Engert, D

Editorial Base, D

Kathrin Bauer

Corinne Brilliant

Christine Herbst

Sabine Kluge

Ina Monsef

Nicole Skoetz

www.chmg.de

info@chmg.de

Editoren

Julia Bohlius, CH

Ben Djulbegovic, USA

Auro del Giglio, BR

Pia Raanani, IR

Sue Richards, UK

Guido Schwarzer, D

Lena Specht, DK

Keith Wheatley, UK

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung