

Ethan Basch und Daniel Grandt

## **„Wie haben sich Patienten bei dieser Behandlung gefühlt?“ Die Bedeutung der von Patienten berichteten Behandlungserfahrungen (Patient-Reported Outcomes) für das Verständnis der Patientenperspektive bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen**

PROs messen erkrankungsspezifische Aspekte der Lebensqualität.

Patient-Reported Outcomes (PROs) spiegeln die Erfahrungen von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung und ihrer Therapie wider: Sie berücksichtigen sowohl die durch die onkologische Erkrankung verursachten Symptome und erkrankungsbedingten körperlichen Beeinträchtigungen als auch die unerwünschten Wirkungen der Therapie und deren Konsequenzen für die Lebensqualität der Behandelten. PROs messen im Unterschied zu generischen Instrumenten erkrankungsspezifische Aspekte der Lebensqualität, denn die aus Sicht der Patienten relevanten Dimensionen der Lebensqualität unterscheiden sich erkrankungsspezifisch beispielsweise bei Prostata-, Bronchial- oder Mammakarzinom erheblich.

PROs werden über vom Patienten auszufüllende Fragebögen erfasst, welche in gedruckter oder elektronischer Form eingesetzt werden, oder können durch telefonische Befragung des Patienten erhoben werden. In der Onkologie entwickeln sich drei Schwerpunkte für den Einsatz von PROs: Bei der klinischen Prüfung zur Zulassung onkologischer Arzneimittel wird die Messung von PROs zunehmend von Zulassungsbehörden wie der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) gefordert. Dann gibt es ein wachsendes Interesse am Einsatz von PROs in klinischen Studien nach der Zulassung, insbesondere zur vergleichenden Betrachtung von Nutzen und Schaden alternativ einsetzbarer onkologischer Arzneimittel. Darüber

hinaus können PROs auch im Rahmen der Routinebehandlung von Tumorerkrankungen wichtige Informationen über Symptome des Patienten liefern, Therapieentscheidungen unterstützen und das Therapieergebnis verbessern.

PROs können Entscheidungen unterstützen und Therapieergebnisse verbessern.

## Patient-Reported Outcomes im Rahmen der Entwicklung onkologischer Arzneimittel

Bei zunehmender Überlebenszeit von Patienten mit Tumorerkrankungen stellt sich immer häufiger die Frage der Entscheidung zwischen verschiedenen onkologischen Arzneimitteln und damit die Notwendigkeit, die jeweiligen Effektivitäts-/Toxizitätsverhältnisse gegeneinander abzuwägen. Da viele neue Arzneimittel zur Behandlung onkologischer Erkrankungen nur geringe durchschnittliche Überlebensverlängerungen bewirken (oft nur um Wochen oder um wenige Monate), ist es für Patienten wichtig zu erfahren, wie sich andere Patienten mit gleicher Erkrankung während und nach der jeweiligen Therapie gefühlt haben.

Informationen über die vom Patienten erlebten Effekte einer Therapie stammen aber häufig aus Zulassungsstudien, die darauf angelegt sind, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie zu belegen, um die Zulassung zu unterstützen, nicht aber um Patientenerfahrungen nachvollziehbar zu erfassen. Informationen zur PROs sind daher häufig weder in den Publikationen der Studien noch in der Fachinformation zum Arzneimittel enthalten.

Um Patientenerfahrungen im Rahmen von Zulassungsstudien nachvollziehbar zu erfassen, hat die FDA vor Kurzem den Einsatz von PROs in Zulassungsstudien zur Erfassung von Krankheitssymptomen, körperlicher Beeinträchtigung und symptomatischen Nebenwirkungen der Therapie gefordert (Kluetz et al. 2016).

Es gibt Beispiele onkologischer Arzneimittel, für die PROs bereits im Rahmen von Zulassungsstudien gut untersucht wurden und eine wichtige Rolle bei der Zulassung gespielt haben, so etwa bei Ruxolitinib und Abirateron-Acetat. Diese Beispiele und die Erfahrungen bei Arzneimitteln außerhalb der Onkologie, bei denen ebenfalls PROs für den Zulassungsprozess wichtige Informationen beigesteuert haben, verdeutlichen sechs notwendige Schritte, um eine stärkere Patientenorientierung im Entwicklungs-

und Zulassungsprozess von Arzneimitteln zu erreichen. Diese sind erforderlich, damit pharmazeutische Hersteller und Zulassungsbehörden systematisch bei der Planung, Durchführung und Veröffentlichung von Studien die Patientenperspektive berücksichtigen.

## Notwendige Schritte zu einer patientenzentrierten Arzneimittel-Entwicklung

### 6 Schritte zu einer patientenzentrierten Arzneimittel-Entwicklung

- Das Identifizieren aus Patientenperspektive relevanter Endpunkte (Symptome, Körperfunktionen und Veränderungen durch die Erkrankungen oder durch die Therapie, die der Patient für bedeutsam hält) durch direktes Befragen von Patienten
- Die Diskussion und Planung der Messung und Bewertung patientenzentrierter Endpunkte in systematischen Gesprächen zwischen entwickelndem pharmazeutischem Unternehmen und Zulassungsbehörden
- Auswahl oder Entwicklung von Messmethoden für patientenrelevante Endpunkte mithilfe etablierter qualitativer und quantitativer Verfahren
- Berücksichtigung von PROs und weiteren patientenzentrierten Endpunkten im Protokoll von Zulassungsstudien. Spezifizierung des statistischen Analyseplans und von Strategien zur Minimierung von und Umgang mit fehlenden Daten
- Einbeziehung von Patienten mit der jeweiligen Erkrankung in die Entwicklung von PROs
- Einbeziehung der Messung von PROs in die Zulassungs- und Fachinformationen, um Patienten und Behandler bei den Entscheidungsprozessen zu unterstützen

### PROs liefern essenzielle Informationen zur Beurteilung von Arzneimitteln.

Um diese wichtigen Schritte als selbstverständlichen Bestandteil des Entwicklungs- und Zulassungsprozesses von onkologischen Arzneimitteln zu etablieren, muss ein fundamentales Umdenken bei pharmazeutischen Herstellern und Zulassungsbehörden erfolgen: Die Erfahrungen von Patienten bei der Behandlung mit einem Medikament müssen als essenzielle Informationen zum Arzneimittel angesehen werden, ohne die eine adäquate Risiko-/Nutzen-Bewertung nicht erfolgen kann (Basch 2013). PRO-Messungen können in jeder Phase der Entwicklung eines Arzneimittels als primäre, sekundäre oder explorative Endpunkte vorgesehen werden, um die Effekte der Behandlung mit dem Arzneimittel aus Sicht der Patienten zu erfassen. Das ist besonders notwendig, wenn

Arzneimittel keine Heilung, sondern nur Palliation bewirken können, da hier die Auswirkungen auf die Lebensqualität prioritäre Bedeutung haben (Basch und Dueck 2016).

Hingewiesen werden sollte in diesem Zusammenhang auch auf die internationale Zusammenarbeit zur Entwicklung von Standards für die statistische Analyse und das Berichten von PROs. Hier ist die Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data-Initiative (SISAQOL) führend (Bottomley et al. 2016).

Daten aus der Routineversorgung (Real-World-Data) werden heute zunehmend zur Beurteilung von Arzneimitteln verwendet. Auch hier ermöglicht die Messung von PROs wichtige Einblicke in den Wert der Therapie aus Patientensicht unter Bedingungen der Routineversorgung. Empfehlungen für das Design und die Implementierung der Messung von PROs für diesen Anwendungszweck sind ebenfalls entwickelt worden und verfügbar (Basch et al. 2012).

## PROs für das Berichten von Nebenwirkungen

Von Patienten berichtete symptomatische Nebenwirkungen der Therapie, wie etwa Übelkeit oder Schleimhautentzündung, ermöglichen einen Einblick in die Wirkungen eines Arzneimittels, den die vom Arzt erfassten und berichteten Nebenwirkungen nicht in gleicher Weise zulassen. In den hierzu vorliegenden Studien wurde eine schlechte Korrelation von den vom Arzt und vom Patienten berichteten Nebenwirkungen gefunden. Insbesondere die Schwere der Nebenwirkungen wurde von Arzt und Patient unterschiedlich beurteilt (Falchook et al. 2016). Fehlende Übereinstimmung zwischen Arzt und Patient fand sich auch bei der Einschätzung des Ausmaßes der funktionellen Beeinträchtigung (Lee et al. 2014).

Bemerkenswerterweise werden symptomatische Nebenwirkungen typischerweise vom Arzt dokumentiert und partiell berichtet und hängen damit von seiner Einschätzung der Beeinträchtigung des Patienten ab, anstatt diese von Patienten selbst beurteilen und berichten zu lassen (Basch 2010).

Ärzte beurteilen  
Nebenwirkungen oft  
anders als Patienten.

Um dies zu ändern, braucht man ein standardisiertes Vokabular von (Neben-)Wirkungen in Laiensprache. Für den anglo-amerikanischen Sprachraum hat das U.S. National Cancer Institute kürzlich eine Patientenversion der Common Terminology Criteria for Adverse Events, die sogenannte PRO-CTCAE herausgegeben, die frei verfügbar ist (<https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae>) und sowohl von FDA als auch von der EMA pharmazeutischen Herstellern zur Nutzung empfohlen wird.

## PROs in der Routineversorgung von Tumorpatienten

Auch außerhalb von klinischen Studien werden PROs zunehmend eingesetzt, um patientenrelevante Endpunkte während der Tumorthherapie zu messen, Symptome auch quantitativ zu erfassen und diese den behandelnden Ärzten und dem Pflegepersonal zu kommunizieren, da hierdurch das Behandlungsergebnis verbessert werden kann (Kotronoulas et al. 2014).

Zum Beispiel wurden in einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie Patienten, bei denen PROs erhoben und zur Therapiesteuerung eingesetzt wurden, seltener als Notfall im Krankenhaus behandelt (34 gegenüber 41 Prozent; Signifikanz = 0,02), seltener stationär aufgenommen (45 gegenüber 49 Prozent; Signifikanz = 0,08) und konnten länger protokollgerecht chemotherapeutisch behandelt werden (8,2 gegenüber 6,3 Monaten; Signifikanz = 0,002). Die Ein-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit PRO-gestützter Therapiesteuerung betrug 75 Prozent im Vergleich zu 69 Prozent Überleben bei Standardbehandlung (Signifikanz = 0,05). Diese Differenz bestand auch, wenn man das lebensqualitätsadjustierte Überleben betrachtete (8,7 gegenüber 8,0 Monaten; Signifikanz = 0,004) (Basch et al. 2016).

## Schlussfolgerungen

Vom Patienten berichtete Effekte – Patient-Reported Outcomes – liefern einzigartige Informationen über Symptome des Patienten unter Therapie und die Auswirkungen der Behandlung auf das Befinden des Patienten und die für ihn wichtigen Dimensionen der Lebensqualität. Diese Informationen sind unverzichtbar für die Arzneimittelentwicklung, um die Wirkungen des Arzneimittels aus Patientensicht zu verstehen. Nach der Zulassung ermöglichen PROs die Beurteilung des Nutzens und des Schadens aus Patientensicht

PROs unverzichtbar für die  
Arzneimittelentwicklung

unter Bedingungen der Routineversorgung und unterstützen die vergleichende Beurteilung von Arzneimitteln und therapeutischen Entscheidungen. Auch im Rahmen der Routineversorgung sollten PROs eingesetzt werden, um die Therapiesteuerung zu optimieren. Dass neue Technologien das Erheben von PROs vereinfachen werden und die damit verbundenen Kosten senken, wird die Verbreitung des Einsatzes von PROs weiter unterstützen.

## Literatur

- Basch, E. (2010): The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 362. S. 865–869.
- Basch, E. (2013): Toward patient-centered drug development in oncology. *N Engl J Med* 369. S. 397–400.
- Basch, E., Abernethy, A. P., Mullins, C. D., Reeve, B. B., Smith, M. L., Coons, S. J., Sloan, J., Wenzel, K., Chauhan, C., Eppard, W., Frank, E. S., Lipscomb, J., Raymond, S. A., Spencer, M., Tunis, S. (2012): Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 30. S. 4249–4255.
- Basch, E., Deal, A. M., Kris, M. G., Scher, H. I., Hudis, C. A., Sabbatini, P., Rogak, L., Bennett, A. V., Dueck, A. C., Atkinson, T. M., Chou, J. F., Dulko, D., Sit, L., Barz, A., Novotny, P., Fruscione, M., Sloan, J. A., Schrag, D. (2016): Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 34. S. 557–565.
- Basch, E., Dueck, A. C. (2016): Patient-reported outcome measurement in drug discovery: a tool to improve accuracy and completeness of efficacy and safety data. *Expert Opin Drug Discov* 11. S. 753–758.
- Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., Basch, E., Bonnetain, F., Calvert, M., Campbell, A., Cleeland, C., Cocks, K., Collette, L., Dueck, A. C., Devlin, N., Flechtner, H. H., Gotay, C., Greimel, E., Griebisch, I., Groenvold, M., Hamel, J. F., King, M., Kluetz, P. G., Koller, M., Malone, D. C., Martinelli, F., Mitchell, S. A., Moïnpour, C. M., Musoro, J., O'Connor, D., Oliver, K., Piau-Louis, E., Piccart, M., Pimentel, F. L., Quinten, C., Reijneveld, J. C., Schurmann, C., Smith, A. W., Soltys, K. M., Taphoorn, M. J., Velikova, G., Coens, C., Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported, O., Quality of Life Endpoints Data, C.

- (2016): Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol* 17. e510–e514.
- Falchook, A. D., Green, R., Knowles, M. E., Amdur, R. J., Mendenhall, W., Hayes, D. N., Grilley-Olson, J. E., Weiss, J., Reeve, B. B., Mitchell, S. A., Basch, E. M., Chera, B. S. (2016): Comparison of Patient- and Practitioner-Reported Toxic Effects Associated With Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 142. S. 517–523.
- Kluetz, P. G., Slagle, A., Papadopoulos, E. J., Johnson, L. L., Donoghue, M., Kwitkowski, V. E., Chen, W. H., Sridhara, R., Farrell, A. T., Keegan, P., Kim, G., Pazdur, R. (2016): Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. *Clin Cancer Res* 22. S. 1553–1558.
- Kotronoulas, G., Kearney, N., Maguire, R., Harrow, A., Di Domenico, D., Croy, S., Macgillivray, S. (2014): What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol* 32. S. 1480–1501.
- Lee, C. F., Ng, R., Luo, N., Cheung, Y. B. (2014): Patient-reported outcomes are associated with patient-oncologist agreement of performance status in a multi-ethnic Asian population. *Support Care Cancer* 22. S. 3201–3208.

