

IQWiG-Berichte – Nr. 212

Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung

Arbeitspapier

Auftrag: GA12-01
Version: 1.1
Stand: 15.04.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung

Auftraggeber:

Bearbeitung im Rahmen des Generalauftrags

Datum des Auftrags:

12.04.2012

Interne Auftragsnummer:

GA12-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter maßgeblicher Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Jan Gärtner, Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
- Ansgar Gerhardus, Institut für Public Health und Pflegeforschung (Abteilung 1 Versorgungsforschung), Universität Bremen
- Norbert Schmacke, Institut für Public Health und Pflegeforschung (Abteilung 1 Versorgungsforschung), Universität Bremen
- Steffen Simon, Zentrum für Palliativmedizin Universitätsklinikum Köln
- Raymond Voltz, Zentrum für Palliativmedizin Universitätsklinikum Köln
- Vera Weingärtner, Zentrum für Palliativmedizin Universitätsklinikum Köln

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Stefan Lange
- Elke Hausner

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	x
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projektes	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.2 Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	6
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	6
4.3 Datenextraktion	7
4.4 Informationssynthese und -analyse	8
4.4.1 Allgemein	8
4.4.2 Teilzielspezifische Analyse	8
5 Ergebnisse	11
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche	11
5.1.2 Resultierender Studienpool	11
5.2 Charakteristika der extrahierten Studien	13
5.2.1 Finanzierung, Patientencharakteristika und Interventionen	13
5.2.1.1 Studien an Patienten mit einem Glioblastom (inklusive AA)	14
5.2.1.2 Studien an Patienten mit einem Lungenkrebs.....	15
5.2.1.3 Studien an Patienten mit einem malignen Melanom	17
5.2.1.4 Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom.....	18
5.2.1.5 Zusammenfassung und Vergleich der Charakteristika zwischen den Krankheitsbildern	20
5.3 Ergebnisse der Teilziele	22
5.3.1 Teilziel 1: Einleitende Beschreibung der Krankheitsphase der untersuchten Patienten	22

5.3.1.1	Zusammenfassung	24
5.3.2	Teilziel 2: Nennung des übergeordneten Therapieziels	25
5.3.2.1	Zusammenfassung	28
5.3.3	Teilziel 3: Studienendpunkte und Konsistenz mit den benannten Therapiezielen	29
5.3.3.1	Studienendpunkte	29
5.3.3.1.1	Primäre Endpunkte des Studienkollektivs	29
5.3.3.1.2	Überlebenszeit und PRO: patientenrelevante Endpunkte	31
5.3.3.2	Konsistenz von benannten Therapiezielen und Studienendpunkten	33
5.3.3.3	Zusammenfassung	34
5.3.4	Teilziel 4: Terminologie	35
5.3.4.1	Curative und verwandte Begriffe.....	36
5.3.4.2	Palliative care, palliative therapy / treatment und palliation	38
5.3.4.3	Best supportive care (BSC)	41
5.3.4.4	Supportive care, supportive therapy / treatment	43
5.3.4.5	Salvage therapy	45
5.3.4.6	Disease- / tumo(u)r- / cancer control	46
5.3.4.7	Sonstige Begriffe	46
5.3.4.8	Zusammenfassung	47
5.3.5	Teilziel 5: kritische Reflexion des Nutzen-Schaden-Profiles im Diskussionsabschnitt	48
5.3.5.1	Beispiele von Aussagen zur Bedeutung der Schäden für den Patienten	49
5.3.5.2	Beispiele von Fällen, bei denen die Autorenaussagen inhaltlich nicht nachvollziehbar waren	51
5.3.5.3	Zusammenfassung	61
6	Diskussion.....	62
6.1	Hintergrund des Projektes	62
6.2	Thematisierung des baldigen Lebensendes der untersuchten Patienten	62
6.3	Thematisierung und Messung der Therapieziele Lebensverlängerung, Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität und Symptomkontrolle.....	62
6.4	Terminologie: „kurativ“, „palliativ“ und verwandte Begriffe	66
6.5	Reflexion des Patientennutzens.....	70
6.6	Limitationen	71
6.6.1	Sensitivität – Repräsentativität	71
6.6.2	Subjektivität.....	71
7	Zusammenfassung und Fazit	73
8	Liste der relevanten Studien	74
8.1	Krankheitsbild Glioblastom.....	74

8.2	Krankheitsbild Lungenkrebs	77
8.3	Krankheitsbild malignes Melanom	85
8.4	Krankheitsbild Pankreaskarzinom	89
9	Literatur	95
	Anhang A – Suchstrategien	112
	Anhang B – Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche und des Screenings	114
	B.1 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA).....	114
	B.2 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Lungenkrebs.....	115
	B.3 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild malignes Melanom.....	116
	B.4 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Pankreaskarzinom.....	117
	Anhang C – Studiencharakteristika	118
	C.1 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)	118
	C.2 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Lungenkrebs	126
	C.3 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild malignes Melanom	135
	C.4 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Pankreaskarzinom.....	143
	Anhang D – Liste gescreenter Begriffe.....	155
	Anhang E – Gegenüberstellung der Therapieziele, Studienziele und primären Endpunkte der Studien, die ein patientenrelevantes Therapieziel benannten	156
	Anhang F – Extraktionen zur Beschreibung von Therapiezielen und Fragestellung der Studie (Studienziele) aus Publikationen, in denen kein patientenrelevantes übergeordnetes Therapieziel benannt wurde	172

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Resultierender Studienpool je Krankheitsbild	12
Tabelle 3: Vergleich der Funktionsstatus-Einteilungen des Karnofsky Index und der ECOG/WHO-Skalen	13
Tabelle 4: Anzahl der Publikationen mit klaren, unklaren oder fehlenden einleitenden Beschreibungen der Krankheitsphase	22
Tabelle 5: Beispiele zur einleitenden Beschreibung der Krankheitsphase	23
Tabelle 6: Anzahl der Publikationen, in denen ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel der Intervention benannt bzw. nicht benannt wurde	26
Tabelle 7: Übersicht über die primären Endpunkte des Studienkollektivs	30
Tabelle 8: Erhebung von PRO und eingesetzte Instrumente.....	32
Tabelle 9: Vorkommen und Definition der Zielbegriffe in den untersuchten Publikationen ..	35
Tabelle 10: Übersicht über die Bewertung der Autorenaussagen	48
Tabelle 11: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (Glioblastom)	52
Tabelle 12: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur teilweise nachvollziehbar waren (Lungenkrebs).....	54
Tabelle 13: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (malignes Melanom)	56
Tabelle 14: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur zum Teil nachvollziehbar waren (Pankreaskarzinom)	59
Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) ..	118
Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs	126
Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom.....	135
Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom.....	143
Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde	156
Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2	172

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Median der berichteten medianen Überlebenszeiten je Studienarm nach Krankheitsbildern	21
Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)	114
Abbildung 3: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Lungenkrebs.....	115
Abbildung 4: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild malignes Melanom.....	116
Abbildung 5: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Pankreaskarzinom.....	117

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	anaplastisches Astrozytom
UE	unerwünschtes Ereignis (adverse event)
BSC	best supportive care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	complete remission (komplette Remission)
CRT	Chemo-Radio-Therapie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESPAC	European Study Group for Pancreatic Cancer
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
FACT-Br	Functional Assessment of Cancer Therapy - Brain
FACT-L	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung
FACT-LCS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung Symptom Index
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary cancer (liver, bile duct and pancreas)
GB(M)	Glioblastom (multiforme)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gy	Gray
HLA	humanes Leukozytenantigen
IG	Interventionsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Kontrollgruppe
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
LAPC	Locally Advanced Pancreatic Cancer
LC (LK)	Lung Cancer (Lungenkrebs)
LQ	Lebensqualität
LCSS	Lung Cancer Symptom Scale
LV	Lebensverlängerung
MGMT	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MM	malignes Melanom
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI / MRT	Magnetic Resonance Imaging (Magnetresonanztomografie)
NSCLC	non-small cell lung cancer (nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom)

Abkürzung	Bedeutung
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
pEP	primärer Endpunkt
PK	Pankreaskarzinom
PFS	progressionsfreies Überleben
PR	partial remission (partielle Remission)
PRO	patient reported outcome (Patienten-berichtete Endpunkte)
QoL	Quality of Life
QLI	Spitzer Quality of Life Index
QLQ C-30	Quality of Life Questionnaire Cancer-30
QLQ-BN20	Quality of Life Questionnaire Brain 20
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
QLQ-PAN26	Quality of Life Questionnaire Pancreatic Cancer 26
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (serious adverse event)
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
TMZ	Temozolomide
TNM classification	Tumor- / Nod[ul]us- / Metastase-Klassifikation
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem

Kurzfassung

Einleitung

Ärztliche Beratungsgespräche über den Nutzen-Schaden-Aspekt möglicher Therapieoptionen beziehen sich oft auf Forschungsergebnisse klinischer Studien (insbesondere randomisierte, kontrollierte Studien [RCT]). Sie sind daher eine wesentliche Basis der offenen Arzt-Patienten-Kommunikation im Rahmen einer patientenorientierten, partizipativen Entscheidungsfindung. Dies gilt insbesondere für die Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren, fortgeschrittenen und zum Tode führenden Erkrankung. Die meisten fortgeschrittenen, vor allem metastasierten Krebserkrankungen können als paradigmatisch für eine solche Situation betrachtet und herangezogen werden.

Fragestellung

Ziel des hier berichteten Projektes war es, anhand von Publikationen von RCT an Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu untersuchen, ob Aspekte des Lebensendes, die entsprechende Terminologie und die Relevanz der Palliativversorgung dieser Patienten in diesen Publikationen berücksichtigt werden.

Konkret sollte anhand der Publikationen von Therapiestudien untersucht werden, ob

- die Krankheitsphase (fortschreitende, zum Tode führende Erkrankung) richtig benannt wird (Teilziel 1),
- das übergeordnete patientenrelevante Therapieziel (Lebensverlängerung, Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität oder Symptomkontrolle) konkret benannt wird (das übergeordnete Therapieziel meint nicht die Studienendpunkte, sondern beschreibt das klinisch von der Intervention intendierte bzw. erhoffte Ziel für den Patienten, Teilziel 2),
- patientenrelevante Endpunkte (Endpunkte zum Gesamtüberleben und / oder patientenberichtete Endpunkte [PRO]) unter besonderer Berücksichtigung der im Teilziel 2 identifizierten, übergeordneten Therapieziele erhoben werden (Teilziel 3),
- Begriffe wie Kuration, Palliation, Palliativmedizin / Palliative Care, best supportive care, supportive Therapie und palliative Therapie benutzt und wie diese definiert werden (Teilziel 4),
- eine kritische Reflexion des Nutzen-Schaden-Profiles erfolgt (Teilziel 5).

Methoden

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit betrachtet Publikationen von RCT, welche den Einsatz krankheitsmodifizierender Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, chirurgische oder zielgerichtete Krebstherapieansätze) bei erwachsenen Patienten untersuchten. Es sollten Studien eingeschlossen werden, die Therapien bei Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von (in der Regel) maximal 24 Monaten untersuchten. Um Studien

an Erkrankungen zu erfassen, die sich bezüglich der Primärtherapien (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie oder (neuro-)chirurgischer Resektion) unterscheiden, wurden exemplarisch 4 verschiedene Tumorentitäten eingeschlossen. Hierzu zählten Studien zu den Krankheitsbildern Glioblastom (inklusive anaplastische Astrozytome [AA]), Lungenkrebs (Stadium \geq IIIb), malignes Melanom (Stadium IV) oder Pankreaskarzinom. Für die hier untersuchte Patientengruppe ist eine mediane Überlebenszeit von (in der Regel) maximal 24 Monaten zu erwarten. Es wurden ausschließlich englischsprachige Primärpublikationen von RCT für die Analyse in Betracht gezogen, die in einer Auswahl hochrangiger Zeitschriften publiziert wurden, welche sich aus einer Vorabrecherche ergeben hatte. Die systematische Literaturrecherche erfolgte am 14.11.2012 in MEDLINE (Ovid) für den Publikationszeitraum 2003 bis 2012 (Glioblastom, malignes Melanom, Pankreaskarzinom) bzw. 2010 bis 2012 (Lungenkrebs). Informationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander im Rahmen eines Titel- und Abstractscreenings auf ihre Relevanz gemäß den Einschlusskriterien bewertet. Ging die Relevanz nicht eindeutig aus Titel und ggf. Abstract hervor, wurde von den Reviewern der Volltext für die Bewertung herangezogen. Sofern Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Aus allen relevanten Publikationen wurden zu jedem Krankheitsbild die 25 aktuellsten (nach Publikationsdatum) in die Analyse eingeschlossen, woraus sich die unterschiedlichen Suchzeiträume erklären. Die verfügbaren Informationen, entsprechend den 5 Teilzielen, wurden aus den Volltexten dieser 100 Publikationen gewonnen, in Extraktionstabellen übertragen und von 2 Reviewern überprüft.

Ergebnisse

Teilziel 1

Insgesamt verfügten 71 der 100 Publikationen in der Einleitung über eindeutige Angaben zur fortgeschrittenen Krankheitsphase der untersuchten Patienten. In Publikationen von Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde die Krankheitsphase am häufigsten klar ($n = 21$ von 25) beschrieben, während bei den Studien an Lungenkrebspatienten am häufigsten ($n = 8$ von 25) gar keine Angaben hierzu gemacht wurden.

Teilziel 2

In 38 Publikationen wurde einleitend die Lebensverlängerung, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle als übergeordnetes Therapieziel der Prüfintervention genannt. Die Anzahl der Publikationen, in denen ein solches Therapieziel benannt wurde, unterschied sich deutlich zwischen den 4 Krankheitsbildern: von 13 Studien an Pankreaskarzinompatienten bis zu lediglich 3 Studien an Patienten mit einem malignen Melanom. Die Lebensverlängerung allein war mit insgesamt 30 Fällen das einheitlich am häufigsten genannte patientenrelevante Therapieziel. In 6 Studien wurden sowohl die Lebensverlängerung als auch die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität bzw. die Symptomkontrolle der Patienten als übergeordnete Therapieziele genannt. Ausschließlich die Verbesserung der Lebensqualität sowie allein die Symptomkontrolle wurden in 2 Publikationen als übergeordnetes Therapieziel identifiziert.

Teilziel 3

Endpunkte zum Gesamtüberleben und Surrogatparameter (einschließlich kombinierter Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben) waren die am häufigsten erhobenen, primären Studienendpunkte (53 und 45 Publikationen). In jeweils 3 Publikationen wurden sicherheits- bzw. studienspezifische Endpunkte als primäre Studienendpunkte verwendet. Ein PRO wurde in keiner Studie als primärer Endpunkt eingesetzt. 6 Studien definierten mehr als einen primären Endpunkt und eine Studie explizit keinen. Deshalb weicht die Anzahl der primären Endpunkte von der Anzahl an eingeschlossenen Studien ab.

Insgesamt wurde das Gesamtüberleben in 98 der 100 Publikationen als einer der definierten Studienendpunkte betrachtet. Ausnahmen waren je eine Studie an Patienten mit Glioblastom und malignem Melanom.

PRO wurden insgesamt in 36 Publikationen als sekundäre oder tertiäre Studienendpunkte im Methodenteil genannt. Von diesen wurden in 32 (84,2 %) Fällen die verwendeten Instrumente angegeben und in 31 (86 %) zugleich auch die entsprechenden Ergebnisse in der Primärpublikation berichtet. Die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität wurde explizit in 21 dieser 31 Studien am häufigsten als erhobener patientenberichteter Endpunkt erwähnt.

Die Konsistenz der benannten Therapieziele gemäß Teilziel 2 und den erhobenen Studienendpunkten insgesamt war weitgehend gegeben. In allen 30 Publikationen, in denen einleitend die Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel gemäß Teilziel 2 identifiziert wurde, war auch ein Endpunkt zum Gesamtüberleben definiert, davon in 27 Fällen als primärer Endpunkt. In allen Publikationen, in denen einleitend die Verbesserung / der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle neben der Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel genannt wurden, wurde die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität bzw. (andere) PRO auch als sekundärer Studienendpunkt neben einem primären Endpunkt zum Gesamtüberleben erhoben.

Teilziel 4

Die untersuchten Begriffe wurden unterschiedlich häufig benutzt. *Palliative care* wurde nur dreimal genannt und ebenso wie die verwandten Ausdrücke *palliation* und *palliative therapy* nicht definiert. Ähnlich verhielt es sich mit dem Begriff *curative* sowie verwandten Begriffen, die selten und uneinheitlich definiert wurden. Die Ausdrücke *end-of-life* bzw. *terminal* bzw. *advance care* kamen gar nicht vor. Vergleichsweise oft wurde von *best supportive care* gesprochen. Dieser Begriff wurde häufig auf medikamentöse Interventionen reduziert. Etablierte Mindeststandards (z. B. regelmäßiges Symptomassessment) wurden selten berücksichtigt.

Nicht klar war insbesondere die Bedeutung des Begriffs der Salvage-Therapie. Aus dem Kontext der Publikationen ließ sich meist eindeutig ableiten, dass es sich hier um krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen (überwiegend Chemotherapien) handelte. Zielgruppe dieser Therapien waren Patienten, die sich in einem sehr weit fortgeschrittenen

Stadium der Erkrankung befanden, meist mit einem Rezidiv und bei denen außerhalb des Studiensettings keine weitere (Chemo-)Therapie indiziert war. Unklar blieb jedoch das intendierte Therapieziel. Einige Autoren äußerten explizit den ungewissen Nutzen bezogen auf die Verlängerung der Lebenserwartung der Patienten trotz nachweislicher Toxizität. Dies steht in gewissem Gegensatz zur Wortbedeutung (*salvage* = Rettung, Bergung).

Teilziel 5

In 88 der 100 Publikationen wurden im Rahmen der Diskussion sowohl die Nutzen- als auch die Schadenseite der untersuchten Interventionen reflektiert. In 22 Publikationen wurde die Bedeutung von Nebenwirkungen der Interventionen für die Patienten angemessen reflektiert. In 53 Publikationen dagegen wurde das Nebenwirkungsprofil durch bestimmte Formulierungen verharmlosend dargestellt.

Ein Fazit wurde in allen 100 Publikationen getroffen. Bei 34 Studien leiteten die Autoren eine Über- und bei 39 Studien eine Unterlegenheit der Prüfintervention ab. Dreimal wurden die Prüf- und Kontrollinterventionen von den Autoren als gleichwertig bewertet, während in 24 Publikationen weitere Untersuchungen empfohlen wurden. In 48 der 100 Publikationen waren die Aussagen der Autoren zum Nutzen-Schaden-Profil und / oder das Fazit auf Basis der berichteten Informationen nachvollziehbar. In 28 Publikationen war die Nachvollziehbarkeit hingegen nicht und in 17 nur teilweise gegeben. Für 7 Studien konnten aufgrund fehlender oder intransparenter Daten die Autorenaussagen nicht bewertet werden.

Zusammenfassung und Fazit

Das übergeordnete Ziel des vorliegenden Projektes, die Klärung der Begriffe aus dem Kontext Kuration und Palliation, war aufgrund der uneinheitlichen Verwendung und seltenen Definition in den untersuchten Publikationen nicht vollständig möglich.

In jeweils etwa der Hälfte der Studien stellten das Gesamtüberleben und Surrogatparameter, hauptsächlich das progressionsfreie Überleben, den primären Endpunkt dar, in keinem Fall waren dies patientenberichtete Endpunkte. Über Ergebnisse zur Symptomatik und vor allem der Lebensqualität wurde davon unberührt lediglich in 31 % berichtet.

Während immerhin 71 % der eingeschlossenen Studien in den Publikationen einleitend zutreffende Angaben zur Krankheitsphase der Patienten machten, wurde ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in nur noch etwa 40 % benannt. Dieses wurde dann weit überwiegend in der Lebensverlängerung gesehen, entsprechend selten in der Verbesserung patientenberichteter Endpunkte (insbesondere der Lebensqualität). Bei den Studien, die ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in den Publikationen benannten, ergab sich eine gute Konkordanz zu den jeweils erhobenen (primären) Endpunkten. Umgekehrt wurde bei den verbleibenden Studien in den meisten Fällen ein Surrogatparameter wie das „progressionsfreie Überleben“ oder Maße des „Tumorsprechens“ bzw. der „Tumorkontrolle“ in den Vordergrund gestellt.

In den meisten Publikationen erfolgte im Rahmen der Diskussion eine Nutzen-Schaden-Abwägung, und in allen Publikationen fanden sich Empfehlungen zur Bewertung der Prüfintervention. Die entsprechenden Einschätzungen waren allerdings nur in etwa der Hälfte der Fälle anhand der veröffentlichten Daten primär nachvollziehbar.

Aus den Ergebnissen wird folgendes Fazit gezogen:

Zentrale Begrifflichkeiten aus dem Bereich Kuration und Palliation (z. B. kurativ, supportive und palliative Therapie) bedürfen einer terminologischen Klärung und Schärfung zwischen den unterschiedlichen Fachdisziplinen. Die übergeordneten Therapieziele der in den Studien untersuchten Interventionen sollten bei der Entwicklung des Studienprotokolls und in der späteren Publikation klar benannt werden, um die Relevanz der untersuchten Studienendpunkte vor diesem Therapieziel reflektieren zu können. Darüber hinaus sind die regelhafte Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in Bezug auf Symptome und Lebensqualität sowie die Berichterstattung über die entsprechenden Ergebnisse bereits in den Primärpublikationen wünschenswert, da diese für die Nutzen-Schaden-Abwägung von großer Bedeutung sein können. Es sollte weiterhin kritisch geprüft werden, ob die in Publikationen und Konzepten teilweise verwendeten Begrifflichkeiten wie „Tumorkontrolle“ oder „Salvage“-Therapie, aber auch „progressionsfreies Überleben“ realistisch nicht erreichbare Therapieziele suggerieren.

Schlagwörter: Palliativversorgung, Glioblastom, Lungentumoren, Melanom, Pankreastumoren, Randomisierte kontrollierte Studien – Forschung

Keywords: Palliative Care, Glioblastoma, Lung Neoplasms, Melanoma, Pancreatic Neoplasms, Randomized Controlled Trials as Topic

1 Hintergrund

Bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Erkrankungen bestehen in der täglichen klinischen, aber auch wissenschaftlichen Einschätzung häufig große Unsicherheiten, Missverständnisse und Fehleinschätzungen bezüglich Nutzen und Schaden der verfügbaren Therapieoptionen [1,2]. Insbesondere bei metastasierten Krebserkrankungen, die häufig als Paradigma für fortgeschrittene und zum Tode führende Erkrankungen untersucht werden, betrifft dies die Beratung der Patienten bzgl. des Nutzens und Schadens krankheitsmodifizierender Therapien (z. B. klassische Chemotherapie, Bestrahlung, monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitoren). Die Hauptgründe dafür liegen a) in terminologischen Missverständnissen im Kontext von palliativer Versorgung („Palliation“) und der Indikation für krankheitsmodifizierende Maßnahmen, die eine Lebensverlängerung erreichen sollen (vs. „Kuration“) [1,2], und b) in der daraus folgenden fehlerhaften, vagen oder gar ausbleibenden Benennung der angestrebten Therapieziele [3,4].

Epidemiologie, Verlauf der Erkrankung und individuelle Krankheitslast

Immer noch sterben über 200 000 der in Deutschland an Krebs erkrankten Menschen an ihrer Tumorerkrankung [5]. Bei den meisten rezidivierenden oder metastasierten soliden Tumoren, deren Tumorgewebe nicht im Gesunden (sogenannte R0-Resektion) reseziert werden kann, liegt das mediane Überleben unter 2 Jahren [5]. Ausnahmen, wie zum Beispiel das Prostatakarzinom, Mammakarzinom und das metastasierte Kolonkarzinom [5], sollen in diesem Projekt nicht untersucht werden.

Die meisten dieser Patienten leiden oft schon früh im Verlauf der Erkrankung unter Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Dazu gehören belastende körperliche Symptome (z. B. Schmerz oder Luftnot) [6], psychosoziale und spirituelle Belastungen (z. B. Angst, Depression, familiäre Konfliktsituationen oder existenzielles Leid) [7,8], Einschränkungen der Autonomie durch die eingeschränkte selbstbestimmte Fortbewegung sowie die zunehmende Abhängigkeit von medizinisch-pflegerischer Unterstützung [9].

Klinischer Status quo, aktuelle Richtlinien und Problemfelder

In den letzten Jahrzehnten hat sich das wissenschaftliche, klinische und öffentliche Interesse [10,11] bei der Behandlung dieser Erkrankungen sehr auf die Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten fokussiert [12,13]. Mittlerweile wird allerdings auch die Relevanz von Fragen der Lebensqualität (engl.: *Health related Quality of Life*) [14,15], des Leids (engl.: *suffering*), der Patientenbelastung (engl.: *distress*) [16], der Patientenautonomie (engl.: *autonomy*) [17] und der Würde (engl.: *dignity*) diskutiert.

Inzwischen fordern die WHO und führende Fachgesellschaften, dass bei der Behandlung dieser Patienten, zusätzlich zu allen Maßnahmen zur Lebensverlängerung (meist durch krankheitsmodifizierende Therapien, s. o.), auch eine optimale Palliativversorgung (engl.: *Palliative Care*) in das Behandlungskonzept integriert werden muss [11,15,18-20]. Beispielhaft konnte für die Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (engl.:

non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit 151 Patienten gezeigt werden, dass Patienten von der Behandlung durch ein spezialisiertes Palliativversorgungs-Team ganz wesentlich, und zwar nicht nur in Bezug auf die Lebensqualität, sondern sogar auch in Bezug auf die Lebenserwartung, profitieren [21].

Obwohl zum Beispiel in Deutschland und den USA erste Zentren Projekte zur Umsetzung der frühen Integration der Palliativversorgung in die klinische Routine der Krebstherapie etablieren konnten [22-24], bleibt die frühzeitige Integration insgesamt eher die Ausnahme [25,26]. Neben bekannten emotionalen, logistischen und finanziellen Barrieren für die frühzeitige Integration von Palliativversorgung in die Behandlung der Patienten [27-32] besteht für den praktischen klinischen, aber auch wissenschaftlichen Bereich die dringende grundsätzliche Notwendigkeit, terminologische Verwirrungen zu vermeiden [4]. Zum jetzigen Zeitpunkt werden daher die realistisch erreichbaren Therapieziele krankheitsmodifizierender Maßnahmen und das Potenzial der Palliativversorgung sowohl im Gespräch mit den Patienten als auch im interdisziplinären Dialog häufig missverständlich kommuniziert. Dies führt häufig bei Patienten und ihren Ärzten zu einer deutlichen Überbewertung des Nutzens krankheitsmodifizierender Maßnahmen [33-36]. Ein Beispiel dafür ist die Bezeichnung krankheitsmodifizierender (z. B. Chemo-)Therapien bei Palliativpatienten als „kurative Therapie“ [1].

2 Ziele der Untersuchung

Ärztliche Beratungsgespräche über die Sinnhaftigkeit weiterer Therapieoptionen beziehen sich oft auf Forschungsergebnisse klinischer Studien. Sie sind daher eine wesentliche Basis der offenen Arzt-Patienten-Kommunikation im Rahmen einer patientenorientierten, partizipativen Therapiezielfindung und damit 2 der 3 von der ASCO formulierten „key tenets“ der Palliativversorgung (offene und ehrliche Kommunikation) [15]. Ziel des hier berichteten Projektes war es, anhand von Publikationen von RCT an Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu untersuchen, ob Aspekte des Lebensendes, die entsprechende Terminologie und die Relevanz der Palliativversorgung dieser Patienten in diesen Publikationen berücksichtigt werden.

Konkret sollte anhand der Publikationen von Therapiestudien untersucht werden, ob

- die Krankheitsphase (Heilbarkeit oder fortschreitende, zum Tode führende Erkrankung) richtig benannt wird (Teilziel 1),
- das übergeordnete patientenrelevante Therapieziel (Lebensverlängerung, Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität oder Symptomkontrolle) konkret benannt wird (das übergeordnete Therapieziel meint nicht die Studienendpunkte, sondern beschreibt das klinisch von der Intervention intendierte bzw. erhoffte Ziel für den Patienten, Teilziel 2),
- patientenrelevante Endpunkte (Endpunkte zum Gesamtüberleben und / oder patientenberichtete Endpunkte [(PRO)) unter besonderer Berücksichtigung der im Teilziel 2 identifizierten, übergeordneten Therapieziele erhoben werden (Teilziel 3),
- Begriffe wie Kuration, Palliation, Palliativmedizin / Palliative Care, best supportive care, supportive Therapie und palliative Therapie benutzt und wie diese definiert werden (Teilziel 4),
- eine kritische Reflexion des Nutzen-Schaden-Profiles erfolgt (Teilziel 5).

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projektes

Nach der Erstellung einer Projektskizze, die das methodische Vorgehen zur Erstellung des Arbeitspapiers beschreibt, wurde mit der Bearbeitung begonnen. Avisierter Bearbeitungsbeginn war der 15.11.2012, das Projekt sollte nach 12 Monaten abgeschlossen sein.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Projektskizze

In der Projektskizze war ursprünglich nur vorgesehen, dass die Datenextraktion im ersten Schritt von einer Person durchgeführt werden und ein zweites Mitglied der Arbeitsgruppe daraufhin jedes Item überprüfen sollte. Um ein gemeinsames Verständnis für die Extraktion zu entwickeln, wurde das Vorgehen dahin gehend ergänzt, dass zu Beginn der Extraktionsphase für 5 Studien alle Items durch beide Reviewer unabhängig voneinander extrahiert und die Ergebnisse danach verglichen wurden, um potenzielle Missverständnisse bzgl. Methodik und Inhalt auszuschließen.

In der Projektskizze waren Subgruppen-Analysen vorgesehen für Studien an Patienten mit besonders weit fortgeschrittenen Erkrankungen und limitierten Therapieoptionen. Hierfür sollten als Kriterien ein besonders ungünstiger Allgemeinzustand, eine besonders ungünstige Prognose in der Kontrollgruppe, der Verzicht auf die Gabe einer krankheitsmodifizierenden Therapie in der Kontrollgruppe bzw. die Ausschöpfung anderer Therapieoptionen herangezogen werden. Im Projektverlauf stellte sich heraus, dass solche Analysen u. a. wegen zu kleiner Gruppenbildung keine tragfähigen Ergebnisse liefern. Deshalb wurde auf eine diesbezügliche Darstellung im vorliegenden Arbeitspapier verzichtet.

Im Vergleich zur Projektskizze ergaben sich ansonsten lediglich redaktionelle Änderungen, vor allem aber Präzisierungen und Konkretisierungen im Hinblick auf den Abschnitt 4.4 (Informationssynthese und -analyse) und dabei die teilzielspezifischen Arbeitsschritte und Analysen.

Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0

Nach Versand an den Auftraggeber wurden redaktionelle Änderungen in der Kurzfassung, in den Abschnitten 3.2, 5.3.2.1, 5.3.3 und 6.3 sowie in Kapitel 7 vorgenommen.

Die Änderungen sind nicht fazitrelevant.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Definition der Krankheitsbilder und Einschlusskriterien

In dieser Untersuchung wurden nur Studien an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen, sogenannten „soliden“ Tumoren berücksichtigt. Das erwartete mediane Überleben der Kontrollgruppe sollte 24 Monaten nicht überschreiten. Dies geschah aus Gründen der Vergleichbarkeit, da diese Erkrankungen zum Beispiel im Vergleich zu Hämatoblastosen (Leukämien) und Lymphomen einen weniger variablen Krankheitsverlauf aufweisen [37,38]. Des Weiteren entspricht der Zeitkorridor von 24 Monaten der Definition von „End-of-life Care“ des NICE (www.guidance.nice.org [39]). Exemplarisch wurden Studien an Patienten mit Lungenkrebs, einem malignen Melanom, Pankreaskarzinom und Glioblastom (inklusive anaplastischer Astrozytome [AA]) eingeschlossen. Bei Patienten mit Lungenkrebs erfolgte eine Einschränkung auf solche in einem Stadium \geq IIIb, bei Patienten mit einem malignen Melanom auf das Stadium IV. Diese 4 Tumorentitäten sind paradigmatisch für solide Tumore in einem fortgeschrittenen Tumorstadium mit einem vergleichsweise vorhersagbaren Krankheitsprozess, der sich im Median auf einen Verlauf von unter 24 Monaten limitiert.

Es wurden nur RCT berücksichtigt, die den Effekt krankheitsmodifizierender Maßnahmen untersuchen. Als *krankheitsmodifizierend* wurden Maßnahmen bezeichnet, die darauf abzielen, lokal begrenzt oder systemisch Tumormasse zu reduzieren oder das Wachstum des Tumorgewebes zu verlangsamen (z. B. Chemo- oder Strahlentherapie, chirurgische Maßnahmen). Auszuschließen waren demnach Studien zu rein symptomatischen Interventionen, die nicht krankheitsmodifizierend sind (z. B. gastrointestinale Stent-Einlage, Anus-Præter-Anlage).

Das primäre Therapieziel der untersuchten Studienintervention (z. B. Lebensverlängerung oder bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität) spielte keine Rolle für den Einschluss der Studie in diese Untersuchung. Ausgeschlossen wurden Sekundär- und Subanalysen einer bereits publizierten RCT.

Die Literaturrecherche beschränkte sich auf eine Auswahl hochrangiger Zeitschriften, die sich aus der Analyse einer Vorabrecherche ergeben hatte. Es wurde der Zeitraum ab dem Jahr 2003 bis 2012 durchsucht. Für das Krankheitsbild Lungenkrebs wurden allerdings aufgrund der vergleichsweise großen Zahl von Publikationen nur Studien ab 2010 gesucht.

Insgesamt sollten aus allen relevanten Studien 100 Studien eingeschlossen werden, die sich zu je 25 auf die 4 Krankheitsbilder verteilen und jeweils die aktuellsten Publikationen umfassen. Die Zahl 100 wurde aus pragmatischen Gründen gewählt, sollte aber ausreichend präzise Aussagen zu den Fragestellungen zulassen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Indikationen würden dabei nur bei großem Ausmaß (statistisch) erkennbar sein.

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten: Erwachsene Patienten mit (i) Lungenkrebs im Stadium \geq IIIb, (ii) malignem Melanom im Stadium IV, (iii) Glioblastom (inklusive anaplastischer Astrozytome) oder (iv) Pankreaskarzinom
E2	Intervention: Krankheitsmodifizierende Therapie* (z. B. Chemo-, Immun- oder Strahlentherapie oder chirurgische Maßnahmen), unabhängig vom Therapieziel dieser Intervention
E3	Studientyp: RCT
E4	Sprache: Englisch
E5	Journals: Annals of Internal Medicine, Annals of Oncology, British Medical Journal, British Journal of Cancer, British Journal of Surgery, Cancer, Clinical Oncology (The Royal College of Radiologists), European Journal of Cancer, Gut, International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, Journal of Clinical Oncology, Journal of the National Cancer Institute, Journal of Neuro-Oncology, Journal of the American Medical Association, Lancet, Lancet Oncology, Lung Cancer, New England Journal of Medicine, Neuro-Oncology
E6	Suchzeitraum: 2003-2012, Lungenkrebs: 2010-2012
E7	Nur Primäranalysen (keine Sekundär- oder Subanalysen bereits publizierter RCT)
E8	Die innerhalb der Indikationen jeweils aktuellsten 25 Publikationen
* Krankheitsmodifizierend: Maßnahmen, die darauf abzielen, lokal begrenzt oder systemisch Tumormasse zu reduzieren oder das Wachstum des Tumorgewebes zu verlangsamen.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in MEDLINE (Ovid).

Die Suchstrategie für die Suche MEDLINE (Ovid) findet sich in Anhang A. Die Suche fand am 14.11.2012 statt.

4.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Informationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander im Rahmen eines Titel- und Abstract-Screenings auf ihre Relevanz bewertet. Ging die Relevanz nicht eindeutig aus Titel und Abstract hervor, wurde von den Reviewern der Volltext zur Bewertung herangezogen. Sofern Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Gemäß dem Plan wurden für die sich anschließende Datenextraktion aus allen relevanten Publikationen 100 eingeschlossen, die sich zu je 25 auf die 4 Krankheitsbilder verteilen und je die aktuellsten

Publikationen umfassten. Die Aktualität der Studien wurde anhand des Publikationsjahres und falls nötig anhand des Erscheinungsdatums der Heftnummer bestimmt.

4.3 Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen wurden aus den Volltexten der 100 eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert. Dazu gehörten allgemeine Details des Studienhintergrunds (z. B. Anzahl der behandelten Patienten, Grunderkrankung, Intervention, Finanzierung), Indikatoren für eine kurze Lebenserwartung der Patienten (z. B. overall survival der Kontrollgruppe), benannte Therapieziele, für die zu bearbeitende Fragestellung wesentliche Studienendpunkte sowie Angaben zu sogenannten schwerwiegenden bzw. schweren (gemäß CTCAE Grad 3-5) unerwünschten Ereignissen. Außerdem wurde im Volltext gezielt nach dem Vorhandensein bestimmter Begrifflichkeiten zum Kontext der Krankheitsphase oder Behandlungssituation (z. B. *palliative care*, *palliation*, *supportive care*, *best supportive care*, *curative*) und möglicherweise dafür benutzter Definitionen gesucht. Neben dem reinen Lesen des Volltextes wurde dieser zudem automatisiert auf entsprechende Begriffe durchsucht (Anhang D). Des Weiteren sollte erfasst werden, ob in der Publikation das patientenrelevante übergeordnete Therapieziel (Indikation) der Intervention (z. B. Lebensverlängerung, bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität) benannt und gegebenenfalls auch reflektiert wurde. In einer Pilotphase mit den Referenzen aus dem Jahr 2002 wurde von 2 Projektbeteiligten vorab ein erster Entwurf für eine Extraktionsmatrix entworfen und in einem Auftakttreffen der Projektgruppe abgestimmt.

Zu Beginn der Extraktionsphase wurden für 5 Studien alle Items durch beide Reviewer unabhängig voneinander extrahiert und die Ergebnisse danach verglichen, um potenzielle Missverständnisse bzgl. Methodik und Inhalt auszuschließen. Danach erfolgte die Datenextraktion im ersten Schritt von einer Person. Ein zweites Mitglied der Arbeitsgruppe überprüfte daraufhin jedes der für die Zielfragestellungen relevanten Items.

Um ein gemeinsames Verständnis bzgl. Vorgehen und Bewertung der für Teilziel 5 zu extrahierenden Informationen sicherzustellen, wurde zu Beginn der Extraktionsphase ein Pilottest durchgeführt. Die von den Reviewern aus den ersten 5 Studien extrahierten Ergebnisse wurden dabei von 2 weiteren Reviewern überprüft.

2 unabhängige, bisher nicht an der Extraktion der Daten beteiligte Wissenschaftler führten nach Abschluss der Datenextraktion eine Stichprobenprüfung des Datensatzes durch. Dabei wurden zu jedem Krankheitsbild von 2 per Zufallsprinzip ausgewählten Studien die extrahierten Daten für die Teilziele relevante Items überprüft. Diskrepanzen wurden diskutiert und bei Bedarf beseitigt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Allgemein

Die extrahierten Informationen wurden einer beschreibenden Synthese und Analyse unterzogen. Diese erfolgte aufgrund der Zielsetzung rein deskriptiv. Bei der Beschreibung der Studiencharakteristika je Krankheitsbild wurden Angaben zur Studiengröße, zu den Einschlusskriterien Diagnose und Krankheitsstadium, zum Funktionsstatus der Patienten sowie zur Überlebenszeit getrennt nach Behandlungsraum ausgewertet. Für die Analysen zur Beschreibung des Studienpools konnte bei einigen Studien kein definierter Kontrollarm im engeren Sinn bewertet werden. Dies betraf z. B. Dosisfindungsstudien oder den Vergleich von 2 innovativen Interventionen ohne zusätzlichen Kontrollarm. In diesen Fällen wurden die beiden Interventionsarme auch als solche zusammengefasst ausgewertet. Konkret betraf dies die Beschreibung der eingesetzten Therapien sowie die Erfassung von Überlebenszeitdaten. Aus den verfügbaren Daten zum medianen Gesamtüberleben der Patienten wurde der Median (in Monaten) für die Behandlungsarme berechnet. Dazu wurden die in Tagen bzw. Wochen angegebenen Zeiten vereinfachend durch 30 bzw. 4 geteilt. Gab es mehrere Interventionsarme, wurde der Mittelwert dieser Zeiten gebildet und mit der Kontrollgruppe verglichen. Die Therapien wurden zur beschreibenden Analyse folgenden Kategorien zugeordnet: Chemotherapie, zielgerichtete Krebstherapieansätze (*targeted therapy*), zu denen nach der Definition des National Cancer Institute neben den molekularbiologischen auch die Immun- und Hormontherapien gezählt wurden [40], Radiotherapie, chirurgischer Eingriff, keine „aktive“ Kontrollintervention bzw. ein „Best Supportive Care“-Ansatz.

4.4.2 Teilzielspezifische Analyse

Im **ersten** Teilziel wurde untersucht, ob in der Einleitung der Publikation die Krankheitsphase, in der sich die Patienten befanden (Heilbarkeit oder fortschreitende und in der Regel binnen 2 Jahren zum Tode führende Erkrankung), thematisiert und konkret (z. B. durch Nennung des zu erwartenden medianen Überlebens) beschrieben wurde. Hier wurde auf die Einleitung fokussiert, um abzuschätzen, ob das übergeordnete Therapieziel der Intervention (s. Teilziel 2) im Kontext des nahenden Lebensendes des Patienten reflektiert oder zumindest genannt wurde.

Verfügbare Angaben zur Beschreibung der Krankheitssituation (Heilbarkeit oder fortschreitende und in der Regel binnen 2 Jahren zum Tode führende Erkrankung, Informationen zur Prognose) wurden extrahiert und vorhandene Informationen in klare oder unklare Informationen kategorisiert. Klare Angaben erforderten eine konkrete Information zur Krankheitssituation, z. B. über die übliche mediane Überlebenszeit oder Prognose ab Diagnosestellung. Als unklar wurden Angaben definiert, wenn die Prognose oder Krankheitssituation fortgeschrittener bzw. metastasierter Tumorstadien ausschließlich durch vage Umschreibungen und Begriffe thematisiert wurde, ohne diese mit konkreten Angaben zur erwarteten Überlebenszeit bzw. Überlebensrate oder der Bedeutung der Prognose zu erläutern. In einem weiteren Schritt wurden die in den Publikationen gelieferten, als klar

bewerteten Beschreibungen der Krankheitsphase jeweils auf ihre klinische Richtigkeit überprüft.

Im **zweiten** Teilziel wurde untersucht, ob in der Publikation einleitend ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel der untersuchten Intervention konkret benannt wurde. Damit gemeint war eine Aussage zur Rationale, dem übergeordneten Zweck der Intervention. Als patientenrelevant wurden bei dieser Untersuchung die aus Sicht der Patienten wesentlichen Ziele der Behandlung gewertet, „Lebensverlängerung“, „Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität“ oder „Vermeidung / Linderung von Symptomen“ (im Folgenden vereinfacht: Symptomkontrolle). Neben dem multidimensionalen Konstrukt „Lebensqualität“ wurde auch die Symptomkontrolle erfasst, da diese in der palliativen Behandlungsphase von besonderer Bedeutung ist. Das Therapieziel in diesem Sinne konnte auch indirekt durch eine Aussage in der Fragestellung der Studien (Studienziel) deutlich werden. Als nicht erfüllt galt dieses Untersuchungsziel, wenn entweder

- gar keine Angaben zum Therapieziel gemacht wurden,
- ein Therapieziel der Intervention genannt wird, dieses aber nicht den patientenrelevanten Therapiezielen wie oben definiert entspricht,
- die Angaben zur Rationale der Intervention sowie die Fragestellung der Studie (Studienziel) so allgemein gehalten waren, dass daraus kein eindeutiges Therapieziel abgeleitet werden konnte.

Im **dritten** Teilziel wurde überprüft, ob in den Studien – unabhängig von der Formulierung eines übergeordneten patientenrelevanten Therapieziels – überhaupt patientenrelevante Endpunkte erhoben wurden. Hierzu wurden zunächst die in den Publikationen definierten primären Endpunkte der Studie erfasst. Weiterhin wurden alle in den Publikationen aufgeführten Studienendpunkte extrahiert, und es wurde analysiert, wie häufig Endpunkte zum Gesamtüberleben und PRO erhoben wurden. Als PRO wurden hier speziell die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität oder Symptome, z. B. Schmerzen, definiert, nicht aber unerwünschte Ereignisse, auch wenn diese vom Patienten berichtete Beschwerden darstellten.

Schließlich wurden die Publikationen, in denen einleitend ein patientenrelevantes übergeordnetes Therapieziel der Intervention gemäß Teilziel 2 klar benannt wurde, auf Konsistenz der erhobenen Endpunkte mit diesem benannten Therapieziel geprüft. Die reine Morbidität, die sich nicht auf PRO bezog, sondern ausschließlich auf klinisch-physiologische Parameter oder Surrogatendpunkte wie das progressionsfreie Überleben, wurde in diesem Kontext nicht als angemessener Endpunkt gewertet.

Im **vierten** Teilziel wurde untersucht, ob Begrifflichkeiten, die im Kontext der (palliativen) Krankheits- und Behandlungsphase der Patienten stehen (z. B. *curative*, *palliative*, *palliation*, *palliative care*, *best supportive care* etc., s. Anhang D), in den Publikationen verwendet und definiert wurden. Alle eingeschlossenen Publikationen wurden auf das Vorkommen der im Anhang D aufgeführten Begriffe untersucht. Für alle vorkommenden Begriffe wurden

verfügbare Definitionen und / oder der inhaltliche Kontext extrahiert. Verfügbare Definitionen wurden übersetzt und im Originalwortlaut präsentiert. Waren die Begriffe nicht klar definiert, wurde eine beschreibende Analyse des Kontexts durchgeführt und anhand der übersetzten und der Originalzitate unterlegt.

Im **fünften** Teilziel wurde untersucht, ob die Autoren in der Diskussion die Studienergebnisse adäquat reflektierten und daraus Empfehlungen ableiteten. Dazu wurde zunächst erfasst, ob im Diskussionsteil der Publikation überhaupt eine Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgte, wie es beispielsweise in den allgemein anerkannten Berichterstattungs-Leitlinien der CONSORT-Gruppe vorgegeben wird (Gegenüberstellung und Aufwiegen von [potenziellem] Nutzen und [potenziellen] Schäden) [41,42]. Weiterhin wurde das Fazit der Autoren bzw. ihre abschließende Empfehlung bezüglich der Prüfintervention extrahiert und diese Autoreneinschätzung in folgende 4 Kategorien eingeteilt:

- Intervention ist überlegen / nutzenbringend,
- Intervention und Kontrolle sind gleichwertig,
- Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (inklusive Empfehlungen für Subgruppen),
- Intervention ist unterlegen / nutzlos.

Anschließend erfolgte eine übergreifende Beurteilung der Autorenaussagen zum Nutzen- und Schadenprofil sowie zu der übergreifenden Autorenbewertung dahin gehend, ob diese auf Basis der gegebenen Daten inhaltlich nachvollziehbar waren. Für diese Beurteilung wurden zudem die verfügbaren Angaben zu (therapiebedingten) Nebenwirkungen und Schäden im Ergebnis- und Diskussionsteil berücksichtigt: die Art und Anzahl (therapiebedingter) schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die Formulierungen zur Darstellung und die Autoreninterpretation dieser Ergebnisse (Wording) sowie Aussagen zur Bedeutung dieser Ergebnisse für den Patienten, falls vorhanden. Die Formulierungen zur Reflexion des Schaden- / Nebenwirkungsprofils und der Bedeutung für den Patienten wurden dahin gehend untersucht, ob die Formulierung klar und nachvollziehbar oder im Sinne einer Verharmlosung unstimmig war, beispielsweise durch euphemistische Aussagen wie „*im Allgemeinen gut verträglich*“ („*generally well tolerated*“), von denen auch die CONSORT Gruppe in ihrer Richtlinie zur Berichterstellung abrät [41]. Abschließend erfolgte eine übergreifende Einteilung der Autorenaussagen in folgende 4 Kategorien:

- anhand der verfügbaren Informationen nicht ausreichend nachvollziehbar,
- teilweise nachvollziehbar (Zustimmung zu einem Teil der Autorenaussagen),
- ausreichend nachvollziehbar,
- nicht bestimmbar (unklare Formulierung oder fehlende Informationen für eine Bewertung).

Im Falle von Differenzen in der Einschätzung der beiden primären Reviewer wurden 2 weitere Mitglieder der Projektgruppe hinzugezogen, um einen Konsens zu erzielen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Das Screening zu den 4 Krankheitsbildern Glioblastom (inklusive AA), Lungenkrebs, malignes Melanom und Pankreaskarzinom wurde getrennt voneinander durchgeführt. Insgesamt ergab die Recherche 396 zu screenende Treffer. Davon entfielen 74 auf das Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA), 135 auf Lungenkrebs, 72 auf das maligne Melanom und 75 auf das Pankreaskarzinom. Nach Übereinstimmung beider Reviewer erfüllten zunächst 34, 80, 39 und 53 dieser „Treffer“ jeweils die definierten Kriterien (Liste aller relevanten Publikationen s. Kapitel 8). Davon wurden wiederum gemäß dem Plan die 25 aktuellsten Publikationen je Krankheitsbild identifiziert und in die Untersuchung eingeschlossen (s. Anhang B, Abbildung 2 bis Abbildung 5).

5.1.2 Resultierender Studienpool

Tabelle 2 gibt einen Überblick über den Pool der 100 (25 je Krankheitsbild) für die Datenextraktion berücksichtigten, eingeschlossenen Publikationen von RCT. Da nur Primärpublikationen in die Untersuchung eingeschlossen wurden, kommt jede Studie nur einmal vor und die Anzahl an Studien entspricht der Gesamtzahl an eingeschlossenen (untersuchten) Publikationen. In der folgenden Ergebnisbeschreibung und Diskussion werden je nach Kontext die Begriffe Studie(n) oder Publikation(en) verwendet, je nachdem ob sich der entsprechende Satz eher auf die Publikation oder die Durchführung der Studie bezieht. Weitere Details zu den Studiencharakteristika können dem Abschnitt 5.2 entnommen werden.

Tabelle 2: Resultierender Studienpool je Krankheitsbild

Glioblastom	Zitat	Lungenkrebs	Zitat	Malignes Melanom	Zitat	Pankreaskarzinom	Zitat
Bogdahn 2011	[43]	Ahn 2012	[44]	Atkins 2008	[45]	Chauffert 2008	[46]
Brada 2010	[47]	Atagi 2012	[48]	Bedikian 2010	[49]	Ciuleanu 2009	[50]
Buckner 2006	[51]	Ciuleanu 2012	[52]	Camacho 2009	[53]	Colucci 2010	[54]
Clarke 2009	[55]	Gridelli 2012	[56]	Celis 2007	[57]	Conroy 2011	[58]
Dresemann 2010	[59]	Hoang 2012	[60]	Chapman 2011	[61]	Cunningham 2009	[62]
Friedman 2009	[63]	Jänne 2012	[64]	Chiarion-Sileni 2011	[65]	Dahan 2012	[66]
Gilbert 2012	[67]	Kim 2012	[68]	Eisen 2010	[69]	Kindler 2011	[70]
Gilbert 2010	[71]	LeCaer 2012	[72]	Flaherty 2012	[73]	Kindler 2010	[74]
Grabenbauer 2009	[75]	Lee 2012	[76]	Glaspay 2009	[77]	Kulke 2009	[78]
Henriksson 2006	[79]	Manegold 2012	[80]	Hauschild 2012	[81]	Loeherer 2011	[82]
Hildebrand 2008	[83]	Miller 2012	[84]	Hauschild 2009	[85]	Löhr 2012	[86]
Keime-Guibert 2007	[87]	Niho 2012	[88]	Hersey 2010	[89]	Meyer 2010	[90]
Kim 2010	[91]	Paz-Ares 2012a	[92]	Hodi 2010	[93]	Nakai 2012	[94]
Kunwar 2010	[95]	Paz-Ares 2012b	[96]	Kim 2012	[97]	Neoptolemos 2010	[98]
Levin 2006	[99]	Pesce 2012	[100]	Maio 2010	[101]	Pelzer 2011	[102]
Malmström 2012	[103]	Ramalingam 2011	[104]	McDermott 2008	[105]	Philip 2010	[106]
Reardon 2011	[107]	Rosell 2011	[108]	O'Day 2011	[109]	Poplin 2009	[110]
Reardon 2008	[111]	Scagliotti 2012a	[112]	O'Day 2009	[113]	Raymond 2011	[114]
Sotelo 2006	[115]	Scagliotti 2012b	[116]	Patel 2011	[117]	Regine 2008	[118]
Stummer 2006	[119]	Socinski 2012	[120]	Ranson 2007	[121]	Spano 2008	[122]
Stupp 2012	[123]	Soria 2011	[124]	Robert 2011	[125]	Van Cutsem 2009	[126]
Van den Bent 2009	[127]	Wang 2012	[128]	Schwartzentruber 2011	[129]	Wilkowski 2009	[130]
Wick 2012	[131]	Witta 2012	[132]	Tarhini 2009	[133]	Yao 2011	[134]
Wick 2010	[135]	Zarogoulidis 2012	[136]	Weber 2009	[137]	Yoo 2009	[138]
Wick 2009	[139]	Zhang 2012	[140]	Wolchok 2010	[141]	Yoshitomi 2008	[142]

5.2 Charakteristika der extrahierten Studien

5.2.1 Finanzierung, Patientencharakteristika und Interventionen

Im Folgenden sind die Studiencharakteristika getrennt nach den 4 Krankheitsentitäten beschrieben. Die entsprechenden Übersichtstabellen befinden sich im Anhang C. Es werden je Krankheitsbild die Angaben zur Studienfinanzierung, zur Anzahl und zum Gesundheitszustand der untersuchten Patienten aufgelistet. Weiterhin werden, soweit möglich, der körperliche Zustand der Patienten (Funktionsstatus), das Ausmaß der bisher durchgeführten Vorbehandlungen und die Überlebenszeit der Patienten zusammenfassend beschrieben. Zur Einschätzung des Funktionsstatus wurden überwiegend das Einteilungsschema der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bzw. der Weltgesundheitsorganisation (WHO), und der Karnofsky Performance Status (KPS) verwendet. Diese Skalen lassen sich wie in Tabelle 3 dargestellt vergleichen und wurden im Folgenden entsprechend zusammengefasst.

Tabelle 3: Vergleich der Funktionsstatus-Einteilungen des Karnofsky Index und der ECOG/WHO-Skalen^a

KPS	Bedeutung	ECOG/WHO	Bedeutung
100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit	0	Asymptomatisch
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome		
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome	1	Durchführung anstrengender Tätigkeiten nicht mehr möglich
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich		
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbstständig in den meisten Bereichen	2	Nicht mehr arbeitsfähig; Gehfähigkeit und Selbstversorgung erhalten, ≥ 50 % der wachen Stunden frei beweglich
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen		
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt	3	Selbstversorgung eingeschränkt, ≥ 50 % der wachen Stunden immobil (bettlägerig, sitzend)
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich		
20 %	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich	4	Komplett eingeschränkt. Unfähig zur Selbstversorgung. Vollständig an Stuhl oder Bett gebunden
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall		
0 %	Tod	5	Tod
a: modifiziert nach [143] ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KPS: Karnofsky performance status scale; WHO: World Health Organization			

5.2.1.1 Studien an Patienten mit einem Glioblastom (inklusive AA)

Der Anhang C.1 bietet eine tabellarische Übersicht über die im Folgenden zusammengefasst dargestellten Charakteristika des Studienpools des Krankheitsbilds Glioblastom.

Studienfinanzierung

22 Publikationen verfügten über Angaben zur Studienfinanzierung. 12 Studien waren durch die Industrie finanziert, 3 Studien erhielten finanzielle Mittel von öffentlichen Mittelgebern und bei 4 Studien waren beide Mittelgeber an der Studienfinanzierung beteiligt.

Untersuchte Patienten

Die Gesamtzahl an randomisierten Patienten betrug 23 in der kleinsten [107] und 447 in der größten [47] eingeschlossenen Studie.

In 18 Studien (72 %) litten die Patienten unter Glioblastomen mit WHO-Grad IV [51,55,59,63,67,71,75,91,95,99,103,107,111,115,119,123,127,135]. In 2 Studien (8 %) wurden nur Patienten mit einem AA (WHO-Grad III) [83,139] und in 5 Studien (20 %) Patienten sowohl mit einem AA als auch mit Glioblastom eingeschlossen [43,47,79,87,131]. Teilweise wurden in die Studien auch Patienten mit einem Gliosarkom eingeschlossen. Da solche Patienten aber eine vergleichbar schlechte Prognose haben, wird im Folgenden auf eine Differenzierung verzichtet.

10 Studien (40 %) untersuchten explizit eine Erstlinientherapie an neu diagnostizierten bzw. therapienaiven Patienten mit einem histologisch bestätigten Glioblastom [51,55,71,75,79,87,91,103,119,139], darunter wurden in 2 Studien auch Patienten mit AA eingeschlossen. Dem gegenüber wurden in 12 Studien (48 %) explizit Patienten mit einem rezidivierenden oder therapieresistenten Glioblastom untersucht bzw. in 3 Studien zudem auch AA [43,47,59,63,67,95,107,111,123,127,131,135]. In einer Studie an Patienten mit einem Glioblastom führten ausschließlich chemotherapeutische Therapievorgeschichten zum Ausschluss, während zuvor erfolgte Radiotherapien erlaubt waren [99]. In 2 Publikationen (8 %) gab es gar keine Angaben zu zuvor erlaubten bzw. erfolgten Therapien [83,115].

In allen bis auf 2 Studien (8 %) wurde als Einschlusskriterium ein minimal erforderlicher Funktionsstatus der Patienten definiert (4 anhand ECOG/WHO, 17 anhand KPS) [47,95]. Für 12 (48 %) Studien wurde ein KPS von ≥ 70 % vorausgesetzt [43,63,87,91,99, 111,115,119,123,127,135,139]. Einen KPS von ≥ 60 % bzw. einen ECOG ≤ 2 gaben 9 (36 %) Studien vor [51,55,59,67,71,75,79,107,131]. In 2 Studien (8 %) wurde der Funktionsstatus ECOG ≤ 3 bzw. ≤ 3 anhand der MRC-Neurologischer-Status-Skala vorausgesetzt [83,103].

21 Publikationen (84 %) verfügten über Informationen zum (geschätzten) medianen Gesamtüberleben der Patienten. Der Durchschnitt der medianen Überlebenszeiten in den Interventionsgruppen betrug 9,2 (n = 21; 2,1-72,1) und in den Kontrollgruppen 9,55 Monate (n = 18; 4,2-82,6). In 16 Studien betrug die mediane Überlebenszeit in einem der Behandlungsarme maximal 12 Monate, davon in 11 Studien bei beiden Behandlungsarmen.

Die kürzeste Überlebenszeit betrug 6,5 vs. 9,9 Wochen in einer Dosisfindungsstudie über Cilengitide für Patienten im Stadium IV mit Rezidiven [111], und der Höchstwert betrug 72,1 vs. 82,6 Monate bei therapienaiven Patienten mit einem AA (Stadium III) [139]. Von den 9 Publikationen, die die (geschätzte) Überlebensrate nach einem Jahr berichteten, variierten die Werte zwischen 20 % in einer Gruppe von Patienten mit progressivem Glioblastom im Stadium IV [123] bis zu 72,4 % vs. 81,7 % in einer Studie an Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom im Stadium IV [91].

In 5 Studien (20 %) wichen die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bei Studienstart von den vorgesehenen Einschlusskriterien ab. Die Abweichungen betrafen überwiegend den Funktionsstatus, da Patienten mit niedrigeren Funktionsstatuscores (niedrigere Funktion) eingeschlossen wurden als vorab definiert [59,83,99,123,131]. Einmal wurden Patienten in früheren Tumorstadien als definiert eingeschlossen (Stadium IV vorgegeben, aber 2 % der Patienten hatten ein low-grade Gliom und 5 % der Patienten ein AA) [111].

Studieninterventionen

Das Spektrum der von den Studien untersuchten krankheitsmodifizierenden Therapiemaßnahmen war sehr heterogen. In 12 Studien wurden Mono- und in 13 Studien Kombinationstherapien geprüft. In 11 Studien wurde die Effektivität von einem oder mehreren Chemotherapeutika und in 3 Studien ein sogenanntes zielgerichtetes Therapieverfahren als Monotherapie sowie in 2 eine Kombination aus beiden untersucht. Bei 9 Studien war die Intervention eine Kombination aus einem radiotherapeutischen und einem chemotherapeutischen oder einem zielgerichteten Therapieansatz, zweimal zudem in Kombination mit einer chirurgischen Resektion. Radiotherapeutische Maßnahmen kamen als Monotherapie häufiger in den Kontroll- als in den Interventionsarmen vor (6 vs. 2). In 2 Dosisfindungs-Studien wurden unterschiedliche Dosen einer Chemotherapie geprüft und enthielten somit keine Kontrollgruppe im engeren Sinn. Die häufigsten im Kontrollarm durchgeführten Interventionen waren chemo- oder radiotherapeutische Mono- oder Kombinationstherapien. In einer Studie wurde auf eine krankheitsmodifizierende Therapie verzichtet und die Intervention mit einer rein supportiven Versorgung verglichen.

5.2.1.2 Studien an Patienten mit einem Lungenkrebs

Anhang C.2 bietet eine tabellarische Übersicht über die im Folgenden zusammengefasst dargestellten Charakteristika des Studienpools des Krankheitsbilds Lungenkrebs.

Studienfinanzierung

In allen Studien wurde die Studienfinanzierung angegeben. 16 Studien (64 %) waren durch die Industrie finanziert, 3 (12 %) wurden von öffentlichen Mittelgebern gefördert und bei 3 Studien (12 %) waren beide Mittelgeber an der Finanzierung beteiligt. In weiteren 3 Studien (12 %) wurde angegeben, dass es kein Sponsoring gab.

Untersuchte Patienten

Die Gesamtzahl an eingeschlossenen und randomisierten Patienten betrug 59 in der kleinsten [100] und 1090 in der größten [112] eingeschlossenen Studie.

In einer Studie wurden Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (limited disease) untersucht [136]. In allen anderen Studien wurden Patienten mit einem NSCLC eingeschlossen. Die Patienten befanden sich in 3 Studien in den Stadien IIIa-b [48,60,128], in 20 Studien in den Stadien IIIb-IV [44,52,56,64,68,72,76,80,84,88,92,96,104,108,112,116,120,124,132,140] und in einer Studie im Stadium IV [100] (TNM-Klassifizierung). In einer Phase-II-Studie wurden speziell ältere Patienten (*vulnerable elderly*) ≥ 65 Jahre ohne geriatrische Beeinträchtigungen (Demenz, Inkontinenz, Stürze) im Stadium IV untersucht [72].

11 Studien (44 %) prüften explizit eine Erstlinientherapie an therapienaiven Patienten [44,48,72,80,88,92,96,112,120,128,136]. Dem gegenüber wurden in 7 Studien (28 %) ausschließlich Patienten mit rezidivierenden oder therapieresistenten Karzinomen eingeschlossen [52,68,76,84,104,116,132] und in 6 Studien (24 %) eine Zweitlinien- oder Erhaltungstherapie untersucht [56,64,100,108,124,140]. Eine Studie machte keine Angaben zu zuvor erlaubten bzw. erfolgten Therapien [60].

Ein minimal erforderlicher Funktionsstatus der Patienten wurde in allen bis auf eine Studie in den Einschlusskriterien definiert (jeweils anhand des ECOG/WHO Scores). Der erlaubte Score betrug in 14 Studien (56 %) ≤ 1 [44,56,60,64,80,88,92,96,112,116,120,124,128,136] und in 10 Studien (40 %) ≤ 2 [48,52,68,72,76,84,100,104,132,140].

Alle bis auf eine Publikation verfügten über Informationen zum (geschätzten) medianen Gesamtüberleben der Patienten [92]. Der Durchschnitt der verfügbaren medianen Überlebenszeiten in den Interventionsgruppen betrug 12,3 (n = 22 Studien; 4,4-24,6) und in den Kontrollgruppen 11,4 Monate (n = 22 Studien; 3,9-23,4). In 14 Studien betrug die mediane Überlebenszeit in mindestens einem der Behandlungsarme maximal 12 Monate, davon in 9 Studien bei allen Behandlungsarmen. Die kürzeste Überlebenszeit betrug 4,4 vs. 3,9 Monaten in der o. g. Phase-II-Studie. Eine ähnlich kurze mediane Überlebenszeit von 5,3 vs. 5,6 Monaten wurde bei einer Patientengruppe mit Rezidiv oder Metastasen (IIIb-IV) bei der Gabe von Erlotinib vs. Zweitlinien-Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) beobachtet [52]. Die Studie mit der längsten medianen Überlebenszeit erreichte 24,6 vs. 19,8 Monate. Hier handelte es sich um Patienten im Stadium IIIb-IV, an denen die Wirksamkeit von Erlotinib in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin vs. Erlotinib allein untersucht wurde [64]. Zweimal wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht [44,68].

In 3 Studien (12 %) wichen die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bei Studienstart von den vorgesehenen Einschlusskriterien ab. Die Abweichungen betrafen den Funktionsstatus, wobei dieser zweimal niedriger (niedrigere Funktion) war als vorab

vorgegeben [92,120] und eine Studie präsentierte gar keine Daten zum Funktionsstatus der Patienten [104].

Studieninterventionen

In mehr als der Hälfte der Studien wurde eine zielgerichtete Therapie geprüft, in 12 davon als Mono- und in 8 als Kombinationstherapie mit einem chemo- oder radiotherapeutischen Verfahren. Radiotherapien wurden in den Interventionsarmen nur als Kombinationstherapie eingesetzt, zweimal mit einer Chemotherapie und einmal mit einem zielgerichteten Therapieansatz. Die Kontrollarme bestanden zum überwiegenden Anteil aus chemotherapeutischen Verfahren, dreimal als Kombinationstherapie. Eine Studie kontrollierte mit einer Radiotherapie und 3 Studien verzichteten auf krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen und kontrollierten mit einem „Best-supportive-care“-Ansatz.

5.2.1.3 Studien an Patienten mit einem malignen Melanom

Anhang C.3 bietet eine tabellarische Übersicht über die im Folgenden zusammengefasst dargestellten Charakteristika des Studienpools des Krankheitsbilds malignes Melanom.

Studienfinanzierung

24 Publikationen verfügten über Angaben zur Studienfinanzierung. 19 Studien (76 %) waren durch die Industrie finanziert, 2 Studien (8 %) wurden von öffentlichen Mittelgebern gefördert und bei 3 Studien (12 %) waren beide Mittelgeber an der Studienfinanzierung beteiligt.

Untersuchte Patienten

Die Gesamtzahl an eingeschlossenen und randomisierten Patienten betrug 28 in der kleinsten [57] und 859 in der größten [117] eingeschlossenen Studie.

In 13 Studien (52 %) wurden ausschließlich Patienten im metastasierten Stadium eines malignen Melanoms untersucht [45,49,57,65,69,77,89,97,101,109,113,117,133], in den übrigen 12 Studien (48 %) wurden sowohl Patienten mit Metastasen als auch Patienten im unresektablen Stadium eingeschlossen.

In 5 Studien (20 %) wurde explizit eine Erstlinientherapie an therapienaiven Patienten geprüft [61,65,97,109,133]. Umgekehrt gaben 6 Studien (24 %) ausdrücklich eine therapierefraktäre oder rezidivierende Erkrankung vor [49,69,77,85,93,141]. In den übrigen 14 Studien (56 %) waren Vortherapien, ohne diese vorauszusetzen, erlaubt, oder es waren nur spezielle Therapieformen verboten (z. B. Vakzine oder ausschließlich systemische Therapieansätze für das metastasierte Stadium) [45,53,57,73,81,89,101,105,113,117,121,125,129,137].

Ein minimal erforderlicher Funktionsstatus der Patienten wurde in allen bis auf eine Studie (4 %) als Einschlusskriterium definiert (23 anhand ECOG/WHO, eine anhand KPS) [57]. In 18 Studien (72 %) wurde ein ECOG Score ≤ 1 bzw. KPS Score ≥ 70 % definiert

[45,53,61,73,81,85,89,93,97,101,105,117,121,125,129,133,137,141]. In 6 Studien (24 %) wurde ein ECOG Score ≤ 2 vorgegeben [49,65,69,77,109,113].

22 Publikationen (88 %) verfügten über Informationen zum (geschätzten) medianen Gesamtüberleben der Patienten. Durchschnittlich betrug die mediane Überlebenszeit in den Interventionsgruppen 9,6 Monate (n = 21; 5,9-17,8) und in den Kontrollgruppen 8,7 Monate (n = 17; 6,4-12,8). In 21 Studien betrug die (geschätzte) mediane Überlebenszeit in mindestens einem der Behandlungsarme maximal 12 Monate, davon in 18 Studien in beiden Behandlungsarmen. Die kürzeste Überlebenszeit betrug 5,9 Monate in einem Interventionsarm mit Lenalidomide (25 mg) vs. 7,4 Monate im Kontrollarm mit Placebo bei Patienten mit refraktärem, metastasierendem malignem Melanom [69]. Die längste mediane Überlebenszeit von 17,8 Monaten erreichten HLA*A0201-positive Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei einer Behandlung mit gp100 Peptid-Vakzin + Interleukin-2 im Interventionsarm verglichen mit 11,1 Monaten im Kontrollarm mit Interleukin-2 allein [129]. In einer Studie wurde das mediane Überleben nicht erreicht [73].

In 6 Studien (24 %) wichen die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bei Studienstart von den vorgesehenen Einschlusskriterien ab. Die Abweichungen betrafen einen niedrigeren Funktionsstatus (niedrigere Funktion) als vorab vorgegeben [49,69,81,93,101,137].

Studieninterventionen

In allen bis auf eine Studie wurde in den Interventionsgruppen eine zielgerichtete Therapie eingesetzt, davon in 13 Studien als Kombination mit einer Chemotherapie. In einer Studie wurde die Wirksamkeit von Temozolomide als chemotherapeutische Monotherapie untersucht. Radiologische oder chirurgische Verfahren kamen weder in den Interventions- noch in den Kontrollgruppen vor. Als Kontrollintervention wurde am häufigsten eine Chemo-Monotherapie eingesetzt. In 4 Studien wurden zielgerichtete Therapien als Mono- oder chemotherapeutische Kombinationsbehandlung im Kontrollarm eingesetzt. In einer Studie wurde mit einem Placebo kontrolliert und 6 Dosisfindungsstudien hatten keinen Kontrollarm im engeren Sinn.

5.2.1.4 Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom

Anhang C.4 bietet eine tabellarische Übersicht über die im Folgenden zusammengefasst dargestellten Charakteristika des Studienpools des Krankheitsbilds Pankreaskarzinom.

Finanzielle Förderung

22 Publikationen (88 %) verfügten über Angaben zur Studienfinanzierung. 11 Studien (44 %) wurden durch die Industrie finanziert, 7 (28 %) wurden von öffentlichen Mittelgebern gefördert und bei 4 Studien (16 %) waren beide Mittelgeber an der Studienfinanzierung beteiligt.

Untersuchte Patienten

In 4 Studien (16 %) wurden ausschließlich Patienten mit Metastasen [50,58,78,126], in 14 Studien (56 %) Patienten im nicht resektablen oder metastasierten Stadium [54,62,70,74,86,90,94,102,106,110,114,122,134,138], in 2 Studien (8 %) Patienten nach einer Totalresektion ohne Fernmetastasen [98,142], in weiteren 2 Studien (8 %) Patienten in allen Stadien ohne Metastasen (M0) [46,118] und in einer Studie nur Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium ohne Metastasen [82] untersucht.

In 11 Studien (44 %) wurde explizit eine Erstlinientherapie an therapienaiven Patienten [54,58,62,66,82,86,90,94,98,118,142] und in 3 Studien (12 %) eine Zweitlinientherapie bei progressiver Erkrankung nach vorausgegangener Erstlinientherapie untersucht [50,102,138]. 10 Studien (40 %) machten studienspezifisch Vorgaben zu einer Vortherapie, meistens waren dabei Chemo- oder Radiotherapien speziell für das metastasierte oder fortgeschrittene Stadium ein Ausschlusskriterium [70,74,78,106,110,114,122,126,130,134]. Eine Publikation machte keine klaren Angaben zur erlaubten oder erfolgten Vortherapie der Patienten [46].

Ein minimal erforderlicher Funktionsstatus der Patienten wurde in allen bis auf eine Studie in den Einschlusskriterien definiert (17-mal anhand ECOG/WHO, siebenmal anhand KPS) [142]. In 7 Studien (28 %) wurde der Funktionswert $ECOG \leq 1$ bzw. $KPS \geq 70 \%$ vorgegeben [50,58,70,90,102,114,130] und in 17 Studien (68 %) der Funktionswert $ECOG \leq 2$ oder $KPS \geq 50 \%$ [54]) [46,54,62,66,74,78,82,86,94,98,106,110,118,122,126,134,138].

Alle Publikationen verfügten über Informationen zum (geschätzten) medianen Gesamtüberleben der Patienten. Der Durchschnitt der medianen Überlebenszeiten betrug in den Interventionsgruppen 7,5 Monate ($n = 22$; 3,5-23,0) und in den Kontrollgruppen 8,2 Monate ($n = 20$; 2,3-29,8). In 19 Studien betrug die mediane Überlebenszeit in mindestens einem der Behandlungsarme maximal 12 Monate, davon in 17 Studien bei beiden Behandlungsarmen. Die kürzeste mediane Überlebenszeit betrug 4,82 vs. 2,3 Monate für Patienten mit progressivem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nach einer Erstlinientherapie mit Gemcitabin, die als Zweitlinientherapie Oxaliplatin und Folsäure in Kombination mit *best supportive care* vs. *best supportive care* allein erhielten (9,1 vs. 7,9 Monate ab Start der Gemcitabintherapie) [102]. Deutlich geringer war die mediane Überlebenszeit von Patienten mit progressivem metastasiertem Pankreaskarzinom mit 105 vs. 84 Tagen in den Behandlungsarmen Glufosfamide + *best supportive care* vs. *best supportive care* allein [50]. Die Studie mit der längsten verfügbaren (geschätzten) medianen Überlebenszeit untersuchte Patienten mit einem resezierten Pankreaskarzinom ohne Metastasen (ECOG n. d.). Sie betrug 29,8 Monate in der Kontrollgruppe mit Gemcitabin während die Patienten in der Interventionsgruppe mit Gemcitabin + Uracil / Tegafur im Mittel 21,2 Monate überlebten (1-Jahres-Überlebensraten 86 % bzw. 80 %) [142]. Nicht erreicht wurde die mediane Überlebenszeit in 3 Studien, die je an Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom die Wirksamkeit von Gemcitabin + Benzodiazepinderivat (Z-360) vs. Gemcitabin [90], von Sunitinib vs. Placebo [114] oder Everolimus + *best supportive care* vs. Placebo + *best supportive care* untersuchten [134]

In 2 Studien (8 %) wichen die Charakteristika der untersuchten Patienten bei Studienstart von den vorgesehenen Einschlusskriterien ab. In beiden Studien wurden Patienten mit einem geringeren Funktionsstatus als vorab definiert eingeschlossen (ECOG 2 statt ≤ 1) [114,138].

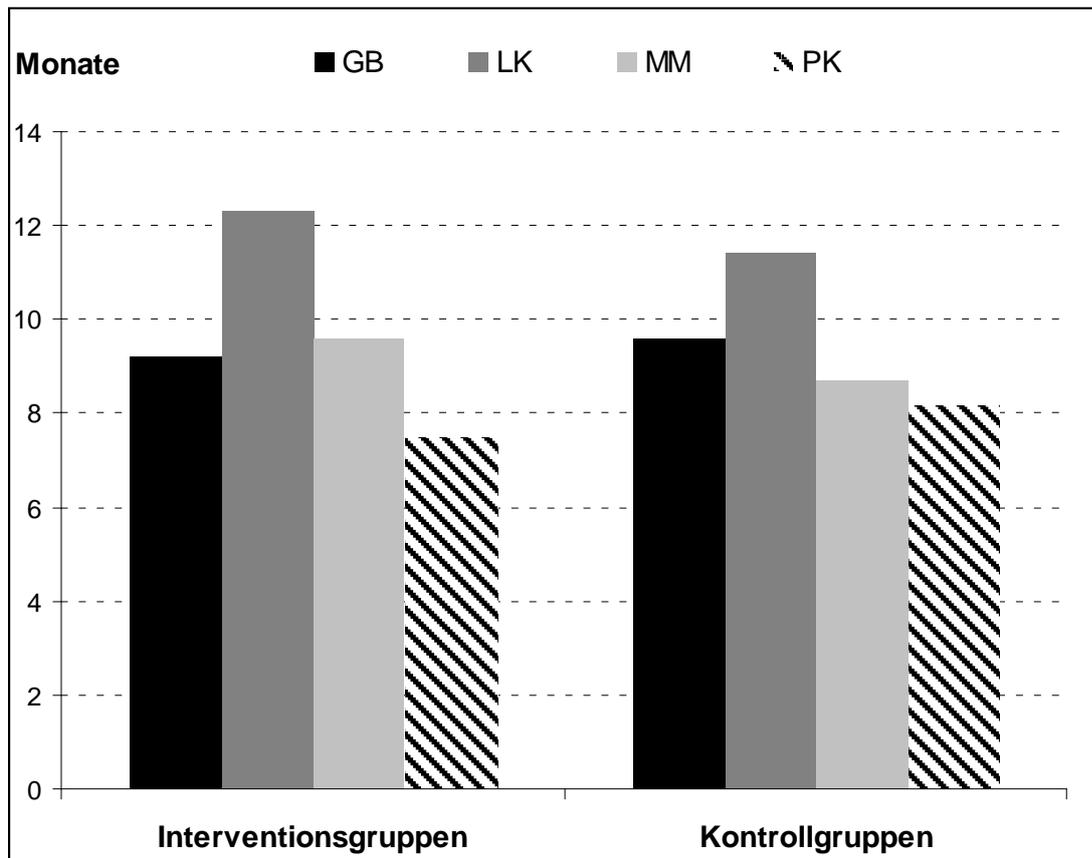
Studieninterventionen

In 10 Studien wurde in den Interventionsgruppen eine zielgerichtete Therapie eingesetzt, dreimal davon als Monotherapie und siebenmal in Kombination mit einer Chemotherapie. Insgesamt wurde in 20 Studien im Interventionsarm eine Chemotherapie eingesetzt, davon zehnmal eine Monotherapie. Radiotherapien wurden viermal als Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie betrachtet, und chirurgische Verfahren bildeten die Intervention in 2 Studien. In den Kontrollarmen wurde in 20 Studien eine Chemotherapie eingesetzt, davon dreimal in Kombination mit einem chirurgischen, radiotherapeutischen oder mit beiden Verfahren. Einmal wurde ein Placebo und einmal eine Behandlung nach *best supportive care* als Kontrollintervention eingesetzt. Eine Studie hatte 2 Interventionsarme und keine Kontrollgruppe im engeren Sinn.

5.2.1.5 Zusammenfassung und Vergleich der Charakteristika zwischen den Krankheitsbildern

Bei mindestens der Hälfte aller Studien zu allen 4 Krankheitsbildern wurden Patienten im metastasierten Stadium eingeschlossen. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten in allen Krankheitsbildern außer dem malignen Melanom erhielten eine Erst-Linientherapie. Beim Glioblastom wurde am häufigsten, beim Pankreaskarzinom am seltensten explizit eine Behandlung für die rezidivierende Erkrankung untersucht.

Gemessen am Durchschnitt der verfügbaren medianen Überlebenszeiten unterschied sich die Überlebenszeit zwischen den Krankheitsbildern um einige Monate, die Interventionsgruppen der Lungenkrebs-Patienten lebten am längsten und die Interventionsgruppen der Pankreaskarzinompatienten am kürzesten (Abbildung 1). Bei den Krankheitsbildern Lungenkrebs und malignes Melanom waren die gemittelten Werte der Interventionsgruppen verglichen mit den Kontrollgruppen etwas höher, während dies bei den Krankheitsbildern Glioblastom und Pankreaskarzinom umgekehrt war.



GB: Glioblastom; LK: Lungenkrebs; MM: malignes Melanom; PK: Pankreaskarzinom

Abbildung 1: Median der berichteten medianen Überlebenszeiten je Studienarm nach Krankheitsbildern

In allen bis auf 6 Studien (6 %) wurde ein minimal erforderlicher Funktionsstatus als Einschlusskriterium definiert. Bei der Hälfte der Studien (51 %) wurde eine hohe Funktionsfähigkeit vorgegeben (ECOG ≤ 1 bzw. KPS ≥ 70). Zwischen den Tumorentitäten unterschieden sich die Einschlusskriterien darin, dass beim malignen Melanom am häufigsten ein Zustand mit geringen Einschränkungen gefordert war, während für die Patienten mit einem Pankreaskarzinom am häufigsten schlechtere Funktionswerte bis zu einem ECOG 2 bzw. bis zum KPS von 50 erlaubt waren.

Bei Studien aller 4 Tumorentitäten wurden vereinzelt Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand eingeschlossen als vorab in den Einschlusskriterien definiert.

Die krankheitsmodifizierenden Therapiemaßnahmen unterschieden sich zwischen den Krankheitsbildern. In den Studien an Patienten mit malignem Melanom wurden am häufigsten zielgerichtete Therapieverfahren (als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie) untersucht. Bei den Studien an Patienten mit Lungenkrebs wurden ähnlich häufig zielgerichtete Therapieansätze als Intervention geprüft (allein oder als Kombinationstherapie), wohingegen dies bei Studien zum Pankreaskarzinom selten war.

Radiotherapeutische Verfahren (allein oder als Kombinationstherapie) kamen am häufigsten in den Kontrollgruppen der Glioblastom-Studien vor. Die bei anderen Krankheitsbildern durchgeführten Studien setzten nur vereinzelt radiotherapeutische Kombinationstherapien ein. Chirurgische Verfahren waren sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Verfahren selten. Am häufigsten wurden sie bei den Glioblastomstudien eingesetzt.

5.3 Ergebnisse der Teilziele

5.3.1 Teilziel 1: Einleitende Beschreibung der Krankheitsphase der untersuchten Patienten

Einleitende Angaben zur Krankheitsphase

Insgesamt verfügten 71 der 100 Publikationen über klare Angaben zur Krankheitsphase der untersuchten Patienten in der Einleitung (Tabelle 4). Bei 10 Publikationen war die einleitende Beschreibung der Krankheitsphase hingegen unklar zu bewerten und bei 19 Publikationen fehlte jegliche Angabe. Die Berichterstattung der Publikationen unterschied sich geringfügig zwischen den 4 Krankheitsbildern. Publikationen von Studien an Pankreaskarzinompatienten beschrieben die Krankheitsphase einleitend am häufigsten und damit fast doppelt so oft wie die Studien zum Lungenkrebs. Analog war bei 8 (32 %) der Lungenkrebsstudien gar keine einleitende Angabe zur Krankheitsphase verfügbar, während dies nur bei 2 (8 %) Pankreaskarzinomstudien der Fall war.

Tabelle 4: Anzahl der Publikationen mit klaren, unklaren oder fehlenden einleitenden Beschreibungen der Krankheitsphase

Untersuchungsergebnis	Gesamt n = 100	Glioblastom (inkl. AA) n = 25	Lungen- krebs n = 25	Malignes Melanom n = 25	Pankreas- karzinom n = 25
klare einleitende Angaben	71	17	14	19	21
unklare einleitende Angaben	10	4	3	1	2
keine einleitenden Angaben	19	4	8	5	2

Als unklar wurden Angaben bewertet, wenn die Prognose oder Krankheitssituation fortgeschrittener und/oder metastasierter Tumorstadien ausschließlich durch vage Umschreibungen und Begriffe thematisiert wurde, z. B. *dismal* oder *poor*, ohne diese anschließend mit konkreten Angaben (zum Überleben) zu erläutern. Beispiele für als klar oder unklar bewertete Beschreibungen der Krankheitsphase sind in Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5: Beispiele zur einleitenden Beschreibung der Krankheitsphase

Studie	Krankheitsbild	Beschreibung
Klare einleitende Beschreibung der Krankheitsphase		
Brada 2010 [47]	Glioblastom	(...) most common primary brain tumors in adults. The prognosis after surgical resection and conventional radiotherapy is poor, with a median survival of 9 to 12 months for GBM and 36 months for A.
Zhang 2012 [140]	Lungenkrebs	(...) treatment guidelines for unselected patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) recommend four to six cycles of first-line platinum-based doublet chemotherapy. However, about only 20–35% of patients responded, and median overall survival is roughly 10 months. Second-line therapy is recommended only once a patient has progressive disease.
Mc Dermott 2008 [105]	malignes Melanom	If detected and treated at an early stage, melanoma has a cure rate of approximately 90%. In contrast, the prognosis for advanced disease is poor with an average 5-year survival rate of 18% and a median survival of 7.8 months.
Yoo 2009 [138]	Pankreaskarzinom	At the time of diagnosis, approximately half of the patients have metastases, and the median survival time barely exceeds 6 months, whereas approximately one-third of patients diagnosed with locally advanced disease have median survival times ranging between 6 and 9 months. Thus, a small proportion of patients are eligible for surgery, the only curative treatment option, at diagnosis. Even with surgery, prognosis remains poor; the 5-year overall survival was only 23.4% for patients undergoing pancreatectomy.
Unklare einleitende Beschreibung der Krankheitsphase		
van den Bent 2009 [127]	Glioblastom	Despite the recent advances that were obtained by the introduction of chemoradiotherapy with temozolomide (TMZ), the overall outcome of patients with glioblastoma multiforme (GBM) remains dismal. Especially for patients with recurrent disease, options are limited, and novel treatments are needed.
Zarogoulidis 2012 [136]	Lungenkrebs	The incidence and mortality among the patients with lung cancer are still high despite developments in diagnosis and treatment. In regard to patients with Small cell lung cancer (SCLC), until now, there is no clear evidence that any new chemotherapeutic or biological agent significantly improves response or survival.
Bedikian 2010 [49]	malignes Melanom	The results of systemic treatment of metastatic melanoma remain unsatisfactory for most patients. Dacarbazine was approved by the USA Food and Drug Administration specifically for the treatment of metastatic melanoma in 1974 and remains the standard chemotherapy for this cancer despite its limited efficacy with a response rate of 6%–8% based on recent studies that used the RECIST.
Nakai 2012 [94]	Pankreaskarzinom	Despite extensive research, the prognosis of advanced pancreatic cancer remains poor.

Überprüfung der einleitenden Angaben zur Krankheitsphase

In allen 71 Publikationen, in denen die Krankheits- bzw. (Lebens-)Phase der untersuchten Patienten klar beschrieben wurde, wurde diese auch treffend benannt.

5.3.1.1 Zusammenfassung

Insgesamt verfügten 71 der 100 Publikationen in der Einleitung über eindeutige Angaben zur fortgeschrittenen Krankheitsphase der untersuchten Patienten. In Publikationen von Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom wurde die Krankheitsphase am häufigsten klar (n = 21 von 25) beschrieben, während bei den Studien an Lungenkrebspatienten am häufigsten (n = 8 von 25) gar keine Angaben hierzu gemacht wurden.

5.3.2 Teilziel 2: Nennung des übergeordneten Therapieziels

Im Teilziel 2 wurde untersucht, ob in den eingeschlossenen Publikationen in der Einleitung das übergeordnete patientenrelevante Therapieziel (Lebensverlängerung, Verbesserung / Erhalt der Lebensqualität oder Symptomkontrolle) der Intervention benannt wurde. Dies konnte auch durch eine Aussage im Rahmen der Fragestellung der Studie (Studienziel) deutlich werden.

Insgesamt wurde in 38 Publikationen ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel identifiziert. Davon war bei 30 (79 %) Publikationen die Lebensverlängerung das allein genannte Therapieziel [47,48,51,52,56,60,66,70,76,80,83,92,93,95,96,98,99,106,110-112,115,117,118,122,125,126,128,136,142]. Die Verbesserung / der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität wurde in einer Publikation (3 %) als übergeordnetes Therapieziel genannt [75]. Sowohl die Verbesserung / der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität als auch eine Lebensverlängerung gemeinsam wurden in 5 Publikationen (13 %) genannt [62,82,103,123,138]. Die Symptomkontrolle allein wurde in einer Publikation [72] und die Symptomkontrolle und die Lebensverlängerung gemeinsam ebenfalls in einer Publikation als übergeordnete Therapieziele identifiziert [54].

Die Anzahl der Publikationen mit identifizierten übergeordneten patientenrelevanten Therapiezielen war vergleichbar zwischen den Studien an Lungenkrebs- und Pankreaskarzinompatienten (Tabelle 6). Hingegen wurde nur in 3 Publikationen über Patienten mit malignem Melanom ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel identifiziert (Tabelle 6). Bei allen Krankheitsbildern war die Lebensverlängerung das am häufigsten genannte Therapieziel.

Eine Gegenüberstellung der Extraktionen zur Therapiezielebeschreibung, zu den Fragestellungen der Studien (Studienziele) sowie den verwendeten Endpunkten findet sich im Anhang E (Tabelle 19).

Tabelle 6: Anzahl der Publikationen, in denen ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel der Intervention benannt bzw. nicht benannt wurde

	Gesamt n = 100	Glioblastom (inkl. AA) n = 25	Lungen- krebs n = 25	Malignes Melanom n = 25	Pankreas- karzinom n = 25
Übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel benannt	38	10	12	3	13
Lebensverlängerung allein (LV)	30	7	11	3	9
Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität allein (LQ)	1	1	-	-	-
LV und LQ	5	2	-	-	3
Symptomkontrolle allein	1	-	1	-	-
LV und Symptomkontrolle	1	-	-	-	1
Kein patientenrelevantes übergeordnetes Therapieziel benannt	62	15	13	22	12
anderes Therapieziel benannt	13	2	3	7	1
Therapieziel unklar	49	13	10	15	11
AA: anaplastisches Astrozytom; LQ: Lebensqualität; LV: Lebensverlängerung					

Die Verteilung der 62 Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel genannt wurde, zeigt ebenfalls die Tabelle 6. Für 49 Studien (78 %) blieb das konkrete Therapieziel unklar und für 13 (22 %) Studien wurde ein anderes Therapieziel als die Lebensverlängerung, die Verbesserung der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle genannt. Dass kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, kam mit 22 Fällen (88 %) am häufigsten in den Publikationen über Patienten mit malignem Melanom vor. Bei 7 dieser Fälle wurde ein anderes übergeordnetes Therapieziel definiert. Beispiele von Studien, für die ein anderes Therapieziel benannt wurde oder bei denen das Therapieziel unklar blieb, werden nachfolgend veranschaulicht. Die vollständige Liste der Extraktionen und Bewertungen befindet sich im Anhang F (Tabelle 20).

Folgendes Beispiel veranschaulicht den o. g. Fall, dass ein anderes Therapieziel als die Lebensverlängerung oder die (Verbesserung der) Lebensqualität genannt wurde:

- Als Kombination mit Temozolomide verabreicht, konnte für Lomeguatrib (LM) gezeigt werden, dass es humane Melanom-Xenotransplantate stärker als eine Dosis-Eskalation von TMZ (Temozolomide) allein sensibilisieren kann. (...) Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Kombination von LM und TMZ dahin gehend zu evaluieren, ob eine Verringerung der MGMT(O6-Methylguanin-DNS-Methyltransferase)-Aktivität durch LM die Effektivität von TMZ bei Patienten mit malignen Melanomen erhöht. Neben der Bestimmung der Tumoransprechrates auf LM / TMZ war unser Ziel zu testen, ob die Kombination bei Patienten, die unter TMZ-Monotherapie progredient waren, eine

Tumorreduktion bewirken kann. Sekundäre Ziele beinhalteten die Erfassung der Arzneimittel-Pharmakogenetik, MGMT-Hemmung, Sicherheit, Zeit bis zur Progression und das Überleben. (*Given in combination with temozolomide, LM (Lomeguatrib) has been shown to sensitize human melanoma xenografts more than can be achieved by escalation of TMZ (Temozolomide) dose alone. (...) The present study aimed to evaluate the combination of LM and TMZ to test whether LM attenuation of MGMT activity might increase the efficacy of TMZ in patients with advanced melanoma. Besides determining tumor response rate to LM/TMZ, we aimed to test whether the combination could produce tumor shrinkage in patients progressing on TMZ alone. Secondary objectives included assessments of drug pharmacokinetics, MGMT depletion, safety, time to progression, and survival*) (malignes Melanom [121]).

Folgende Beispiele verdeutlichen den zweiten Fall von Publikationen, bei denen die Fragestellung der Studie (Studienziel) so allgemein gehalten war, dass daraus kein eindeutiges Therapieziel abgeleitet werden konnte. Häufig wurde hier zwar die Wirksamkeit (*efficacy*) oder Tumoraktivität (*tumo(u)r activity*) der Intervention als Effekt oder Studienuntersuchungsziel genannt, nicht aber das konkrete übergeordnete Therapieziel. Das Therapieziel konnte dabei weiterhin auch nicht aus der Fragestellung der Studie (Studienziel) abgeleitet werden, da nicht angegeben wurde, wie die Wirksamkeit oder Aktivität definiert bzw. gemessen wurde.

- Da die optimale Therapie des malignen Melanoms bei Patienten im achten oder neunten Lebensjahrzehnt bislang noch nicht bestimmt wurde, haben wir die Wirksamkeit der Radiotherapie in dieser Population untersucht. (*Since the optimal management of malignant glioma in patients who are in their eighth or ninth decade of life has not been determined, we evaluated the efficacy of radiotherapy in this population*) (Glioblastom [87]).
- Klinische Studien zu Cilengitide haben gezeigt, dass der Wirkstoff gut verträglich ist. (...) Vorausgegangene Phase-2-Studien deuten darauf hin, dass ein Schema mit höherer Dosierung bei rezidivierenden malignen Gliomen mit einer höheren Anti-Tumoraktivität assoziiert sein könnte, aber diese Aktivität ist im besten Fall moderat. Die präklinischen Studien deuten darauf hin, dass Cilengitide vermutlich über mindestens 2 Wirkmechanismen verfügt. Erstens inhibiert Cilengitide die Liganden-Interaktion von Endothelialzell-Integrin, wodurch es Tumor-assoziierte endotheliale Apoptose erleichtert. Zweitens scheint die Inhibition der Integrin-Interaktion mit der extrazellulären Matrix in avb3 expremierenden Tumorzellen, die Apoptose der Tumorzellen zu fördern, ein Phänomen, das besonders an der Außenkante des Tumors beobachtet wird. (...) Daher führten wir eine klinische Studie durch, um die Effektivität und Tumorgängigkeit von Cilengitide bei Patienten mit GBM-Rezidiv zu überprüfen. (*Clinical trials of cilengitide demonstrate that the agent is well tolerated (...) Preliminary phase II studies suggest that the higher dose schedule in recurrent malignant gliomas may be associated with greater anti-tumor activity; nevertheless, this activity is modest at best. The pre-clinical studies*

suggest that cilengitide may have at least two mechanisms of action. First, cilengitide inhibits the endothelial cell integrin interaction with ligands, thereby permitting tumor-associated endothelial apoptosis. Second, in tumor cells expressing avb3, inhibition of integrin interaction with the extracellular matrix may promote tumor cell apoptosis, a phenomenon seen most potently at the leading edge of the tumor. (...)Therefore, we performed a clinical trial to assess efficacy and tumor delivery of cilengitide in patients with recurrent GBM) (Glioblastom [67]).

- Unsere Studie zielte darauf ab, die Gabe eines chemotherapeutischen oder gezielten Wirkstoffes mit Monotherapie-Aktivität zusätzlich zur hypofraktionierten Strahlentherapie zu untersuchen sowie die Vorteile und Grenzen der Standard-Ganzhirnbestrahlung zur Behandlung von Hirnmetastasen beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom zu evaluieren. *(Our trial aimed at evaluating the addition of a chemotherapeutic or targeted agent with single agent activity to standard hypofractionated radiotherapy; and to evaluate the benefits and limitations of standard WBRT [Whole brain radiotherapy] in the management of BM from NSCLC) (Lungenkrebs [100]).*
- In Phase-1- und -2-Studien zeigte Sunitinib Anti-Tumoraktivität bei Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumoren. Basierend auf diesen Ergebnissen führten wir eine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase-3-Studie durch, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer kontinuierlichen, täglichen Gabe von 37,5 mg Sunitinib pro Tag bei Patienten mit fortgeschrittenen, neuroendokrinen Pankreastumoren zu untersuchen. *(In phase 1 and 2 trials, sunitinib showed antitumor activity in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. On the basis of these findings, we conducted a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of continuous daily administration of sunitinib at a dose of 37.5 mg per day in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors) (Pankreaskarzinom [114]).*

5.3.2.1 Zusammenfassung

In 38 Publikationen wurde einleitend die Lebensverlängerung, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle als übergeordnetes Therapieziel der Prüfintervention genannt. Die Anzahl der Publikationen, in denen ein solches Therapieziel benannt wurde, unterschied sich deutlich zwischen den 4 Krankheitsbildern: von 13 Studien an Pankreaskarzinompatienten bis zu lediglich 3 Studien an Patienten mit einem malignen Melanom. Die Lebensverlängerung allein war mit insgesamt 30 Fällen das einheitlich am häufigsten genannte patientenrelevante Therapieziel. In 6 Studien wurden sowohl die Lebensverlängerung als auch die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität bzw. die Symptomkontrolle der Patienten als übergeordnete Therapieziele genannt. Ausschließlich die Verbesserung der Lebensqualität sowie allein die Symptomkontrolle wurden in 2 Publikationen als übergeordnetes Therapieziel identifiziert.

5.3.3 Teilziel 3: Studienendpunkte und Konsistenz mit den benannten Therapiezielen

5.3.3.1 Studienendpunkte

5.3.3.1.1 Primäre Endpunkte des Studienkollektivs

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die primären Endpunkte des Studienkollektivs. In allen bis auf eine Publikation wurde mindestens ein Endpunkt als primärer Endpunkt definiert. Die Ausnahme war eine Studie an Pankreaskarzinompatienten, für die aus mehreren erhobenen Endpunkten explizit keiner als primärer Endpunkt festgelegt wurde [86]. In 6 Publikationen wurden hingegen 2 oder mehr Parameter als primäre Endpunkte definiert, darunter 2 Studien über Patienten mit Glioblastom [63,119], 3 zum malignen Melanom [53,61,89] und eine zum Pankreaskarzinom [58]. Aufgrund der beschriebenen Mehrfachdefinition übersteigt die Gesamtzahl an primären Endpunkten (106) die Gesamtzahl an eingeschlossenen Studien (100).

PRO wurden in keiner Publikation als primärer Endpunkt erhoben.

Das Gesamtüberleben wurde in 53 Publikationen (Glioblastom 13 [47,51,55,79,83,87,91,95,99,103,115,123,131], Lungenkrebs 13 [48,52,56,60,76,80,84,96,100,112,116,128,136], malignes Melanom 8 [45,49,61,69,77,93,117,125], Pankreaskarzinom 19 [46,50,54,58,62,66,70,74,78,82,98,102,106,110,118,122,126,130,138]) als ein primärer Endpunkt definiert.

In 45 Publikationen (Glioblastom 11 [43,59,63,71,75,107,111,119,127,135,139], Lungenkrebs 12 [44,64,68,72,88,92,104,108,120,124,132,140], malignes Melanom 16 [53,61,73,81,85,89,97,101,105,109,113,121,129,133,137,141], Pankreaskarzinom 5 [58,94,114,134,142]) wurden Surrogatparameter als (47) primäre Endpunkte definiert.

Sicherheitsendpunkte waren in 3 Publikationen als primärer Endpunkt definiert [53,71,90].

Tabelle 7: Übersicht über die primären Endpunkte des Studienkollektivs

Primärer Endpunkt ^a	Gesamt n = 106	Glioblastom (inkl. AA) n = 27	Lungen- krebs n = 25	Malignes Melanom n = 29	Pankreas- karzinom n = 25
PRO	0	0	0	0	0
Gesamtüberleben	53	13	13	8	19
Überlebenszeit	48	12	12	8	16
Überlebensraten ^b	5	1	1	-	3
Sicherheitsendpunkte	3	1	0	1	1
Surrogatparameter^c	47	12	12	18	5
PFS	28	9	8	8	3
krankheitsfreies Überleben nach 1 Jahr (1-year disease free survival)	1	-	-	-	1
Parameter des Tumoransprechens ^d	13	1	3	8	1
Parameter der Tumorkontrolle ^e	5	2	1	2	-
sonstige Endpunkte	3	1	0	2	0

a: Eine Studie definierte unter den erfassten Parametern explizit keinen als primären Endpunkt [86]. 6 Studien nannten mehr als einen primären Endpunkt (Glioblastom [63,119], malignes Melanom [53,61,89], Pankreaskarzinom [58]). Deshalb weicht die Summe der Endpunkte von der Gesamtzahl an Studien ab.

b: umfasst Überlebensraten nach 6, 9, 12 und 36 Monaten

c: Differenzierung in Anlehnung an IQWiG-Projekt A10-05 (Version 1.1)

d: umfasst folgende Parameter: objektive Ansprechrates (objective response rate), bestes Gesamtansprechen (best overall response), (Tumor-)Ansprechrates ((tumor) response rate), klinisches Ansprechen (clinical response)

e: umfasst folgende Parameter: Zeit bis zur Tumorprogression (time to tumor progression [TTP]), Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure), Tumorkontrollrate nach 6 Monaten (tumor control rate after 6 months), Zeit bis zur zweiten Progression (time to 2nd progression), frühe Krankheitskontrollrate (early disease progression rate)

AA: anaplastisches Astrozytom; PFS: progressionsfreies Überleben; PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome)

In 3 Studien wurden folgende studienspezifische, primäre Endpunkte erhoben:

- der Anteil an Patienten mit einem histologisch bestätigten, malignen Gliom nach zentraler neuropathologischer Prüfung frei von residualen kontrastaufnehmenden Läsionen beim postoperativen MRT (*the proportion of patients with histologically confirmed malignant glioma on central neuropathological review without residual contrast-enhancing tumour on postoperative MRI*) (Glioblastom [119]),
- Zeit bis zum Auftreten von ZNS-Metastasen (*Time to CNS metastases (time from randomisation to the radiological occurrence of CNS failure)*) (malignes Melanom [65]),
- Einfluss der zusätzlichen Gabe von GM-CSF zur MPS160/ISA-51 Impfung (maximale Veränderung der Frequenz von peptidspezifischen, zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) im peripheren Blut verglichen mit den Werten vor der Therapie (Tetramer-Analyse) (*impact of the addition of GM-CSF to the MPS160/ISA-51 vaccine (maximum*

change in the frequency of peptide-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in peripheral blood from pretreatment levels (tetramer analysis) (malignes Melanom [57]).

5.3.3.1.2 Überlebenszeit und PRO: patientenrelevante Endpunkte

Das Gesamtüberleben wurde in 98 der 100 (98 %) Publikationen als einer der Studienendpunkte definiert. Ausnahmen waren je eine Studie an Patienten mit Glioblastom [67] und malignem Melanom [133].

PRO wurden in 36 Publikationen als sekundäre oder tertiäre Studienendpunkte im Methodenteil genannt (Tabelle 8). Nur in 31 (86 %) Fällen wurden zugleich auch die entsprechenden Ergebnisse zu den PRO in der Primärpublikation berichtet. Hingegen wurde in 2 Publikationen auf eine separate Berichterstattung der Ergebnisse zu den PRO verwiesen [66,81], und in 3 Publikationen wurden weder die Ergebnisse berichtet noch Angaben zu einer sekundären Publikation gemacht [56,95,129]. 32 Publikationen verfügten über Angaben zu den eingesetzten Instrumenten.

Zwischen den 4 Krankheitsbildern unterschied sich die Anzahl der Publikationen, in denen PRO als Endpunkt eingesetzt wurden. Am häufigsten wurden PRO bei Studien an Patienten mit einem Pankreaskarzinom erhoben (13 Studien) [50,54,58,62,66,70,82,86,90,98,110,114,122], gefolgt von 11 Glioblastom- [47,75,79,87,95,99,103,111,123,131,135], 10 Lungenkrebs- [52,56,68,72,76,84,92,100,116,140] und 2 Melanom-Studien [81,129]. In den beiden Publikationen der Melanomstudien wurden weder die Ergebnisse zu den PRO berichtet noch gab es genauere Information zu den Erhebungsmethoden.

Die Autoren nannten am häufigsten die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität als erhobenes PRO (21/31; Tabelle 8). Daneben wurden in 4 Studien wörtlich „patient reported outcomes“ [92,114,116,135] und in weiteren 4 Studien explizit ein oder mehrere krankheitsspezifische Symptome als Studienendpunkte genannt [50,76,110,140]. In 2 Studien waren sowohl die Lebensqualität als auch das Symptom Schmerz Studienendpunkte [62,86]. Eine einheitliche Verwendung und Abgrenzung der verwendeten Konzepte und Begriffe zu den PRO-Studienendpunkten war nicht ersichtlich, so dass in Tabelle 8 die verwendeten Formulierungen aus den Publikationen aufgeführt sind.

Tabelle 8: Erhebung von PRO und eingesetzte Instrumente

Erhebung von PRO ^a	Gesamt n = 36	Glioblastom (inkl. AA) n = 11	Lungen- krebs n = 10	Malignes Melanom n = 2	Pankreas- karzinom n = 13
PRO definiert und Ergebnisse berichtet	31	10	9	-	12
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität	21	9	4	-	8
„Patient reported Outcomes“	4	1	2	-	1
explizit und ausschließlich Symptome	4	-	2	-	2
(gesundheitsbezogene) Lebensqualität und Symptome	2	-	1	-	1
PRO definiert, aber Ergebnisse separat publiziert oder nicht berichtet	5	1	1	2	1
Studien, die validierte Instrumente einsetzen^b	32	10	9	-	13
Verwendete, validierte Instrumente^c					
EORTC QLQ-C30	19	7	2	-	10
tumorspezifisches Zusatzmodul ^d	10	4	1	-	5
FACT (tumorspezifische Module) ^e	8	3	3	-	2
EQ-5D	2	-	2	-	-
VAS (Schmerzeinschätzung)	2	-	-	-	2
Memorial Pain Assessment Card	1	-	-	-	1
sonstige ^f	2	-	2	-	-
studien spezifische Instrumente^g	1	-	-	-	1
<p>a: umfasst die Erfassung der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität und Symptome, nicht aber Schäden und (behandlungsbedingte) unerwünschte Ereignisse</p> <p>b: zeigt die Anzahl an Studien, die Angaben zum Einsatz mind. eines der folgend aufgeführten Instrumente machte (der EORTC PAN26 wurde hier als validiertes Instrument mitgezählt, obwohl die finale internationale Validitätsprüfung im Rahmen klinischer Studien noch andauert)</p> <p>c: Da mehrere Studien mehrere Instrumente gleichzeitig einsetzen, stimmt die Anzahl an Studien nicht mit der Anzahl der Instrumente überein.</p> <p>d: Glioblastom: QLQ-BN20; Lungenkrebs: QLQ-LC13; Pankreaskarzinom: PAN26</p> <p>e: Glioblastom: FACT-Br; Lungenkrebs: FACT-L und -LCS; Pankreaskarzinom: FACT-Hep</p> <p>f: Lungenkrebs: LCSS, Spitzer Quality of Life Index (SQLI)</p> <p>g: <i>ESPAC-32 patient questionnaires</i>.</p> <p>AA: anaplastisches Astrozytom; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; ESPAC-32: European Study Group for Pancreatic Cancer; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; PFS: progressionsfreies Überleben, PRO: patientenberichteter Endpunkt (patient reported outcome); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer 30; QLQ-BR20: Quality of Life Questionnaire-Brain cancer; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13, QLQ-PAN26: Quality of Life Questionnaire-Pancreatic Cancer 26; VAS: visual analogue scale</p>					

Die verwendeten Instrumente waren fast ausschließlich etablierte, validierte und überwiegend multidimensionale, krankheitsspezifische Fragebögen. Am häufigsten wurde der Kernfragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (Quality of Life Questionnaire Cancer30 [QLQ C-30]) eingesetzt, oft in Kombination mit dem entsprechenden tumorspezifischen Zusatzmodul (Glioblastom: QLQ-BN20,

Lungenkrebs: QLQ-LC13, Pankreaskarzinom: QLQ-PAN26) [47,54,62,66,68,70,75,79,84, 86,87,90,98,100,103,114,122,123,131]. In 8 Studien wurde ein tumorspezifisches Modul des FACT verwendet (Glioblastom: FACT-Br; Lungenkrebs: FACT-L und -LCS; Pankreaskarzinom: FACT-Hep) [52,76,82,99,110,111,135,140]. Speziell zur Schmerzeinschätzung wurden die visuelle Analogskala (VAS) [52,86] und die Memorial Pain Assessment Card verwendet [62]. Weitere verwendete Instrumente umfassten den EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) Index [92,116], den Spitzer Quality of Life Index (SQLI) [72] und die Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) [72]. Eine Studie an Patienten mit Lungenkarzinom erfasste mit dem Endpunkt Lebensqualität auch den kognitiven Funktionsstatus und setzte dazu neben dem EORTC QLQ-C30 die Mini Mental State Examination [MMSE] ein [100]. Die MMSE wurde weiterhin auch in einer Glioblastomstudie neben dem Neuropsychiatric Inventory und der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) zur Messung der kognitiven Funktion eingesetzt [87]. Da der kognitive Funktionsstatus in beiden Fällen jedoch per Proxy bestimmt wurde und die Instrumente bislang nicht für Krebspatienten validiert sind, wurden sie nicht als PRO bewertet und nicht in der Tabelle 8 mit aufgeführt.

Eine Studie verwendete ein studienspezifisches Instrument (European Study Group for Pancreatic Cancer [ESPAC] -32), das in einer vorausgegangenen Studie entwickelt wurde und die Schmerzintensität (Patienten-Einschätzung), den Verbrauch an Analgetika, den Karnofsky Index und Gewichtsverlust berücksichtigt [98].

5.3.3.2 Konsistenz von benannten Therapiezielen und Studienendpunkten

In der Tabelle 19 im Anhang E sind alle 38 Publikationen, in denen die Therapieziele Lebensverlängerung, Verbesserung / Erhalt der Lebensqualität oder Symptomkontrolle benannt wurden, aufgeführt (vgl. Abschnitt 5.3.2). Es werden die extrahierten Textstellen zum Therapieziel, die Fragestellung der Studie (Studienziel) sowie die primären Endpunkte präsentiert und speziell die Erfassung der Überlebenszeit der Patienten und von PRO angegeben. War der primäre Endpunkt nicht konsistent mit dem benannten Therapieziel, ist dies zur Verdeutlichung grau in der Tabelle unterlegt.

In den 30 Publikationen, in denen die Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel benannt wurde (vgl. Abschnitt 5.3.2), wurde jeweils auch ein Endpunkt zur Überlebenszeit erhoben und davon in 27 (90 %) Fällen als primärer Studienendpunkt. In den anderen 3 Studien (10 %) wurden anstelle der Überlebenszeit (kombinierte) Surrogatparameter als primäre Studienendpunkte erhoben: das progressionsfreie Überleben (nach 6 Monaten) [92,111] und die krankheitsfreie Überlebensrate nach einem Jahr [142].

In 5 der 6 Publikationen, in denen einleitend die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität allein oder neben der Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel der Intervention identifiziert wurde, wurde die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität auch als sekundärer Studienendpunkt mit erhoben [62,75,82,103,123]. Die Ausnahme bildet eine Pankreaskarzinomstudie, in der kein PRO mit erhoben und als primärer Studienendpunkt das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten verwendet wurde [138]. Ähnlich wurden auch in

der Studie, bei der in der Publikation die Symptomkontrolle als übergeordnetes Therapieziel der Intervention genannt wurde, zwar Symptome im Rahmen des sekundären Endpunktes Lebensqualität anhand der LCSS erfasst, jedoch ein Surrogatparameter als primärer Studienendpunkt definiert (Zeit bis zur zweiten Progression) [72].

5.3.3.3 Zusammenfassung

Endpunkte zum Gesamtüberleben und Surrogatparameter (einschließlich kombinierter Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben) waren mit 53 bzw. 45 Publikationen die am häufigsten erhobenen, primären Studienendpunkte. In jeweils 3 Publikationen wurden sicherheits- bzw. studienspezifische Endpunkte als primäre Studienendpunkte verwendet. Ein PRO wurde in keiner Studie als primärer Endpunkt eingesetzt. 6 Studien definierten mehr als einen primären Endpunkt und eine Studie explizit keinen. Deshalb weicht die Anzahl der primären Endpunkte (106) von der Anzahl der eingeschlossenen Studien (100) ab.

Das Gesamtüberleben wurde in 98 Publikationen als einer der definierten Studienendpunkte betrachtet. Ausnahmen waren je eine Studie an Patienten mit Glioblastom und malignem Melanom.

PRO wurden insgesamt in 36 Publikationen als sekundäre oder tertiäre Studienendpunkte im Methodenteil genannt. Von diesen wurden in 32 (84,2 %) Fällen die verwendeten Instrumente angegeben und in 31 (86 %) zugleich auch die entsprechenden Ergebnisse in der Primärpublikation berichtet. Die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität wurde explizit in 21 dieser 31 Studien am häufigsten als erhobener patientenberichteter Endpunkt erwähnt.

Die verwendeten Instrumente zur Erfassung der PRO waren fast ausschließlich etablierte, validierte und überwiegend multidimensionale, krankheitsspezifische Fragebögen. Am häufigsten wurde der Kernfragebogen EORTC (QLQ C-30) oder die entsprechenden tumorspezifischen Zusatzmodule eingesetzt. Weiterhin kamen die tumorspezifischen Fragebögen der FACT, der EQ-5D, die LCSS, sowie die VAS und die Memorial Pain Assessment Card zur Schmerzeinschätzung zum Einsatz.

Die Konsistenz der benannten Therapieziele gemäß Teilziel 2 und den erhobenen Studienendpunkten insgesamt war weitgehend gegeben. In allen 30 Publikationen, in denen einleitend die Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel gemäß Teilziel 2 identifiziert wurde, war auch ein Endpunkt zum Gesamtüberleben definiert, davon in 27 Fällen als primärer Endpunkt. In allen Publikationen, in denen einleitend die Verbesserung / der Erhalt der Lebensqualität oder die Symptomkontrolle neben der Lebensverlängerung als übergeordnetes Therapieziel genannt wurden, wurde die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität bzw. (andere) PRO auch als sekundärer Studienendpunkt neben einem primären Endpunkt zum Gesamtüberleben erhoben.

5.3.4 Teilziel 4: Terminologie

Die Tabelle 9 zeigt die Anzahl der Publikationen, in denen die jeweiligen Begriffe im Volltext und / oder im Abstract vorkamen, sowie die Anzahl der Publikationen, in denen diese Begriffe definiert wurden. Im Folgenden werden für die untersuchten Begriffe die verfügbaren Definitionen und / oder der Kontext erläutert. Dabei werden Zitate aus den Publikationen verwendet, die sowohl übersetzt als auch anschließend im Originalwortlaut (in Klammern und kursiver Setzung) präsentiert werden.

Tabelle 9: Vorkommen und Definition der Zielbegriffe in den untersuchten Publikationen

Begriff ^a	Gesamt n = 100	Glioblastom (inkl. AA) n = 25	Lungen- krebs n = 25	Malignes Melanom n = 25	Pankreas- karzinom n = 25
<i>curative</i>	14 (0)	3	2	2	7
Definition	2	1	-	1	-
verwandte Begriffe für <i>curative</i>^b	13 (0)	-	2	6	5
Definition	-				
<i>palliative</i> ^c	4 (0)	-	-	1	3
Definition	-				
<i>palliative care</i>	3 (1)	1	1 (1)	-	1
Definition	-				
<i>palliative therapy / treatment</i>	15 (1)	2 (1)	5 (0)	2 (0)	6 (0)
Definition	-				
<i>palliation</i>	3 (0)	1	-	1	1
Definition	-				
<i>best supportive care</i>	19 (6)	1	9 (2)	-	9 (4)
Definition	2	-	-	-	2
<i>supportive care</i>	12 (1)	3 (1)	3	5	1
Definition	4	1	-	3	-
<i>supportive therapy / treatment</i>	4 (0)	2	1	-	1
Definition	-				
<i>terminal (care)</i>	-	-	-	-	-
<i>end-of-life (care)</i>	-	-	-	-	-
<i>advance care</i>	-	-	-	-	-
<i>salvage therapy / treatment</i>	11 (0)	8	-	2	1
Definition	1	1			
<i>cancer / tumo(ur) / disease control</i>	31 (5)	2 (1)	10 (1)	9	10 (3)
Definition ^d	20	1	8	6	5

a: Dargestellt ist die Anzahl an Publikationen, in denen der Begriff im Volltext und / oder Abstract (in Klammern) vorkam.
b: *curable* (n = 2 Pankreaskarzinom-Studien); *to cure* (n = 11, davon 2 Lungen-, 3 Pankreaskarzinom- und 6 Melanom-Studien)
c: Das Vorkommen bezieht sich auf das einzelne Adjektiv, d. h., die separat analysierten Begriffe *palliative care / palliative therapy / treatment* sind hier nicht mitgezählt.
d: Die Definitionen beziehen sich ausschließlich auf den Begriff *disease control(rate)*.

5.3.4.1 Curative und verwandte Begriffe

Der Begriff *curative treatment* wurde zwar in 14 Publikationen verwendet, aber nicht im eigentlichen Sinne definiert. Er wurde v. a. im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien zur Beschreibung erlaubter Therapie-Vorgeschichten der Patienten verwendet und damit teilweise annähernd operationalisiert. Solche Operationalisierungen unterschieden sich allerdings. Beim Glioblastom wurde eine Behandlung von anderen primären Karzinomen als kurativ verstanden, wenn die Patienten nach der Erstdiagnose 2 Jahre rezidivfrei lebten. In einer Publikation zum malignen Melanom wurde eine kurative Behandlungsintention für andere Karzinome mit einem krankheitsfreien Überleben von mindestens 5 Jahren assoziiert:

- Ausschlussgründe waren andere primäre Karzinome, soweit nicht kurativ behandelt ohne Rückfall bis 2 Jahre nach Erstdiagnose (*Exclusion criteria were other primary cancers, except (...) curatively treated malignancy without relapse at least 2 years after diagnosis*) (Glioblastom [103]).
- Patienten mit einer Krebsvorgeschichte neben dem Melanom wurden ausgeschlossen, mit der Ausnahme von anderen kurativ behandelten Hautkrebsformen oder Carcinoma in Situ der Cervix oder anderen Karzinomen, die mit kurativer Intention und einer krankheitsfreien Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren behandelt worden waren. (*Patients with history of neoplasm other than melanoma were excluded, except for curatively treated nonmelanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix or other cancers treated with a curative intent in patients with a disease-free survival of >5 years*) (malignes Melanom [49]).

Bei den Publikationen über Patienten mit Glioblastom, malignem Melanom und Pankreaskarzinom kam der Begriff auch zur Beschreibung der Krankheitsphase der Patienten vor. Dabei wurde als *curative* ein Krankheitsverlauf ohne Rezidiv verstanden oder wenn eine vollständige chirurgische Entfernung möglich ist (Beispiele zum Glioblastom und malignen Melanom siehe Operationalisierungen oben):

- Einschlusskriterien waren (...) metastasierendes oder lokal weit fortgeschrittenes und nicht kurativ resezierbares Adenokarzinom des Pankreas. (*Eligible patients were [...] metastatic or locally advanced pancreatic adenocarcinoma not amenable to curative resection*) (Pankreaskarzinom [70]).

Die verwendeten verwandten Begriffe zu *curative* waren (*to*) *cure*, *curable*, *cure rate*. Diese Begriffe kamen überwiegend in der Einleitung oder den Methoden vor, um frühe Krankheitsphasen zu beschreiben, die nicht die untersuchten Patienten betrafen, sondern im Gegensatz dazu beschrieben wurden.

Beim Krankheitsbild Lungenkrebs wurde in 2 Publikationen die Wahrscheinlichkeit auf Heilung (*[to] cure*) durch alleinige Radiotherapie oder Kombinationstherapie im lokal fortgeschrittenen Stadium als gering beschrieben:

- Wenngleich die Wahrscheinlichkeit einer Kuration für lokal fortgeschrittenes NSCLC durch alleinige Bestrahlung klein ist, erscheint diese Behandlung für geschwächte ältere Patienten angemessener als eine Cisplatin-basierte begleitende Chemotherapie – aufgrund der höheren Toxizität dieser Kombinationsbehandlung. (*Although the probability of achieving a cure for locally advanced NSCLC with radiation alone is small, radiotherapy alone seems to be more suitable than cisplatin-based combination chemotherapy for unfit elderly patients, because of the higher toxicity of concomitant chemo radiotherapy*) [48].
- Die kombinierte Chemo-Radiotherapie wurde Standard für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, soweit sie sich in gutem Allgemeinzustand befinden (...) Gleichwohl bleibt die Wahrscheinlichkeit einer Heilung wegen des hohen Risikos für das Auftreten lokaler und entfernter Metastasen gering. (*Thus, combined chemo radiotherapy became the standard of care for patients with locally advanced NSCLC with high performance status [...] Nevertheless, the chance of curing the disease remains low because of the high risk of local and distant failure*) [60].

Beim Krankheitsbild malignes Melanom wurde in 3 Publikationen verdeutlicht, dass die Heilungsrate (*cure rate*) bei früher Diagnose hoch sei, während die Prognose für fortgeschrittene oder metastasierte Stadien schlecht ausfalle, mit Angaben zur 5-Jahres-Überlebensrate von < 5 % bis 18 %:

- Soweit frühzeitig diagnostiziert, kann das Melanom mittels chirurgischer Resektion in hohem Umfang geheilt werden. Wenn jedoch Fernmetastasen / Stadium IV dokumentiert sind, ist die Prognose schlecht. Das mediane Überleben beträgt 6 bis 8 Monate, die 5-Jahres-Überlebensrate weniger als 5 Prozent. Es gibt einige Hinweise, dass eine Minderheit von Patienten mit Stadium IV bei Behandlung mit hohen Dosen von Interleukin-2 (IL-2) ein langes Überleben aufweist (7 %). (*When it is diagnosed early, melanoma is characterized by a high cure rate by surgical resection. However, once distant metastases/stage IV disease is documented the prognosis is poor, with a median survival rate of 6-8 months and a 5-year survival rate of less than 5%. There is some evidence that a minority of patients with stage IV disease treated with high doses of interleukin-2 (IL-2) have long-term survival (7%)*) [77].
- Bei frühzeitiger Entdeckung und Behandlung weist das Melanom eine Heilungsrate von annähernd 90 Prozent auf. Hingegen ist die Prognose der fortgeschrittenen Erkrankung schlecht. Das durchschnittliche 5-Jahres-Überleben beträgt 18 %, das mediane Überleben 7,8 Monate. (*If detected and treated at an early stage, melanoma has a cure rate of approximately 90%. In contrast, the prognosis for advanced disease is poor with an average 5-year survival rate of 18% and a median survival of 7.8 months*) [105].

Bei den Studien an Pankreaskarzinompatienten wurden die Begriffe *cure* und *curable* bei der Beschreibung der Krankheitsphase im Kontext einer frühen Diagnose verwendet. Als potenziell heilbar wurde die Krankheit bei Resektionsfähigkeit des Tumors bezeichnet und

unter einer Heilung wurde spezifischer das Ausbleiben eines Rezidivs nach der Resektion verstanden [86,90,98,142]:

- Pankreaskrebs ist eine der führenden Todesursachen von Krebserkrankungen weltweit, mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 5 %. Die Prognose von Patienten, die operiert werden können, ist besser, und in spezialisierten Zentren können Resektionsraten von mehr als 15 % erzielt werden. Auch wenn die Operation keine Kuration garantieren kann, verbessert sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf etwa 10 Prozent nach der Resektion. (*Pancreatic cancer is one of the major causes of cancer death globally, with a 5-year survival rate of less than 5%. The outlook for those patients who can undergo surgical resection is better, and in specialized centers, resection rates greater than 15% can be achieved. Although surgery cannot guarantee a cure, the 5-year survival does improve to around 10% following resection*) [98].

5.3.4.2 Palliative care, palliative therapy / treatment und palliation

Der Begriff *palliative care* kam nur dreimal im gesamten Studienpool vor und wurde keinmal definiert.

In einer Publikation einer Glioblastomstudie war der Kontext die Erläuterung eines Behandlungsarms „supportive care“, der sich durch ein Palliativversorgungs-Team auszeichnete, für das es jedoch keine weitere Erläuterung gab:

- Die unterstützende Behandlung bestand aus Kortikosteroiden und Antikonvulsiva, Physiotherapie und psychologischer Beratung sowie der Betreuung durch ein Palliativversorgungs-Team. (*Supportive care consisted of treatment with corticosteroids and anticonvulsant agents, physical and psychological support, and management by a palliative care team*) [87].

In einer Publikation einer Lungenkrebsstudie wurde diskutiert, dass es weiterer Studien bedarf, die untersuchen, wann ältere Patienten von einer reinen Palliativversorgung (anstelle von Chemotherapien) profitieren:

- Ergänzende Studien sind erforderlich, um die Patienten zu identifizieren, die ausschließlich eine Palliativversorgung erhalten sollten. (*In addition, studies are needed to identify patients who should receive palliative care only*) [72].

In einer Publikation einer Pankreaskarzinomstudie kam der Begriff einmal im Kontext einer Behandlung mit *best supportive care* vor:

- BSC wurde bei allen Patienten entsprechend den aktuellen palliativmedizinischen Leitlinien eingesetzt. (*BSC was provided to all patients according to current palliative care guidelines.*) [102].

In diesem Falle wurden die erwähnten Palliativversorgungs-Leitlinien jedoch nicht zitiert.

Das einzelne Adjektiv *palliative* wurde in 4 Publikationen verwendet, davon eine Glioblastom- und 3 Pankreaskarzinomstudien. Aus dem Kontext kann in einem Fall geschlussfolgert werden, dass palliativ als Gegensatz zu einer Therapie mit dem Ziel der Heilung verstanden wird. Eine andere Studie priorisierte als Therapieziel in der palliativen Situation von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom die Therapiesicherheit gegenüber der Wirksamkeit:

- Neuroendokrine Tumoren der Pankreas sind seltene Formen, die aus endokrinen Zellen des Pankreas entstehen. Die operative Entfernung ist der entscheidende Faktor bei resezierbaren Formen. Eine Behandlung, die auf Metastasen in der Leber abzielt, hat einen gewissen palliativen Nutzen. Somatostatin-Analoga lindern Symptome der Hormonhypersekretion aktiver Tumoren und verzögern möglicherweise bei ausgewählten Patienten die Krankheitsprogression. (*Pancreatic neuroendocrine tumors are uncommon tumors arising from endocrine cells of the pancreas. Surgery is the mainstay of treatment for resectable disease, and therapy directed to the liver may have some palliative benefit for metastases that occur predominantly in the liver. Somatostatin analogues relieve symptoms resulting from hormone hypersecretion in functioning tumors and may delay disease progression in selected patients (...)*) [114].
- Die Patienten wurden ausschließlich adjuvant und / oder neoadjuvant behandelt. Die Behandlung erfolgte ohne palliative Intention. (*Patients had adjuvant and/or neoadjuvant therapy only, and no therapy with palliative intent*) [85].
- Angesichts der palliativen Funktion der Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ist Sicherheit genauso wichtig wie Wirksamkeit. (*Given the palliative role of chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer, safety is as important as efficacy*) [94].

Der Begriff *palliative therapy / palliative treatment* wurde 15-mal verwendet, aber nicht eindeutig definiert. Der Begriff kam überwiegend in der Einleitung oder dem Methodenabschnitt vor. Der Kontext weist auf einen uneinheitlichen Gebrauch und unterschiedliche Bedeutungszuweisungen des Begriffs hin.

Bei Publikationen, die den Begriff in der Einleitung verwendeten, war der Kontext meist die Beschreibung der Krankheitsphase der Patienten und des damit verbundenen Standards im Therapieansatz:

- Die Mehrheit der Patienten mit Lungenkrebs befindet sich bei Diagnosestellung im Stadium IIIb oder IV, und eine palliative Behandlung mit platingestützter Chemotherapie mit 2 Substanzen ist therapeutischer Standard. (*A majority of patients with lung cancer have stage IIIb or IV disease at the time of diagnosis, and palliative therapy with platinum-based double-agent chemotherapy is the standard therapy*) (Lungenkrebs [64]).
- Nachdem Gemcitabin zum Standard in der palliativen Behandlung des Pankreaskarzinoms erklärt wurde, wurden einige Phase-I/II-Studien begonnen, um die Rolle von Gemcitabin-

gestützter Chemoradiotherapie bei lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu definieren. (*After gemcitabine was established as a standard of care in the palliative treatment of pancreatic cancer (Burriss et al., 1997), several phase I/II trials were initiated to define the role of gemcitabine-based/-containing CRT for LAPC*) (Pankreaskarzinom [130]).

Häufig fiel der Begriff auch im Kontext der Ein- und Ausschlusskriterien im Methodenteil zur Beschreibung erlaubter und nicht erlaubter Krankheits- oder Therapievorgeschichten der Patienten. So wurden mehrfach Interventionen oder diagnostische Verfahren aufgezählt, die mit unterschiedlichen Adjektiven beschrieben wurden:

- Indikation zur Operation: kurativ / palliativ / Gewinnen einer Biopsie / unbekannt / andere. (*Reason for surgery: curative / palliative / biopsy / unknown / other*) (Glioblastom [59])
- Eine palliative Radiotherapie und hämatopoetische Wachstumsfaktoren wurden eingesetzt, falls angemessen. 3 Wochen nach vollständiger Radiotherapie erhielten die Patienten 2 zusätzliche Zyklen primärer Chemotherapie. Die Patienten der Gruppen B und C erhielten weiterhin Somatostatin wie oben beschrieben. In speziellen Situationen wurden Patienten ergänzend untersucht und / oder erhielten eine notwendige palliative Behandlung. (*Palliative radiotherapy and hematopoietic growth factors were administered as appropriate. Three weeks after radiotherapy completion, patients received 2 additional CHT cycles and patients of Groups B and C continued receiving somatostatine as mentioned above. In specific patient situation additional investigation and/or palliative treatment were used as necessary*) (Lungenkrebs [136])
- Ausschlussgründe waren: vorausgehende palliative oder adjuvante Chemotherapie, vorausgehende Radiotherapie (weniger als 4 Wochen), Hirnmetastasen, eine Krankengeschichte mit malignen Tumoren, schwangere oder stillende Frauen sowie lokal fortgeschrittenes Karzinom. (*Exclusion criteria were: previous palliative or adjuvant chemotherapy, prior radiotherapy <4 weeks, brain metastases, a medical history of malignant tumours, pregnant women or woman who were breast feeding, and locally advanced cancer*) (Pankreaskarzinom [66]).

In Publikationen der Studien an Patienten mit einem Lungenkrebs wurde die „palliative Radiotherapie“ einmal ähnlich zu *supportive care* als eine zusätzliche Begleit- / Bedarfsversorgung während der Chemotherapie beschrieben (s. o. [136]) und einmal als ein Bestandteil von *best supportive care* [96]:

- Das Ausmaß der notwendig werdenden medizinischen Maßnahmen wurde eingeschätzt durch Dokumentation des Einsatzes der bestunterstützenden Behandlung (beispielsweise Schmerzmittel, Antiemetika, Antibiotika, Hämatopoese stimulierende Substanzen, Transfusionen, palliative Bestrahlung extrathorakaler Strukturen sowie Ernährungsergänzung). (*Resource use was assessed by recording the use of measures of*

best supportive care (eg, analgesics, antiemetic drugs, anti-infective drugs, colony-stimulating factors, erythropoiesis-stimulating agents, transfusions, palliative radiation to extrathoracic structures, and nutritional support)) (Lungenkrebs [96]).

Entgegengesetzt zu o. g. Beispiel gab es in einer Pankreaskarzinomstudie eine explizite Abgrenzung zwischen der „palliativen Chemotherapie“ und einer Behandlung nach *best supportive care*. Als Behandlungsziel eines palliativen Therapieansatzes wurden bei Publikationen von Pankreaskarzinomstudien spezifisch die Verbesserung der Lebensqualität und die Vorbeugung eines „lokalen Therapieversagens“ genannt:

- Es wurde gezeigt, dass der Einsatz einer palliativen Chemotherapie das Überleben und die Lebensqualität verbessert, wenn man sie mit bestunterstützender Behandlung bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand vergleicht, auch wenn der Überlebensvorteil gering war. (*The use of palliative chemotherapy has been shown to improve survival and quality of life (QoL) compared with best supportive care in patients with good performance status (PS), although the survival gain was modest*) (Pankreaskarzinom [62])
- Speziell die Verhütung lokaler Rückfälle durch den Einsatz effektiver Chemoradiotherapie sollte als bedeutendes palliatives Behandlungsziel bei Patienten mit local fortgeschrittenem Pankreaskarzinom betrachtet werden. (*Specifically the prevention of local failure with the use of effective CRT should be regarded as an important palliative treatment goal in patients with LAPC*) (Pankreaskarzinom [130]).

Der Begriff *Palliation* wurde dreimal verwendet, aber nicht explizit definiert. In einer Publikation einer Glioblastomstudie erfolgte die Verwendung im Zusammenhang mit der Lebensqualität als relevantem Therapieziel. In einer Pankreaskarzinomstudie wurde eine *Symptom-Palliation* im Sinne von Symptomlinderung als primäres Therapieziel im Kontext des inoperablen Stadiums genannt:

- Da das Behandlungsziel bei älteren Patienten mit Glioblastom *Palliation* ist, ist die Lebensqualität bedeutsam. (*Since the goal of the treatment of glioblastoma in older patients is palliation, the quality of life is relevant*) (Glioblastom [87]).
- Die Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinom wird in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, bei dem eine Operation unmöglich ist. Die primären Behandlungsziele sind dann Lebensverlängerung und Linderung von Symptomen. (*The majority of patients with pancreatic cancer are diagnosed in the advanced, unresectable stage, when the primary goals of treatment are survival prolongation and symptom palliation*) (Pankreaskarzinom [54]).

5.3.4.3 Best supportive care (BSC)

Die Verwendung des Begriffs *best supportive care* unterschied sich zwischen den Publikationen aus den 4 Krankheitsbildern. Während der Begriff in je 9 Publikationen zu den Krankheitsbildern Lungen- und Pankreaskarzinom vorkam, war dies nur bei einer

Glioblastom- und bei keiner Melanomstudie der Fall. Folgende 2 Definitionen aus Publikationen zum Pankreaskarzinom wurden identifiziert:

- BSC wurde definiert als die Gabe von Schmerzmittel, Antibiotika, Transfusionen, Gabe von therapeutischen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Erythropoetin sowie andere angemessene unterstützende Maßnahmen einschließlich Begleitmedikationen ohne Anti-Tumor-Effekte. (*BSC was defined as analgesics, antibiotics, transfusions, therapeutic haematopoietic colony-stimulating factors, erythropoietin and other appropriate supportive measures including concomitant medications that do not have anti-tumour effects*) [50].
- BSC wurde allen Patienten zur Verfügung gestellt entsprechend den aktuellen Leitlinien zur Palliativversorgung. BSC beinhaltet insbesondere angemessene Schmerzbehandlung, Infektionsbekämpfung, Gallengangs-Stents (wenn nötig), soziale Unterstützung, bedarfsgerechte psychoonkologische Interventionen sowie Ernährungsberatung / -intervention. Patienten im BSC-Arm wurden regelmäßig in der Ambulanz gesehen, wenigstens alle 14 Tage. (*BSC was provided to all patients according to current palliative care guidelines. BSC included in particular adequate pain management, therapy of infection, biliary-stent intervention if needed, social supply and on demand psychooncologically intervention and nutrition consultation/intervention. Patients in the BSC arm regularly were seen in the outpatient department at least every 14 d*) [102].

Üblicherweise beschreibt der Begriff *best supportive care* wie in den o. g. Definitionen eine Versorgung der Patienten mit unterstützenden Medikamenten ohne Wirkung auf die Grunderkrankung. Im zweiten Beispiel wird allerdings auch auf die Notwendigkeit psychosozialer Maßnahmen hingewiesen. Wie u. g. Publikation über Patienten mit Lungenkrebs schließt BSC aber oft auch symptomlindernde Interventionen (wie z. B. eine als palliativ bezeichnete Strahlentherapie) mit ein (bei den übersetzten Textstellen wird der Begriff im Originalwortlaut belassen und in Anführungszeichen gesetzt):

- Der Ressourcenverbrauch wurde eingeschätzt durch Dokumentation des Einsatzes der *best supportive care* (beispielsweise Schmerzmittel, Antiemetika, Antibiotika, Hämatopoese stimulierende Substanzen, Transfusionen, palliative Bestrahlung extrathorakaler Strukturen sowie Ernährungsergänzung). (*Resource use was assessed by recording the use of measures of best supportive care (eg, analgesics, antiemetic drugs, anti-infective drugs, colony-stimulating factors, erythropoiesis-stimulating agents, transfusions, palliative radiation to extrathoracic structures, and nutritional support)* (Lungenkrebs [92]).

In einer Publikation einer Pankreaskarzinomstudie wurde der Begriff nur im Abstract zur Betitelung eines Placeboarms verwendet, der im Volltext als solcher benannt wird [114]. Analog wurde der Begriff *best supportive care* in einer weiteren Pankreaskarzinomstudie kontextuell mit keiner (dem Verzicht auf eine) krankheitsmodifizierenden Behandlung gleichgesetzt, in einer Lungenkrebsstudie hingegen mit einer Palliativversorgung:

- Des Weiteren beinhaltete in der Zweitlinien-Therapie bei fortgeschrittenem Pankreaskarzinom – hier gibt es nur wenige randomisierte Studien – eine aktuelle Studie (CONKO-003) Fluouracil in beiden Studienarmen, da *best supportive care* für die Patienten nicht akzeptabel war. (*Furthermore, in the second-line treatment setting for advanced pancreatic cancer, where few randomized data exist, a recent CONKO-003 study included fluorouracil in both treatment arms because best supportive care was unacceptable to patient*) [62].
- (...) es braucht Studien, die Patienten identifiziert, die ausschließlich eine Palliativversorgung erhalten sollten. Wir haben eine große nationale Phase-III-Multicenterstudie begonnen, die Patienten älter als 70 Jahre mit fortgeschrittenem NSCLC einschließt (...) Ein Studienarm für vulnerable ältere Patienten beinhaltet *best supportive care* ohne spezifische Chemotherapie. (*(...) studies are needed to identify patients who should receive palliative care only. We have started a large national phase III multicenter study involving patients over 70 years of age with advanced NSCLC (...) One treatment arm for vulnerable elderly patients consists of best supportive care without specific anticancer therapy*) [72].

In 11 Publikationen fiel der Begriff nur im Kontext der Beschreibung / Diskussion anderer Studien, welche *best supportive care* als Therapiearm gewählt hatten.

5.3.4.4 Supportive care, supportive therapy / treatment

Der Begriff *supportive care* wurde 12-mal in Publikationen verwendet. Sein Einsatz und seine Bedeutung waren heterogen. Folgende Definitionen wurden in Publikationen von Studien an Patienten mit einem Glioblastom bzw. einem malignen Melanom gefunden (auch hier wird im Folgenden bei den übersetzten Textstellen der Begriff im Originalwortlaut belassen und in Anführungszeichen gesetzt):

- „Supportive care“ bestand aus einer Behandlung mit Kortikosteroiden und Antikonvulsiva, physiotherapeutischer und psychosozialer Unterstützung sowie dem Management durch ein Palliativversorgungs-Team. (*Supportive care consisted of treatment with corticosteroids and anticonvulsant agents, physical and psychological support, and management by a palliative care team*) (Glioblastom [87]).
- Während der Behandlung wurde eine vollständige „supportive care“ zugelassen, einschließlich hämatopoetischer Wachstumsfaktoren, Transfusionen von Blut und Blutbestandteilen, Aspirin, Antibiotika, Antiemetika. (*During treatment, full supportive care, including hematopoietic growth factors, transfusions of blood and blood products, aspirin, antibiotics, and antiemetics, was permitted*) (malignes Melanom [97]).

In einer Publikation einer Lungenkrebsstudie wurden mit dem Begriff ferner Maßnahmen zur Behandlung von Symptomen, Krankheiten und Toxizitäten verbunden:

- Den Patienten wurde gestattet, angemessene „supportive Care“-Maßnahmen zur Behandlung von Krankheitssymptomen und Toxizitäten in Anspruch zu nehmen. (...) Für Grad-1- und -2-Toxizitäten wurde eine angemessene „supportive care“ begonnen. Bei Auftreten von Grad-3-Toxizitäten wurde Erlotinib abgesetzt bis zur Rückkehr zu Grad 1 oder geringer (Grad 2 oder geringer bei Hautläsionen) und dann mit geringerer Dosis fortgeführt. (*Patients were allowed to take appropriate supportive care measures for management of symptoms of disease and toxicity. (...) For grades 1 and 2 toxicities, appropriate supportive care measures were initiated. In the event of grade 3 toxicity, erlotinib was withheld until recovery to grade 1 or lower (grade 2 or lower for skin toxicity) and reintroduced at a lower dose*) [104].

In einer Publikation einer Glioblastomstudie wurde der Begriff gleichgesetzt mit *hospice care*, welche wiederum selbst nicht weiter definiert wurde:

- Bei 4 Patienten verhinderten unerwünschte Wirkungen und ein Fortschreiten des Tumors den Beginn der geplanten Chemotherapie. Diese Patienten erhielten dann ausschließlich „supportive care“ (*hospice care*). (*In four patients disease related adverse events and tumour progression prevented the initiation of the planned chemotherapy, they only received supportive care (hospice care)*) [123].

Zusammenfassend wurden unter dem Begriff einerseits eine reine Begleit- / Bedarfsmedikation bei unerwünschten (arzneimittelbedingten) Ereignissen sowie Maßnahmen zur Behandlung von Symptomen, Infektionen u. a. allgemein beschrieben. Bei Glioblastom-Studien war teilweise darüber hinaus auch eine psychologische und soziale Komponente bis hin zu einem „Management durch ein Palliativversorgungs-Team“ einbezogen.

Für den Begriff *supportive therapy / treatment* (viermal verwendet) gab es keine klare Definition. Aus dem Kontext ließ sich relativ einheitlich auf eine medikamentöse Bedarfstherapie schließen, die Versorgungsmaßnahmen für unerwünschte (therapiebedingte) Ereignisse und / oder für Symptome oder Infektionen umfasste. Konkret wurden darunter Antiemetika und Steroide als Beispiel für eine supportive Therapie genannt:

- Antiemetika und andere unterstützende Therapien wurden eingesetzt. (*Antiemetic and other supportive therapies were delivered (...)*) [55].
- Unterstützende Behandlungen (z. B. Antiemetika) wurden entsprechend den jeweils existierenden Standards der teilnehmenden Zentren verordnet. (*Supportive treatment (e.g. anti-emetic therapy) was administered according to local standards of the participating centres*) [130].
- Wichtig zu erwähnen ist, dass 8 % der Patienten Komplikationen erlitten (intestinale Perforationen und Infektionen), die vermutlich mit der supportiven Steroideinnahme

zusammenhängen. (*Importantly, 8% of patients succumbed to complications (intestinal perforations and infections) likely related to supportive steroid use*) [100].

5.3.4.5 Salvage therapy

Der Begriff *salvage therapy* bzw. *salvage treatment* kam insgesamt in 11 Publikationen vor. Der Begriff wurde überwiegend bei Glioblastomstudien (n = 8; 73 %) verwendet. Teilweise beschrieb der Begriff entweder das Cross-over oder eine Alternativtherapie beim Nichtansprechen auf die Prüfintervention. Folgende Definition wurde in einer Publikation über Patienten mit rezidivierendem Glioblastom (WHO-Grad IV) identifiziert:

- Basierend auf diesen Ergebnissen wird die aktive Chemotherapie als Salvage-Therapie bei Patienten mit rezidivierendem Gliom empfohlen, die ungeachtet der inhärenten chemotherapiebedingten Toxizität danach strebt, das Überleben und die Lebensqualität zu verbessern. (*Based on these results active chemotherapy as salvage treatment for patients with recurrent glioma is recommended, which strives to improve survival and quality of life despite inherent chemotherapy-related toxicity*) (Glioblastom [123]).

Folgende Zitate dienen als Beispiel zum Kontext des Begriffs in anderen Publikationen:

- Obwohl eine Salvage-Therapie mit Bevacizumab das progressionsfreie Überleben von Patienten mit einem rezidivierenden Glioblastoma multiforme (GBM) verbessert, wurde bislang in keiner randomisierten kontrollierten Studie ein Überlebensvorteil bestätigt. Deshalb werden dringend effektive Therapieoptionen für die Anwendung ab einer Progression nach einer Salvage-Therapie mit Bevacizumab benötigt. (*Although bevacizumab salvage therapy improves progression-free survival for recurrent GBM patients, its overall survival benefit has not been confirmed in a randomized, controlled trial. Therefore effective therapies following progression after bevacizumab salvage therapy are critically needed*) (Glioblastom [107])
- Es gibt keine systemische Standardtherapie für eine rezidivierende Glioblastomerkrankung, obwohl Nitrosoharnstoffe üblicherweise bei Rezidiven eingesetzt werden. Salvage-Chemotherapien führen selten zu radiologischen und / oder klinischen Verbesserungen und haben eine begrenzte Wirkung auf das Gesamtüberleben. (...) Von den 70 Patienten, die mit Enzastaurin behandelt wurden und die eine zusätzliche Salvage-Therapie erhielten, bekamen ≥ 5 % der Patienten Lomustine (12,1 %), Bevacizumab (9,8 %) Irinotecan (9,1 %) und Carmustine (5,7 %). Von den 40 Patienten, die mit Lomustine behandelt wurden und eine Salvage-Therapie erhielten, bekamen ≥ 5 % der Patienten Carboplatin (9,8 %), Irinotecan (6,5 %), Lomustine (5,4 %), Etoposide (5,4 %) und Bevacizumab (5,4 %). (*There is no standard systemic therapy available for recurrent glioblastoma, although nitrosoureas are most commonly used at recurrence. Salvage chemotherapies infrequently result in radiographic and/or clinical improvement and have a limited impact on overall survival (OS). (...) Of the 70 patients treated with enzastaurin who received further salvage treatment, $\geq 5\%$ of patients received lomustine (12.1%),*

bevacizumab (9.8%), irinotecan (9.1%), and carmustine (5.7%). Of the 40 patients treated with lomustine who received salvage treatment, $\geq 5\%$ of patients received carboplatin (9.8%), temozolomide (9.8%), irinotecan (6.5%), lomustine (5.4%), etoposide (5.4%), and bevacizumab (5.4%). (Glioblastom [135])

- Der Einsatz von neoadjuvanter Nimustine-Cisplatin-Chemotherapie (ACNU-CDDP) für Patienten mit einem Glioblastom sollte als Alternative für diejenigen vorbehalten sein, die für das Standard-Behandlungsprotokoll ungeeignet sind, oder als Salvage-Behandlung bei rezidivierenden Fällen. (*Use of ACNU-CDDP for glioblastoma patients should be reserved as an alternative for those who are ineligible for the standard treatment protocol or as salvage treatment in recurrent cases*) (Glioblastom [91])

Zusammenfassend werden aus der Definition und dem Kontext des Begriffsvorkommens in den anderen Publikationen für *salvage therapy* 3 Punkte deutlich:

- 1) Es handelt sich um krankheitsmodifizierende Maßnahmen (i. d. R. Chemotherapien).
- 2) Diese Therapien werden bei Patienten eingesetzt, die sehr schwer erkrankt sind und bei denen vorausgegangene krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen versagt haben, und bei Patienten nach Rezidiven.
- 3) Angestrebt wird meist die Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten.

Unklar bleibt jedoch oft der zu erwartende therapeutische Nutzen für die Patienten. Einige Autoren äußerten explizit den ungewissen Nutzen bezogen auf die Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten trotz nachweislicher Toxizität [123]. Dies steht in gewissem Widerspruch zur Wortbedeutung (*salvage* = Rettung, Bergung).

5.3.4.6 Disease- / tumo(u)r- / cancer control

Der Begriff *disease control (rate)* beschreibt einen Therapieendpunkt, der in den untersuchten Publikationen mit Ausnahme der Glioblastom-Studien krankheitsübergreifend häufig verwendet und überwiegend klar definiert wurde. In der Regel beschreibt *disease control* die Summe / den Anteil an Patienten mit einer kompletten oder partiellen Remission (*complete / partial response*) bzw. mit stabiler Erkrankung (*stable disease*) gemäß entsprechenden Kriterien [43,52,58,68,72,84-86,88,92-94,96,105,109,125,126,138,141].

Tumor control entspricht sinngemäß dem Begriff *disease control*, wobei dieselben Kriterien des Tumoransprechens verwendet werden.

5.3.4.7 Sonstige Begriffe

4 weitere Begriffe wurden im Laufe der vorliegenden Untersuchung identifiziert, kamen je einmal vor und wurden nicht definiert:

- *life-threatening* [53] und *symptomatic care* [65] in Publikationen von Studien an Patienten mit malignem Melanom,

- *refractory patient population* [50] und *incurable patients* [94] in Publikationen von Studien an Pankreaskarzinompatienten.

5.3.4.8 Zusammenfassung

Die untersuchten Begriffe wurden unterschiedlich häufig benutzt. *Palliative care* wurde nur dreimal genannt und ebenso wie die verwandten Begriffe *palliation* und *palliative therapy* nicht definiert. Ähnlich verhielt es sich mit dem Begriff *curative* sowie verwandten Begriffen, die selten und uneinheitlich definiert wurden. Die Begriffe *end-of-life* bzw. *terminal* bzw. *advance care* kamen gar nicht vor. Vergleichsweise oft war der Begriff *best supportive care* vertreten. Dieser Begriff wurde häufig auf medikamentöse Interventionen reduziert. Etablierte Mindeststandards (z. B. regelmäßiges Symptom-Assessment) wurden selten berücksichtigt.

Nicht klar war insbesondere die Bedeutung des Begriffs der Salvage-Therapie. Aus dem Kontext der Publikationen ließ sich meist eindeutig ableiten, dass es sich hier um krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen (überwiegend Chemotherapien) handelte. Zielgruppe dieser Therapien waren Patienten, die sich in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, meist mit einem Rezidiv und bei denen außerhalb des Studiensettings keine weitere (Chemo-)Therapie indiziert war. Unklar blieb jedoch das intendierte Therapieziel. Einige Autoren äußerten explizit den ungewissen Nutzen bezogen auf die Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten trotz nachweislicher Toxizität. Dies steht in gewissem Gegensatz zur Wortbedeutung (*salvage* = Rettung, Bergung).

Zwischen den Krankheitsbildern unterschied sich das Vorkommen bestimmter Begriffe in den Publikationen. Während *palliative care*, *palliative therapy* und *best supportive care* v. a. in den Publikationen von Studien an Patienten mit Pankreaskarzinom verwendet wurden, kamen die Begriffe *curative* und *supportive therapy* häufig in Publikationen von Studien an Patienten mit malignem Melanom vor.

5.3.5 Teilziel 5: kritische Reflexion des Nutzen-Schaden-Profiles im Diskussionsabschnitt

Insgesamt reflektierten die Autoren in 88 Publikationen im Diskussionsabschnitt sowohl die Nutzen- als auch die Schadenseite der Interventionen. Zwischen den Krankheitsbildern gab es diesbezüglich keine auffälligen Unterschiede (Tabelle 10).

Ein Autorenfazit lag für alle 100 Publikationen vor. Die finale Empfehlung der Autoren war insgesamt zu etwa gleichen Anteilen eine Über- (n = 34) oder Unterlegenheit (n = 39) der Prüflintervention (Tabelle 10). Für 24 Studien wurde übergeordnet die Notwendigkeit weiterer Forschung empfohlen, und – mit nur 3 Studien vergleichsweise selten – gab es eine Bewertung im Hinblick auf eine Gleichwertigkeit der Prüf- und Kontrollinterventionen. Zwischen den Krankheitsbildern gab es diesbezüglich ebenfalls keine großen Unterschiede.

Für 48 Studien waren die Aussagen bezüglich des Nutzen-Schaden-Profiles und / oder der übergeordneten Autorenempfehlung auf Basis der gegebenen Informationen inhaltlich nachvollziehbar. Für die übrigen 52 Studien war dies aufgrund widersprüchlicher oder intransparenter Informationen nicht (n = 28) oder nicht vollständig (n = 17) gegeben. In 7 Fällen konnte aufgrund fehlender oder intransparenter Daten gar keine Bewertung der Autorenaussagen erfolgen. Zwischen den Krankheitsbildern gab es Unterschiede beim diesbezüglichen Bewertungsergebnis. Die Autorenaussagen über die Studienergebnisse bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom waren am häufigsten nachvollziehbar (n = 16, 64 %), während dies bei Studien zum malignen Melanom nur halb so oft der Fall war.

Tabelle 10: Übersicht über die Bewertung der Autorenaussagen

	Gesamt n = 100	Glioblastom (inkl. AA) n = 25	Lungen- krebs n = 25	Malignes Melanom n = 25	Pankreas- karzinom n = 25
Nutzen-Schaden-Abwägung erfolgt	88	24	20	22	22
Autorenfazit bezüglich der Intervention	100	25	25	25	25
(1) nutzenbringend / überlegen	34	6	8	9	11
(2) gleichwertig	3	-	1	2	-
(3) Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (inklusive für Subgruppen)	24	9	7	4	4
(4) kein Zusatznutzen / unterlegen	39	10	9	10	10
Schäden mittels Wording verharmlost	53	13	14	14	12
Bedeutung der Schäden für den Patienten reflektiert	22	4	3	7	9
Gesamtbewertung der Autorenaussagen					
nicht ausreichend nachvollziehbar	28	9	6	8	5
teilweise nachvollziehbar	17	3	3	7	4
nachvollziehbar	48	11	13	8	16
Unklar	7	2	3	2	-

5.3.5.1 Beispiele von Aussagen zur Bedeutung der Schäden für den Patienten

Aussagen zur Bedeutung der Schäden für den Patienten betrafen überwiegend Informationen dazu, ob die aufgetretenen (schwerwiegenden bzw. schweren) unerwünschten Ereignisse reversibel waren und durch supportive Maßnahmen effektiv gelindert oder behandelt werden könnten. Bei den nachfolgenden Beispielen zur Veranschaulichung werden wiederum Zitate aus den Publikationen verwendet, die sowohl übersetzt als auch anschließend im Originalwortlaut (in Klammern und kursiver Setzung) präsentiert werden.

- Leichte bis mittelschwere (Grad 1 und 2) Kontaktdermatitis der Kopfhaut unterhalb der Transducer trat in 16 % der TTF-Patienten auf. Diese Beschwerden konnten leicht mit topischen Steroiden behandelt werden, heilten unter Behandlung vollständig aus und erforderten keine bedeutende Unterbrechung der Behandlung. (*Mild to moderate (grade 1 and 2) contact dermatitis on the scalp beneath the transducer arrays occurred in 16% of TTF patients (Fig. 1B). This condition was easily treated with topical corticosteroids, resolved completely after treatment, was stopped and did not require substantial treatment breaks*) (Glioblastom [123]).
- Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die Anämie mit einer einzelnen Transfusion ausgeglichen und eine Thrombozytopenie führte nicht zu einer erhöhten Rate von Blutungen (...) Das erhöhte Risiko einer Thrombozytopenie und Anämie im nab-PC-Arm war gut beeinflussbar. (*In the majority of patients, anemia was corrected with a single blood transfusion, and thrombocytopenia did not lead to increased rates of hemorrhages. (...) The increased risk of thrombocytopenia and anemia in the nab-PC regimen was readily manageable*) (Lungenkrebs [120]);
- Die behandlungsbedingte Diarrhoe ist im Allgemeinen leicht bis mittelschwer. Des Weiteren klingen die meisten immunbedingten Nebenwirkungen (z. B. Diarrhoe, Hautausschläge, Juckreiz) vollständig ohne Folgeschäden ab. (*Treatment-related diarrhea is generally mild to moderate in severity. Furthermore, most immune-related AEs (eg, diarrhea, rash, pruritus) resolved fully without permanent sequelae*) (malignes Melanom [53]);
- Wenn man von der palliativen Rolle der Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ausgeht, dann ist die Sicherheit genauso wichtig wie Wirksamkeit. Unser 4-Wochen-Schema einer Kombination von Gemcitabin und S-1 erhöhte die Toxizität insgesamt nicht bedeutend. Dieses Behandlungsschema reduzierte die Klinikkontakte von 3 auf 2 pro Monat, wodurch sich die Belastung durch die Behandlung für die unheilbar Kranken möglicherweise verringert. (*Given the palliative role of chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer, safety is as important as efficacy. Our 4-week regimen of combination therapy with gemcitabine and S-1 did not significantly increase the overall severe toxicity. This regimen allowed a biweekly hospital visit compared with three times a month for gemcitabine monotherapy, which could also decrease the treatment burden for incurable patients*) (Pankreaskarzinom [94]).

Weiterhin gab es einige Publikationen, in denen die Autoren auch Aussagen zu den möglichen Folgen von UE machten:

- Signifikant mehr Patienten unter Lomustin erhielten Transfusionen (11,9 % vs. 0,6 %; $p < 0,001$). Die Zahl der hospitalisierten Patienten unterschied sich nicht ($p \geq 0,247$). (*Significantly more patients treated with lomustine received transfusions (11.9% v 0.6%; $p < 0,001$). There was no difference in the number of patients hospitalized ($p \geq 0,247$)*) (Glioblastom, [135]).
- (...) der wesentliche Nachteil der begleitenden Behandlung liegt in den vermehrten hämatologischen und nicht hämatologischen toxischen Nebenwirkungen. Dies führt zu unnötiger Morbidität für die Patienten und Verringerung der Intensität der Strahlen- und Chemotherapie oder beides. ((...) *main disadvantage of concomitant therapy is increased haematological and non-haematological toxicities, resulting in unnecessary patient morbidity and attenuated delivery of radiotherapy, chemotherapy, or both*) (Lungenkrebs [48])
- Bei einigen Patienten können die Nebenwirkungen lebensbedrohlich sein oder die Behandlung begrenzen. (*In some patients, side effects can be life-threatening and may be treatment-limiting*) (malignes Melanom [93])
- Immunvermittelte hepatische Nebenwirkungen waren im Allgemeinen unter leitliniengerechter Behandlung gemäß dem Studienprotokoll reversibel. Der Anteil von Patienten, die Glukokortikoide oder andere Immunsuppressiva nach dem Auftreten einer hochgradigen immunvermittelten Hepatitis erhielten, betrug 80,8 % (63 von 78 Patienten, einschließlich 5 Patienten, die in der Ipilimumab-Dacarbazin-Gruppe Mycophenolat Mofetil erhielten), gegenüber 33,3 % (2 von 6 Patienten) in der Dacarbazin-Gruppe. Eine hochgradige Erhöhung von Leberfunktionsparametern wurde in 67,9 Prozent in der I-D-Gruppe normalisiert, bei einer medianen Dauer der Normalisierung von 9,9 Wochen (...). Kein Patient verstarb infolge der Komplikationen der immunvermittelten Hepatitis oder Enterokolitis während des Studienverlaufs. (*Hepatic immune-mediated adverse reactions were generally reversible with treatment according to established guidelines specified in the research protocol. The proportion of patients who received glucocorticoids or other immunosuppressant agents after the emergence of high-grade immune-mediated hepatitis was 80.8% (63 of 78 patients, including 5 patients who received mycophenolate mofetil) in the ipilimumab–dacarbazine group and 33.3% (2 of 6 patients) in the dacarbazine group. High grade elevations in liver-function values were normalized in 67.9% of patients in the ipilimumab–dacarbazine group, with a median time to normalization of 9.9 weeks (...). No patient died as a result of complications of immune-mediated hepatitis or enterocolitis during the course of the study*) (malignes Melanom [125]).

5.3.5.2 Beispiele von Fällen, bei denen die Autorenaussagen inhaltlich nicht nachvollziehbar waren

Im Folgenden werden zur Veranschaulichung beispielhaft einige Publikationen vorgestellt, die über eine Nutzen-Schaden-Abwägung verfügen und bei denen die Autorenaussagen in der Gesamtwertung nicht (Tabelle 11, Glioblastom, und Tabelle 13, malignes Melanom) bzw. nur teilweise (Tabelle 12, Lungenkrebs, und Tabelle 14, Pankreaskarzinom) inhaltlich nachvollziehbar waren. In den Tabellen sind zunächst die Textstellen zur Nutzen-Schaden-Abwägung und die abschließenden Autorenempfehlungen präsentiert sowie die eingeteilte Kategorie (1 = Intervention nutzenbringend / überlegen, 2 = gleichwertig, 3 = Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen, 4 = kein Zusatznutzen / Intervention unterlegen). Weiterhin werden, soweit vorhanden, die konkreten Informationen zum Nebenwirkungsprofil sowie als verharmlosend identifizierte Formulierungen präsentiert, falls zutreffend. Beispiele von Aussagen zur Bedeutung der Schäden für den Patienten wurden bereits in Abschnitt 5.3.5.1 veranschaulicht. Abschließend wird übergreifend dargestellt, warum die Autorenaussagen inhaltlich nicht nachvollziehbar waren.

Tabelle 11: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (Glioblastom)

Wick 2012 [131]	IG: Temozolomide vs. KG: Radiotherapie (RT); pEP: PFS
Nutzen-Schaden-Abwägung	<p>(...) Unsere Ergebnisse unterstützen die Gabe von dosisdichtem Temozolomide als Alternativoption zur Radiotherapie bei Patienten mit einem Alter ab 65 Jahren, sogar wenn anschließend eine Strahlenbehandlung als Salvage-Therapie erfolgt. Eingedenk der begrenzten Lebenserwartung dieser Patienten kann dosisdichtes Temozolomide für diejenigen Patienten eine Option darstellen, die keinen einfachen Zugang zu strahlentherapeutischen Einrichtungen haben oder eine orale, zu Hause gegebene und überwachte Medikation bevorzugen. (...) Obwohl Temozolomide bei einer nennenswerten Anzahl von Patienten mit hämatologischer Toxizität, einer Erhöhung der Leberenzyme, körperlicher Schwäche und Fatigue sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert war, waren wenige davon Grad-4-Nebenwirkungen (...). Diese Nebenwirkungen können aufgrund des dosisdichten Schemas aufgetreten sein und erfordern eine sorgfältige Überwachung eingedenk des Alters der Patienten, bei denen schon Grad-2-Nebenwirkungen die Lebensqualität beeinträchtigen können.</p> <p><i>(...) Our findings support the use of dose-dense temozolomide as an alternative option to radiotherapy alone in patients aged at least 65 years, even if followed by radiotherapy as salvage (panel). In view of the limited life expectancy in these patients, dose-dense temozolomide might be particularly useful for those without easy access to radiation oncology facilities or who prefer oral medication that can be administered and monitored close to home. (...) Although temozolomide was associated with haematological toxic effects, raised liver-enzyme concentrations, asthenia and fatigue, and gastrointestinal side-effects in a notable number of patients, few were grade 4 adverse events (...). The events might be due to the dose-dense schedule and particularly careful monitoring owing to the age of the patients, in whom even grade 2 adverse events can affect quality of life.</i></p>
Empfehlung der Autoren	<p>Die Daten dieser Studie könnten die Rolle von MGMT als prädiktiver Biomarker bei älteren Patienten weiter validieren und bestätigen, dass Temozolomide keinen Vorteil bei Patienten mit unmethylierten Tumoren bringt. Ein positives Ergebnis sollte eine Diskussion darüber entfachen, ob Temozolomid allein, mit Radiotherapie ausschließlich als „Salvage“, eine ausreichende Behandlung für Patienten mit MGMT-Promotor-methylierten Tumoren sein könnte.</p> <p><i>(Data from that study could further validate the role of MGMT as a predictive biomarker in elderly patients and confirm that temozolomide produces no benefit in patients with unmethylated tumours. A positive outcome should provoke discussion of whether temozolomide alone, with radiotherapy only as salvage, could be a sufficient treatment for patients with MGMT promoter methylated tumours).</i></p>
Kategorie^a	Gleichwertig

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (Glioblastom) (Fortsetzung)

Auszug des Nebenwirkungsprofils^b	<p>Todesfälle (behandlungsbedingt): keine UE vom Grad 5</p> <p>SUE: k. A.</p> <p>UE: häufigeres Vorkommen von UE vom Grad 2 und 3-4 in der Interventionsgruppe, z. B. thromboembolische Ereignisse: 18/6 Grad $\frac{3}{4}$ in IG vs. 4/4 in KG; 26/9 Grad $\frac{3}{4}$ Infektionen in IG vs. 15/8 in KG.</p> <p>UE werden im Ergebnisteil ausschließlich im Kontext der Fortsetzung bzw. des vorzeitigen Therapieabbruchs der Intervention mit Telozolomide besprochen.</p>
Wording bzgl. des Nebenwirkungsprofils	<p>Die meisten Patienten tolerierten die Behandlung gut. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse vom Grad 5 berichtet. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 2-4 kamen häufiger in der Temozolomid-Gruppe vor.</p> <p><i>(Most patients tolerated treatment well. No grade 5 adverse events were reported. Grade 2-4 adverse events were more frequent in the temozolomide group).</i></p>
Bedeutung für Patienten reflektiert	<p>Diese Nebenwirkungen können aufgrund des dosisdichten Schemas aufgetreten sein und erfordern eine sorgfältige Überwachung eingedenk des Alters der Patienten, bei denen schon Grad-2-Nebenwirkungen die Lebensqualität beeinträchtigen können.</p> <p><i>(The events might be due to the dose-dense schedule and particularly careful monitoring owing to the age of the patients, in whom even grade 2 adverse events can affect quality of life).</i></p>
Gesamteinschätzung der Autorenaussagen	<p>Unzureichende Darstellung und spärliche Diskussion von Aspekten der Lebensqualität – wesentliche Themen werden minimalistisch abgehandelt und UEs werden schwach geredet.</p> <p>Die Darstellung und Diskussion der konkreten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ist rudimentär. Zwar diskutieren die Autoren in einer Aussage sehr patientenorientiert, dass bereits Nebenwirkungen vom Grad 2 für die untersuchten Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren bereits die Lebensqualität beeinträchtigen können. Jedoch werden die in dieser Studie konkret aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen im Ergebnisteil nur rudimentär abgehandelt, in der Diskussion nur am Rande und eher verharmlosend dargestellt.</p> <p>Aspekte der Lebensqualität bzw. der Patientenbelastung fließen nicht in die Empfehlung mit ein.</p>
<p>a: 1) Intervention nutzenbringend / überlegen, 2) gleichwertig, 3) Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (darin enthalten auch solche Studien, die Intervention nur für bestimmte Subgruppen empfehlen), 4) kein Zusatznutzen / Intervention unterlegen</p> <p>b: Wenn nicht anders ausgewiesen, sind die Anzahl (%) der unerwünschten Ereignisse des Grads 3-5 angegeben (Interventions-, vs. Kontrollgruppe)</p> <p>MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; pEP: primärer Endpunkt; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UE (schwerwiegendes): unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 12: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur teilweise nachvollziehbar waren (Lungenkrebs)

Rosell 2012 [108]	IG: Erlotinib vs. KG: Standard-Chemotherapie (Cisplatin / Docetaxel / Gemcitabin); pEP: PFS
Nutzen-Schaden-Abwägung	<p>Patienten unter Erlotinib-Behandlung hatten ein längeres PFS, eine höhere Responderate und schwächere Nebenwirkungen als diejenigen unter Standardchemotherapie. Die HR für Progression betrug in unserer Studie 0,37 und damit ähnlich der gepoolten HR für Progression von 0,23 in den 4 Studien mit asiatischen Patienten. Zusammengenommen zeigen diese Ergebnisse einen Nutzen für EGFR-Tyrosin-Kinase-Hemmer in asiatischen und europäischen Populationen. In EURTAC war der Nutzen in den meisten Subgruppen sichtbar, die in die Analysen eingeschlossen wurden, mit einer bemerkenswerten Ausnahme bei früheren Rauchern (...) In EURTAC stellten wir keine größeren Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den 2 Gruppen fest (...) Obwohl das Studienprotokoll das Ausfüllen der Lungenkrebsymptome durch alle Patienten vorsah, um Lebensqualität zu messen, war die patientenseitige Compliance sehr niedrig. (...) Deswegen und infolge des Ungleichgewichts zwischen den Gruppen wurde die Analyse der Zeit bis zur symptomatischen Progression als nicht eindeutig betrachtet.</p> <p><i>(Patients treated with erlotinib had longer PFS, a higher response rate, and milder side-effects than did those treated with standard chemotherapy. The HR for progression in our study was 0.37, which is akin to the pooled HR for progression of 0.23 (95% CI 0.19–0.27) from the four studies in Asian patients (appendix). Together, these findings show benefit for EGFR tyrosine-kinase inhibitors in Asian and our European populations. In EURTAC, benefit was seen in most subgroups of patients included in the analyses, apart from a notable exception in former smokers. (...) In EURTAC, we noted no major differences in overall survival between the two groups. (...) Although the protocol called for completion of the lung cancer symptom scale by all patients to measure quality of life, the compliance rate was very low. (...) Because of the low compliance rate and the imbalance between the groups, the analysis of time to symptomatic progression was regarded as inconclusive)</i></p>
Empfehlung der Autoren	<p>Die EURTAC-Ergebnisse bekräftigen die Machbarkeit einer Vorab-Genotypisierung der Patienten und verbesserte Behandlungsergebnisse mittels zielgerichteter Behandlung. Bei gemeinsamer Betrachtung mit den Befunden der OPTIMAL-Studie legen unsere Ergebnisse einen Nutzen im PFS bei einer Erstlinienbehandlung mit Erlotinib in einer europäischen Population nahe und bestätigen die Fortschritte, die durch zielgerichtete EGFR-Substanzen in asiatischen Populationen erreicht wurden. Somit unterstreicht dies die Rationale für routinemäßiges zielgerichtetes Feststellen von EGFR-Mutationen bei Patienten mit NSCLC.</p> <p><i>(The EURTAC results reinforce the feasibility of upfront genotyping of patients and the improved outcomes attained with therapy directed against a known target. Taken together with the findings of the OPTIMAL study, our results suggest a benefit in PFS with first-line erlotinib in a European population and confirm those improvements attained with EGFR targeted agents in Asian patients, thus strengthening the rationale for routine baseline tissue-based assessment of EGFR mutations in patients with NSCLC.)</i></p>
Kategorie^a	Intervention nutzenbringend / überlegen

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur teilweise nachvollziehbar waren (Lungenkrebs) (Fortsetzung)

Auszug des Nebenwirkungsprofils^b	<p>Todesfälle (behandlungsbedingt): 1 hepatotoxisches Ereignis, 1 interstitielle Lungenerkrankung ähnliches Ereignis vs. 2 zerebrovaskuläre Ereignisse (eines im Zusammenhang mit Grad-5-Infektion), 1 interstitielle Lungenerkrankung ähnliches Ereignis</p> <p>SUE: 7 (32 %) vs. 25 (30 %)</p> <p>UE: 38 (45 %) vs. 55 (67 %); Beispiele Grad 3: Hautausschlag 11 (13 %) vs. 0, Diarrhoe 4 (5 %) vs. 0, Fatigue: 5 (6 %) vs. 16 (20 %), Neutropenie 0 vs. 12 (15 %); Grad-4-Neuropathie und Anämie 1(1 %) vs. 0, Neutropenie und Thrombozytopenie 0 vs. 6 (7 %)</p>
Wording bzgl. des Nebenwirkungsprofils	Korrekt
Bedeutung für Patienten reflektiert	nein
Gesamteinschätzung der Autorenaussagen	<p>1. Lebensverlängerung (LV): Das signifikant längere PFS wird korrekt dargestellt. Dass zugleich das Gesamtüberleben zwischen den Gruppen fast identisch und somit ein Zusammenhang von PFS und Lebensverlängerung nicht gegeben ist, wird nicht diskutiert.</p> <p>2. Toxizität: Es wird nicht auf die 3 behandlungsbedingten Todesfälle eingegangen und die Patientenrelevanz der therapiebedingten Hautveränderungen höheren Schweregrades (Grad 3-4).</p> <p>3. Lebensqualität (LQ) bzw. Symptomkontrolle: Erst in der Diskussion wird von der im Studienprotokoll geplanten Erfassung von Indikatoren zur Symptomatik (Zeit bis zur symptomatischen Progression) berichtet. Diese Erfassung habe wegen mangelnder Patienten-Beteiligung nicht funktioniert.</p> <p>Bewertung: (i) Informationen über die Symptomerfassung hätten sich im Methoden- und Ergebnisteil finden müssen und (ii) Routineerfassung von LQ und Symptomlast durch die Patienten selbst wird seit vielen Jahren bei der Tumorthherapie als Routinestandard empfohlen. Normalerweise müssten solche Daten schon aus der normalen klinischen Routine verfügbar sein.</p> <p>4. Autorenfazit: Die Empfehlung für Erlotinib stützt sich lediglich auf PFS. Die nicht gegebene Verbesserung des Gesamtüberlebens wird nicht diskutiert. Auf die medikamentenspezifische Patientenbelastung durch die Hautreaktionen höheren Schweregrades wird hier nicht eingegangen. Die Forderung nach routinemäßigem EGFR-Mutationsscreening ist im Lichte der bekannten Studien zweifellos richtig. Auf die massive Abhängigkeit des Behandlungsvorteils (entsprechend dem Duktus der Publikation gemessen an PFS) gegenüber der Standardchemotherapie vom Allgemeinzustand der Patienten (ECOG 0 vs. ECOG ½) wird nicht weiter eingegangen, dabei ist der Unterschied erheblich.</p>
<p>a: 1) Intervention nutzenbringend / überlegen, 2) gleichwertig, 3) Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (darin enthalten auch solche Studien, die Intervention nur für bestimmte Subgruppen empfehlen), 4) kein Zusatznutzen / Intervention unterlegen</p> <p>b: Wenn nicht anders ausgewiesen, ist die Anzahl (%) der unerwünschten Ereignisse des Grads 3-5 angegeben (Interventions- vs. Kontrollgruppe)</p> <p>MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; pEP: primärer Endpunkt; PFS: progressionsfreies Überleben, (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 13: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (malignes Melanom)

Ranson 2007 [121]	IG: Lomeguatrib (LM)+Temozolomide (TMZ) vs. KG: TMZ vs. TMZ+LM nach Progression; pEP: Tumoransprechrte
Nutzen-Schaden-Abwägung	<p>Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen nicht die Hypothese, dass eine klinische Inaktivierung von MGMT die Aktivität von TMZ beim Melanom erhöht. Wir beobachteten ähnliche Antitumor-Aktivität in beiden Behandlungsarmen und keine Aufhebung der Resistenz auf TMZ bei Zugabe von LM. Die Ansprechrte von 13,5 % bei der Kombinationstherapie ist enttäuschend, da dies keine Verbesserung gegenüber dem Phase-II-Vergleich von TMZ und Dacarbazin darstellt, eine Studie mit ähnlichen Eingangskriterien wie bei der aktuellen Studie. (...) Die Kombination von LM und TMZ in dieser Studie wurde ebenfalls gut toleriert. Hämatologische Toxizität war häufiger, aber konnte gut beeinflusst werden, und nicht hämatologische Nebenwirkungen waren sehr ähnlich wie diejenigen unter methylierenden Wirkstoffen allein. Höhere Dosen von LM führten anscheinend zu größerer Myelotoxizität, ein interessanter Befund angesichts des völligen Verlustes von MGMT bei PBMCs während der ersten Tage der Behandlung mit 40 mg Dosierung. Alternativ könnte die Dosis von LM eher die Dauer als das Ausmaß der (MGMT-)Depletion beeinflusst haben, und hierdurch könnte der Grad der beobachteten Myelosuppression beeinflusst worden sein. Es wurde keine neue, LM-spezifische Toxizität erfasst.</p> <p><i>(The results of this study do not support the hypothesis that clinical inactivation of MGMT enhances the activity of TMZ in melanoma. We observed similar antitumor activity in the two treatment arms and no reversal of resistance to TMZ with the addition of LM. The response rate of 13.5% with combination therapy is disappointing, as it represents no improvement on that seen in the phase II comparison of TMZ and dacarbazine, a trial with similar entry criteria to the current study. (...) The combination of LM and TMZ used in this study also was well tolerated. Hematologic toxicity was more frequent, but readily managed, and nonhematologic adverse effects were very similar to those seen with the methylating agent alone. Higher doses of LM appeared to result in greater myelotoxicity, an interesting finding given the total depletion of MGMT in PBMCs during the first day of treatment at the 40-mg dose level. (...) Alternatively, the dose of LM may have influenced the duration, rather than the extent, of depletion, and this may have influenced the degree of myelosuppression observed. No new LM-specific toxicity was encountered).</i></p>
Empfehlung der Autoren	<p>Die zusätzliche Gabe von LM und TMZ über 5 Tage wird gut toleriert, aber die Wirksamkeit ist vergleichbar mit der alleinigen Gabe von TMZ. Die LM-Gabe sollte über die Gabe von TMZ hinaus fortgeführt werden, um eine MGMT-Inaktivierung aufrechtzuerhalten. Eine solche Kombinationsbehandlung wird ermitteln, ob die Depletion des Reparaturproteins das Behandlungsergebnis verbessern kann, und eine Studie mit diesem Design bei Melanom wurde begonnen.</p> <p><i>(Coadministration of LM and TMZ for 5 days is well tolerated, but it has efficacy similar to TMZ alone. LM dosing should be continued beyond that of TMZ to maintain MGMT inactivation. Such a combination will test whether repair protein depletion can improve the outcome for patients, and a trial with this design in melanoma is under way.)</i></p>
Kategorie^a	gleichwertig

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (malignes Melanom) (Fortsetzung)

<p>Auszug des Nebenwirkungsprofils^b</p>	<p>Todesfälle: keine behandlungsbedingten</p> <p>SUE: Insgesamt betrachtet sind v. a. die hämatologischen SUE häufiger in der IG (Bsp.: (febrile) Neutropenie (8 %) 25 % vs. (4 %) 2 % UE: nicht hämatologische UE, die häufiger in den LM-Gruppen waren: u. a. Übelkeit 71 % vs. 69 % vs. 41 %, Fatigue 35 % vs. 42 % vs. 30 %). Zusätzliche Angaben im Text (n = 52 Patienten je Behandlungsarm): Patienten unter LM/TMZ-Kombination hatten häufiger Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 im Vergleich zur Monotherapie mit TMZ, aber sie hatten eine geringere Abbruchrate infolge der Toxizität. Das weist darauf hin, dass diese unerwünschten Ereignisse gut zu behandeln waren. Eine hämatologische Toxizität wurde häufiger beobachtet, wenn LM mit 60 oder 80 mg dosiert wurde oder wenn LM/TMZ nach Steigerung von TMZ gegeben wurde. (...) 20 Patienten unter LM/TMZ benötigten eine Dosisreduktion von TMZ, verglichen mit 7 unter Monotherapie mit TMZ. Außer in 2 Fällen wurde die Dosis infolge hämatologischer Toxizität reduziert. (...). 24 der Therapieverzögerungen in der LM/TMZ-Gruppe waren durch hämatologische Toxizität vom Grad 3-4 verursacht.</p> <p><i>(Patients on the LM/TMZ combination had an increased incidence of grade 3 and 4 adverse events compared with those on TMZ alone, but they had a lower rate of withdrawal due to toxicity, indicating that these events were manageable. Hematologic toxicity was more frequent when LM was administered at 60 or 80 mg/d or when LM/TMZ was administered after progression on TMZ. (...) Twenty patients on LM/TMZ required dose reductions in TMZ, compared with seven on TMZ alone. In all but two cases, reductions were made for hematologic toxicity. (...) Twenty-four of the treatment delays on LM/TMZ were caused by grade 3 or 4 hematologic toxicity.)</i></p>
<p>Wording bzgl. des Nebenwirkungsprofils</p>	<p>Die Patienten unter Monotherapie mit TMZ hatten mit früheren großen Studien vergleichbare Toxizitäten. Die Kombination von LM und TMZ wurde auch in dieser Studie gut toleriert. Hämatologische Toxizität war häufiger, aber gut behandelbar, und nicht hämatologische Nebenwirkungen waren sehr ähnlich wie diejenigen unter methylierenden Substanzen (...). Es wurde keine LM-spezifische Toxizität beobachtet. Schlussfolgerung: Die Zusatzgabe von LM und TMZ über 5 Tage wird gut toleriert, aber die Wirkung ist ähnlich wie unter TMZ allein.</p> <p><i>(The patients treated with TMZ alone had (...) toxicity similar to those reported in previous large studies. The combination of LM and TMZ used in this study also was well tolerated. Hematologic toxicity was more frequent, but readily managed, and nonhematologic adverse effects were very similar to those seen with the methylating agent alone. (...) No new LM-specific toxicity was encountered. Conclusion: Coadministration of LM and TMZ for 5 days is well tolerated, but it has efficacy similar to TMZ alone.)</i></p>
<p>Bedeutung für Patienten reflektiert</p>	<p>Patienten unter LM/TMZ-Kombinationsbehandlung hatten eine höhere Inzidenz an Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 verglichen mit TMZ-Monotherapie, aber sie hatten eine geringere Abbruchrate infolge von Toxizität, was zeigt, dass diese Ereignisse gut zu behandeln waren.</p> <p><i>(Patients on the LM/TMZ combination had an increased incidence of grade 3 and 4 adverse events compared with those on TMZ alone, but they had a lower rate of withdrawal due to toxicity, indicating that these events were manageable).</i></p>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nicht nachvollziehbar waren (malignes Melanom) (Fortsetzung)

Gesamteinschätzung der Autorenaussagen	<p>Auf Basis der Studienergebnisse brachte LM keinen Vorteil bezüglich der Kriterien des Tumoransprechens oder des Gesamtüberlebens. Das Vorkommen von UEs wird nur insg. (über alle UE-Grade hinweg) gezählt, somit ist bezüglich des Nebenwirkungsprofils keine Bewertung bezogen auf die besonders schweren UE möglich. Allerdings sind die SUE klar ausgewiesen und verdeutlichen, dass LM zu Unrecht als „well tolerated“ bezeichnet wird. Auch wenn man zwischen den Zeilen liest, kann man davon ausgehen, dass das nicht der Fall ist, da z. B. 24 Pat. Behandlungsverzögerungen hatten, welche in den Methoden vorgeschrieben werden, wenn Grad 3-4 UE auftreten.</p>
<p>a: 1) Intervention nutzenbringend / überlegen, 2) gleichwertig, 3) Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (darin enthalten auch solche Studien, die Intervention nur für bestimmte Subgruppen empfehlen), 4) kein Zusatznutzen / Intervention unterlegen b: Wenn nicht anders ausgewiesen, ist die Anzahl (%) der unerwünschten Ereignisse des Grads 3-5 angegeben (Interventions- vs. Kontrollgruppe) MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; pEP: primärer Endpunkt; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 14: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur zum Teil nachvollziehbar waren (Pankreaskarzinom)

Löhner 2011 [82]	IG: Gemcitabin + Radiotherapie (Arm B) vs. KG: Gemcitabin allein (Arm A); pEP: Gesamtüberleben
Nutzen-Schaden-Abwägung	<p>Unseres Wissens ist dies die erste prospektive RCT zur Bewertung der besten Einzelsubstanz bei dieser Erkrankung (d. h. Gemcitabin) in Kombination mit Radiotherapie bei nicht resezierbarem Pankreaskarzinom mit dem Ziel, die Überlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens zu zeigen. Die Kosten des Überlebensvorteils bestanden in vermehrten Grad-4-Toxizitäten in der Kombinationsbehandlung bei vergleichbarer Toxizität, nimmt man Grad 3 und 4 zusammen. Die Stärke der Studie bestand darin, das tatsächliche und nicht das geschätzte Überleben zu testen. Die entscheidende Begrenzung dieser Studie ist, dass die geplante Fallzahl nicht erreicht wurde, wenngleich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunkts „Überleben“ erreicht wurde. Hierfür gibt es eine Reihe von Erklärungen, einschließlich vorweg angenommener extremer Toxizität, ethischer Bedenken hinsichtlich des Verzichts auf eine Strahlentherapie oder einer allgemeinen Abneigung, Patienten zu randomisieren, wenn nicht in beiden Armen eine Strahlentherapie angeboten wurde.</p> <p><i>(To our knowledge, this is the first prospective randomized trial to evaluate the best single agent in the disease (ie, gemcitabine) plus concurrent radiotherapy in unresectable pancreatic cancer and demonstrate an improvement in OS. The cost of this survival advantage was greater grade 4 toxicity in the radiotherapy arm but similar total grades 3 and 4 toxicities. The strength of this study was that actual, rather than estimated, survival was used. The major limitation of this trial was the failure to reach the planned accrual goals, although statistical difference for the primary end point of survival was reached. A variety of explanations for this exist, including preconceived notions of excessive toxicity; omission or use of radiotherapy being considered unethical, or a general reluctance to randomly assign patients to trials that did not include radiation in both arms.)</i></p>
Empfehlung der Autoren	<p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung scheint Strahlentherapie zusammen mit Gemcitabin ein wichtiger Bestandteil der Erstlinien-Behandlung zu sein, ohne dass für die Lebensqualität relevante Nebenwirkungen oder schwere Toxizitäten auftreten. Da kein Patient in der Interventions- und Kontrollgruppe ein anhaltendes krankheitsfreies Überleben erreichte, unterstreicht diese Studie die Notwendigkeit, dass weitere innovative Ansätze mit verbesserter systemischer Therapie in großen Populationen für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms getestet werden.</p> <p><i>(For patients with locally advanced disease, radiation therapy when administered with concurrent gemcitabine seems to be an important component of first-line therapy without significant adverse effects on QOL or serious toxicities. Because no patient in either arm sustained durable disease-free survival, this trial further emphasizes that more novel approaches with improved systemic therapy tested in large populations are needed for the treatment of locally advanced pancreatic cancer.)</i></p>
Kategorie^a	Zusatznutzen durch die Intervention

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Beispiel von Autorenaussagen, die in der Gesamtbewertung inhaltlich nur zum Teil nachvollziehbar waren (Pankreaskarzinom) (Fortsetzung)

Auszug des Nebenwirkungsprofils^b	Behandlungsbedingte Todesfälle: SUE: wie erwartet, waren die Grad-4- und -5-Toxizitäten im Arm B mit 41 % häufiger als im Arm A (9 %). Jeweils eine Grad-5-Toxizität trat in jedem Arm auf (Arm A kardial, Arm B akute respiratorische Insuffizienz). <i>(as expected, grades 4 and 5 toxicities were greater in arm B (41 %) versus arm A (9%). One grade 5 toxicity occurred in each arm (arm A, cardiac; arm B, acute respiratory distress syndrome.)</i> UE: 79 % vs. 77 % (Anzahl Pat. mit Grad 3/4/5: 14/13/1 von 34 vs. 25/2/1 von 35., d. h. insgesamt etwa gleich viele UE, aber die in der IG waren schwerwiegender;
Wording bzgl. des Nebenwirkungsprofils	Insgesamt traten Grad-3- and -4-Toxizitäten in beiden Armen häufig auf (77 % vs. 79 %; P = 1,0, Fisher's exact test), allerdings waren, wie erwartet, die Grad-4- und -5-Toxizitäten im Arm B mit 41 % häufiger als im Arm A (9 %).
Bedeutung für Patienten reflektiert	nein
Gesamteinschätzung der Autorenaussagen	Es wird zunächst adäquat diskutiert, dass es einen Überlebensvorteil durch die Strahlentherapie gab, dies aber auf Kosten einer erhöhten Anzahl von Grad-4-UE einherging. In der Empfehlung / Schlussfolgerung wird das anders – verharmlosend – dargestellt, die Endaussage ist somit nicht vollständig nachvollziehbar. Ferner wird in der Diskussion nicht darauf eingegangen, dass neben der berichteten konkret erhöhten Anzahl schwerwiegender UE zusätzlich auch das spezielle Item „Belästigung aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen“ des LQ-Messinstruments in der IG signifikant erhöht war, d. h. die Nebenwirkungen sich nachweislich auf die LQ der Patienten auswirkten.
<p>a 1) Intervention nutzenbringend / überlegen, 2) gleichwertig, 3) Notwendigkeit zusätzlicher Prüfungen (darin enthalten auch solche Studien, die Intervention nur für bestimmte Subgruppen empfehlen), 4) kein Zusatznutzen / Intervention unterlegen;</p> <p>b Wenn nicht anders ausgewiesen, ist die Anzahl (%) der unerwünschten Ereignisse des Grads 3-5 angegeben (Interventions- vs. Kontrollgruppe)</p> <p>MGMT: O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe; pEP: primärer Endpunkt; PFS: progressionsfreies Überleben; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>	

5.3.5.3 Zusammenfassung

In 88 der 100 Publikationen wurden im Rahmen der Diskussion sowohl die Nutzen- als auch die Schadenseite der untersuchten Interventionen reflektiert. In 22 Publikationen wurde die Bedeutung von Nebenwirkungen der Interventionen für die Patienten angemessen reflektiert. In 53 Publikationen dagegen wurde das Nebenwirkungsprofil durch bestimmte Formulierungen verharmlosend dargestellt.

Ein Fazit wurde in allen 100 Publikationen getroffen. Bei 34 Studien leiteten die Autoren eine Über- und bei 39 Studien eine Unterlegenheit der Prüfintervention ab. Dreimal wurden die Prüf- und Kontrollinterventionen von den Autoren als gleichwertig bewertet, während in 24 Publikationen weitere Untersuchungen empfohlen wurden. In 48 der 100 Publikationen waren die Aussagen der Autoren zum Nutzen-Schaden-Profil und / oder das Fazit auf Basis der berichteten Informationen nachvollziehbar. In 28 Publikationen war die Nachvollziehbarkeit hingegen nicht und in 17 nur teilweise gegeben. Für 7 Studien konnten aufgrund fehlender oder intransparenter Daten die Autorenaussagen nicht bewertet werden.

6 Diskussion

6.1 Hintergrund des Projektes

Trotz großer Forschungsbemühungen und der Entwicklung zahlreicher neuer Therapien werden nahezu alle Patienten mit den in der vorliegenden Untersuchung betrachteten Krankheitsbildern an den Folgen der Erkrankung versterben [10,15,144]. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten liegt in der Regel unter 2 Jahren [15,21].

Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und führender Fachgesellschaften ist ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung einer nicht heilbaren und vermutlich zum Tode führenden Erkrankung die Lebensqualität der betroffenen Patienten neben der Lebensverlängerung ein relevantes Therapieziel [15,145-147]. Einer aktuellen Umfrage in der europäischen Bevölkerung zufolge ist im Falle einer zum Tode führenden Erkrankung die Lebensqualität auch das priorisierte Therapieziel der Bürger [148].

Jedoch wird dieses Bedürfnis der Patienten in der klinischen Routine bisher nicht ausreichend berücksichtigt, was derzeit in großem Umfang zu prinzipiell vermeidbarem Leiden der Patienten führt [15,149,150]. Dies betrifft körperliches Leid (z. B. Schmerzen und Luftnot) ebenso wie psychosoziale und spirituelle Aspekte (z. B. Depressionen, unnötige Krankenhausaufenthalte, unzureichende Vorbereitung des familiären Umfeldes) [15,151,152].

Für die Verbesserung dieser Situation ist es nötig, diese Aspekte in der klinischen und wissenschaftlichen Praxis besser zu berücksichtigen [15,149,150]. Die aktuellen Empfehlungen der American Society of Medical Oncology (ASCO) nennen explizit 3 sogenannte „key tenets“, die für die Betreuung der hier untersuchten Patienten nötig sind: gute Symptomkontrolle, offene Kommunikation und die medizinisch angemessene Therapiezielfindung [15].

6.2 Thematisierung des baldigen Lebensendes der untersuchten Patienten

Bezüglich der Thematisierung des Lebensendes in Publikationen von klinischen Studien liegen bisher keine Untersuchungen vor. Das vorliegende Projekt zeigt jedoch, dass etwa 67 % der Autoren der untersuchten Publikationen schon in den einleitenden Ausführungen zum Studiensetting die begrenzte Lebenserwartung der untersuchten Patienten explizit thematisieren. Dies ist aus Sicht der Autoren des vorliegenden Projektes begrüßenswert. Es ermöglicht den Lesern der Publikationen, die fortgeschrittene Krankheitsphase der untersuchten Patienten auf den ersten Blick zu erfassen und somit die Methodik und Ergebnisse der Untersuchung im Kontext der Patientensituation zu reflektieren.

6.3 Thematisierung und Messung der Therapieziele Lebensverlängerung, Verbesserung / bestmöglicher Erhalt der Lebensqualität und Symptomkontrolle

Grundlage der Indikationsstellung jeder medizinischen Intervention ist die Reflexion der übergeordneten Therapieziele. Bei unheilbaren fortgeschrittenen Erkrankungen unterscheidet

man 2 übergeordnete Therapieziele: Lebensverlängerung und die Verbesserung bzw. der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität [153] und dabei auch die Symptomkontrolle. Die Identifikation eines Therapieziels ist die Basis einer evidenzbasierten und partizipativen Entscheidungsfindung über mögliche medizinische Interventionen (z. B. Chemo- oder Strahlentherapie) unter bestmöglicher Berücksichtigung der verfügbaren medizinischen Informationen (medizinische Indikation) und der Behandlungsprioritäten des individuellen Patienten (Patientenwille) [154]. Im vorliegenden Projekt wurde nur in etwa einem Drittel der eingeschlossenen Publikationen explizit ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel genannt. Abgesehen von 8 Ausnahmen, die (auch) die Lebensqualität oder Symptomkontrolle thematisierten, war sonst stets die Lebensverlängerung vorrangiges Ziel. In den anderen zwei Dritteln der Studien blieb das Therapieziel unklar oder es wurden andere Therapieziele genannt. Einen hohen Stellenwert hatten hier Termini, die einen „Effekt gegen den Tumor“ beschreiben, beispielsweise die „Anti-Tumoraktivität“, die „Tumorkontrolle“ oder Ähnliches.

Dieses Ergebnis entspricht nicht den bekannten Patientenprioritäten. So berichten Higginson et al. kürzlich von den Ergebnissen einer groß angelegten europäischen Studie [148]. Hier wurden die Prioritäten von Menschen im Falle einer unheilbaren Erkrankungssituation mit einer Lebenserwartung von einem Jahr (hypothetisches Szenario) bei 9.344 Bürgern aus 7 europäischen Ländern erhoben [148]. Befragt wurden Gesunde ebenso wie Betroffene und Angehörige von Betroffenen. Für 96 % der Menschen ist die Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel, für 71 % sogar das alleinige Therapieziel. Nur 4 % geben die Lebenszeitverlängerung als das alleinige Therapieziel an. Dieses Ergebnis gilt womöglich nicht nur für ein hypothetisches Szenario, sondern in ähnlicher Verteilung auch für Menschen, die tatsächlich selbst eine unheilbare Erkrankung mit eingeschränkter Lebenszeit haben – immerhin etwa 10 % der Befragten gaben an, selbst in den vergangenen 5 Jahren mit einer schweren Erkrankung konfrontiert worden zu sein. Die Mehrzahl der Befragten wünscht also, dass Ärzte die Therapien möglichst so planen sollten, dass sie primär ihrer Lebensqualität dienen, während die Verbesserung / der bestmögliche Erhalt der Lebensqualität als übergeordnetes Therapieziel in den im vorgelegten Projekt untersuchten Studien (und damit bei der Entwicklung und Bewertung neuer Therapieansätze) massiv unterrepräsentiert ist. Ähnlich ist der Anteil an Studien, die PRO und darunter die Lebensqualität als Studienendpunkte berücksichtigten, bei etwa nur einem Drittel des Gesamtstudienkollektivs als gering zu werten.

Idealerweise wäre von den im Projekt untersuchten Publikationen auch eine größere Klarheit bezüglich des übergeordneten Therapiezieles zu fordern. Dies würde eine kritische Reflexion der Patientenrelevanz bei der Lektüre und Bewertung der Studienergebnisse erleichtern, wenn nicht gar erst ermöglichen. Als konkretes Negativbeispiel sei hier die Nennung der „Tumorkontrolle“ als Therapieziel genannt. Hierdurch kann z. B. bei den vielen methodisch nicht entsprechend erfahrenen Lesern (z. B. vorwiegend klinisch tätige Ärzte) das Missverständnis „Tumorkontrolle gleich längeres Überleben“ gefördert werden [155]. Dieses Missverständnis kann auch aufseiten der Patienten entstehen, so berichten Weeks et al., dass

viele Patienten auch in einem unheilbaren und weit fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung fälschlicherweise davon ausgehen, geheilt zu werden, weil sie eine Chemotherapie erhalten [156]. Die Gabe eines Medikamentes mit Wirkung „gegen den Krebs“ wird hier aus medizinischer Sicht irrtümlich, aber im Laienkontext typisch mit einer Lebensverlängerung oder gar Heilung assoziiert [157]. Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, von welchem realistischen Therapieziel Patientinnen und Patienten bei der Teilnahme an einer entsprechenden Studie ausgehen. Ähnliches berichten Agrawal et al. aus einer Befragung von unheilbar an Krebs erkrankten Patienten, die an Phase-I-Studien teilnahmen [158]. Für den größten Teil der Patienten war die ausschlaggebende Information zur Studienteilnahme, dass „das Medikament Krebszellen tötet“ [158]. Daher wird im klinischen Kontext mittlerweile insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen und lebenslimitierenden Erkrankungen auf die Notwendigkeit einer differenzierteren und kritischen Reflexion der realistisch zu erreichenden patientenrelevanten Therapieziele gedrungen [148]. In erster Linie geht es hier um die Verwirklichung einer patientenzentrierten Therapieentscheidung. Es gilt, den Wünschen und Bedürfnissen der Patienten in dieser Lebensphase besser gerecht zu werden und unnötige Belastungen zu vermeiden (*primum nihil nocere*) [15,148,150].

Der Eindruck, dass das wissenschaftliche Interesse an den Auswirkungen der untersuchten Therapien auf die Lebensqualität der Patienten eine untergeordnete Rolle spielt, ergibt sich auch aus weiteren Ergebnissen des hier berichteten Projektes. Die Messung der Lebensqualität (bzw. der Belastung) der behandelten Patienten (üblicherweise gemessen anhand von PROs) ist vor allem als primärer Endpunkt der Studien massiv unterrepräsentiert. Dies entspricht den Ergebnissen eines aktuellen HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) sowie der Arbeit von Joly et al., die ebenfalls klinische Studien an Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen untersuchten und von der zu geringen Berücksichtigung der Lebensqualität in klinischen Studien berichten [159,160]. Joly et al. forderten schon 2007 eine diesbezügliche Veränderung der Studienkultur und verweisen auf Ergebnisse mehrerer anderer Arbeitsgruppen, die bereits in vorausgegangen Jahren vergeblich die gleichen Forderungen gestellt hatten [161,162].

Mittlerweile weisen auch die Zulassungsbehörden, wie zum Beispiel die amerikanische Food and Drug Administration (FDA), auf den Wert der Erfassung von PRO und darunter der Lebensqualität hin [163]. Klare Forderungen zur (Mit-)Erfassung von PROs sowie methodische Anleitungen, um die Durchführung von Studien in diesem Sinne zu erleichtern, werden zunehmend publik [164,165].

Zunehmend wird diese Thematik auch aus einer Public-Health-Perspektive betrachtet, denn die Auswirkungen unzureichend reflektierter Therapieentscheidungen in dieser Lebensphase auf die Gesundheitssysteme sind gravierend [166,167]. Die in dieser Lebensphase durchgeführten und häufig nicht mehr indizierten Therapien leisten einen immensen Beitrag zu den Kostensteigerungen im Gesundheitssektor [166,167].

Die Problematik bei der Evaluation der Therapieziele in klinischen Studien ist hinlänglich bekannt und betrifft nicht nur die Lebensqualität [155]. Auch die Messung eines Überlebensvorteils erfolgte bei den in diesem Projekt untersuchten Studien häufig nicht primär. Stattdessen wurden in erster Linie Surrogatparameter (z. B. die Tumoransprechrage), die rein durch bildgebende Untersuchungen gewonnen werden, oder kombinierte Endpunkte erfasst (z. B. das progressionsfreie Überleben [PFS]). Diese korrelieren oft weder mit der Überlebenszeit noch mit der Lebensqualität der Patienten [155,160,168]. Die Gründe für die Wahl dieser Studienendpunkte sind vielfältig: Statistische, logistische und finanzielle Überlegungen sind häufig ausschlaggebend [155,160].

In anderen Fällen sind die Leiter der klinischen Prüfung aufgrund der Empfehlungen von Sponsoren, Biometrikern oder Ethik-Kommissionen angehalten, ein Cross-over-Design zu wählen, das die Erfassung des Überlebensvorteils erheblich erschwert und teilweise unmöglich macht [169]. Das Argument der Ethik-Kommissionen ist es in diesem Fall, den Studienpatienten zu ermöglichen, beim Fortschreiten der Erkrankung in den anderen Studienarm überzuwechseln („cross-over at progression“). Dies ist aus Sicht der untersuchten Patienten und der Aufgaben der Ethik-Kommissionen nachvollziehbar, verhindert jedoch regelmäßig die Messung des wirklichen Vorteils bezogen auf das Überleben der Patienten [169].

Diese Schwierigkeiten, mit der Messung des progressionsfreien Überlebens einen möglichen Überlebensvorteil der behandelten Patienten zu erfassen, sind hinlänglich bekannt. Auch die früher angenommene Korrelation von PFS und Lebensqualität beziehungsweise psychologischem Wohlergehen wird zunehmend kritisch gesehen [168]. Gutman et al. untersuchten diesbezüglich für ein 2013 erschienenes Methodenpapier des Gesundheitsministeriums der USA (U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality) die Studien über in den USA zwischen 2005 und 2010 aufgrund PFS-Daten neu zugelassene Medikamente für die Behandlung solider Tumoren [168]. Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Schluss, dass Lebensqualität und PFS nicht korrelieren. Ihre Empfehlung lautet: In Fällen, in denen die Messung des Gesamtüberlebens nicht möglich ist, könnte die gleichzeitige Erhebung von PFS und Lebensqualität eine praktikable und informative Strategie darstellen.

Beispielhaft für die Relevanz der Diskussion um PFS als klinischer Endpunkt ist der aktuelle Streit über eine Anfang des Jahres veröffentlichte EORTC-Publikation von Soffiatti et al. [170]. Die Autoren berichten die Ergebnisse einer Sekundäranalyse der bereits 2 Jahre vorher veröffentlichten Studie von Kocher et al. [171]. Die Arbeitsgruppe untersuchte den Effekt der Ganzhirnbestrahlung nach stereotaktischer oder offener Operation einer Mono- oder Oligometastasierung (maximal 3 Hirnmetastasen) des Gehirns bei Patienten mit soliden Tumoren. In der Primärpublikation [171] werden die Daten bzgl. Lebensverlängerung und PFS der Patienten berichtet. Zusammengenommen mit den in der Sekundäranalyse ausgewerteten Lebensqualitätsdaten kommt die Gruppe zu dem Schluss, dass die Ganzhirnbestrahlung aufgrund der Nichtüberlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens, einer

fehlenden Verbesserung der funktionellen Unabhängigkeit der Patienten und negativer Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten nicht empfohlen werden kann [170]. Die Studie forderte eine Reihe von Leserbriefen heraus und wird immer noch kontrovers diskutiert. Schwerpunkt der Leserbriefe ist die aus Sicht der Kritiker unzureichende Wertschätzung des Endpunkts PFS [172].

Gemici et al. schreiben wörtlich:

„Die Annahme der Autoren, dass Patienten mit Hirnmetastasen nicht geheilt werden können und dass der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität primäres Ziel sein sollte, entspricht nicht der Realität.“² [172]

Diese Behauptung ist im erläuterten Kontext des vorliegenden Projektes schwer verständlich, auch wenn Patienten mit einer Oligometastasierung des Gehirns hier eine besondere Untergruppe darstellen. Hinzu kommt, dass die Patienten in der Untersuchung nachweislich im Schnitt weniger als 11 Monate lebten und die Ganzhirnbestrahlung den Patienten weder einen Überlebensvorteil noch eine längere Zeit körperlicher Unabhängigkeit verschaffte. Stattdessen hat eine Ganzhirnbestrahlung für die Patienten weitere Auswirkungen auf die Lebensqualität und Autonomie, die in den Leserbriefen nicht diskutiert werden: Die Patienten müssen für eine Ganzhirnbestrahlung über mehrere Wochen an 5 Tagen der Woche zur Bestrahlungstherapie in die strahlentherapeutische Klinik oder Ambulanz kommen und ihren Alltag entsprechend anpassen.

Diese Diskussion ist ein aktuelles Beispiel für die Notwendigkeit der Fokussierung auf patientenrelevante Endpunkte und die Schwierigkeiten der Interpretation von Surrogatparametern wie zum Beispiel das PFS.

6.4 Terminologie: „kurativ“, „palliativ“ und verwandte Begriffe

Definitionen

Die Ergebnisse des Projektes zeigen, dass Begrifflichkeiten aus dem palliativen Kontext oft nicht eindeutig benutzt und selten definiert werden. Analoge Resultate wurden auch in einem anderen, kürzlich veröffentlichten Projekt beobachtet [4,173]. Deren Autoren berichten ebenfalls über diese terminologische Uneinheitlichkeit und kommen zu dem Schluss, dass insbesondere Begrifflichkeiten zu der zum Tode führenden Krankheitsphase (z. B. *terminally ill, end-of-life*) sehr unterschiedlich benutzt werden und durch meist fehlende Definitionen die Interpretation der Forschungsergebnisse und Lehrbuchbeiträge deutlich erschwert wird [4,173]. Ähnliche Ergebnisse und Schlussfolgerungen berichten die Autoren bezüglich der Verwendung von Begriffen, welche die bei den Patienten durchgeführten Therapien betreffen. Hier besteht die größte Problematik darin, dass bei der Verwendung von Begriffen mit dem

² Wörtlich: *“The authors' assumption that patients with brain metastases cannot be cured and that maintenance of HRQOL should be the primary objective does not represent the reality: more prolonged PFS and lower neurologic death rates have been observed in patients with adjuvant WBRT.”*

Wortstamm „palliativ“ oder „supportiv“ das den Therapien übergeordnete Ziel der Therapie unklar bleibt.

Die Palliativversorgung wird seit vielen Jahren von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als „Ansatz zum bestmöglichen Erhalt der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen“ definiert und ihre frühzeitige Integration in die Behandlung der Patienten gefordert [147]. Über die letzten Jahre hat sich der Bereich Palliativversorgung von einer Philosophie und dem allgemeinen Versorgungsansatz hinaus zu einer eigenständigen Spezialisierung entwickelt [173,174]. Im Vergleich zu vielen etablierten Disziplinen, beispielsweise der Infektiologie, Kardiologie oder Onkologie besteht aber ein ausgesprochenes Defizit an allgemein anerkannten Definitionen [4]. Dies führt insbesondere im Kontext terminal erkrankter Patienten zu gravierenden Missverständnissen in der Krankenversorgung und interdisziplinären Entscheidungsfindung [175,176]. Außerdem behindert es die Entwicklung von Forschungsaktivitäten sowie die korrekte Interpretation der Forschungsergebnisse [175,176].

Relevanz von Palliativversorgung

Die Ergebnisse des hier vorgestellten Projektes zeigen, dass insbesondere die Begriffe *palliative care* und *palliative medicine* in den untersuchten Publikationen fast gar nicht genannt werden. Dies ist deswegen bemerkenswert, weil die Integration von Palliativversorgung (*palliative care*) und Palliativmedizin (*palliative medicine*) (sowohl als therapeutischer Ansatz als auch als Fachdisziplin und spezialisiertes Angebot) von den verschiedensten Fachgesellschaften insbesondere im Bereich der Onkologie als Goldstandard empfohlen werden [15,146,175]. Dennoch wurden spezielle Angebote der Palliativversorgung im Rahmen der im vorliegenden Projekt einbezogenen Studien aus dem Bereich der Onkologie nur im Ausnahmefall explizit in die Patientenversorgung integriert. Dies hat sowohl methodische als auch klinische Implikationen: Mittlerweile ist bekannt, dass insbesondere die frühe Integration der Palliativversorgung die Lebensqualität und vermutlich sogar auch die Lebenserwartung der Patienten mit einer metastasierten Tumorerkrankung verbessern kann [15,21,177]. Dennoch wird den Patienten in dem hier untersuchten Studienkollektiv diese Therapieoption offenbar nur in den seltensten Fällen angeboten, obwohl gemäß der Helsinki-Deklaration die Patienten der Kontrollgruppe stets die „gegenwärtig bestgeprüfte Intervention“ erhalten sollten [178]. Im Gegensatz zu *palliative care* ist *best supportive care* in den untersuchten Publikationen ein regelmäßig vorkommender Begriff. Wenn der Begriff konkretisiert wird, wird *best supportive care* meist auf medikamentöse Interventionen reduziert [50,92,102].

Lester et al. konnten dieses Ergebnis in einer kürzlich erschienenen systematischen Übersichtsarbeit spezifizieren: *best supportive care* wird meist beschrieben als die Gabe von „narkotischen und nicht narkotischen Analgetika, Antibiotika, Antidepressiva, Antiemetika, Bisphosphonaten, Kortikosteroiden, Erythropoese Stimulanzen, gastrointestinaler Unterstützung (oral, nasogastral oder parenteral), Strahlentherapie ...“ [179].

Es wird sehr deutlich, dass die „unterstützende Behandlung“ (*supportive care*) auf die Gabe von Medikamenten und die Durchführung von Interventionen reduziert wird. Bei „best supportive care“ handelt es sich also keinesfalls um einen spezialisierten, ganzheitlichen und multiprofessionellen Therapieansatz. Dabei sollten gemäß international geforderten Mindeststandards für „best supportive care“ zumindest in klinischen Studien folgende 4 Schlüssel-Domänen berücksichtigt und transparent dargestellt werden:

- (i) die Multidisziplinarität von *best supportive care*,
- (ii) die Dokumentation von *best supportive care*,
- (iii) das regelmäßige Erfassen von Symptomen (u. a. regelmäßige Dokumentation von Schmerz, Luftnot, Angst etc.) und
- (iv) das Symptom-Management (u. a. Schmerztherapie) [36].

Im Lichte dieser Ergebnisse scheint sich eine vor wenigen Jahren von Nathan Cherny, dem Leiter der Arbeitsgruppe Palliativversorgung der European Society of Medical Oncology (ESMO), geäußerte Vermutung zu bestätigen [35]; Cherny mutmaßte, dass der Begriff *best supportive care* sehr häufig als Worthülse oder gar Euphemismus verwendet wird, wenn nach dem Verzicht der Gabe weiterer lebensverlängernder, krankheitsmodifizierender Maßnahmen keine weitere adäquate Patientenbetreuung erfolgt [35].

Unklar und teilweise widersprüchlich bleibt nach Analyse der untersuchten Publikationen außerdem die inhaltliche Bedeutung der häufig benutzten Begrifflichkeiten „palliative bzw. supportive Therapie“ sowie „supportive Versorgung“.

Für den Begriff *supportive care* existieren Definitionen des National Institute for Clinical Excellence (NICE) [180], des National Council for Hospice and Specialist Palliative Care (NCHSPCS) [181] und des „Dictionary of Cancer Terms des National Cancer Institutes“ (NCI) [182]. Gemäß diesen Definitionen ist das Ziel von *supportive care*, die Auswirkungen des Tumors oder der antineoplastischen Therapie zu behandeln. Dabei werden auch nicht körperliche Aspekte ausdrücklich mit eingeschlossen [180-182]. *Supportive care* wird als Überbegriff spezialisierter und nicht spezialisierter Angebote verstanden, die Patienten und ihren Familien helfen, mit der Krebserkrankung und der Krebstherapie zurechtzukommen, unabhängig davon ob die Erkrankung heilbar ist oder nicht [180]. Palliativversorgung ist einer der wesentlichen Bausteine von *supportive care* und ein fester Bestandteil der Behandlung nicht heilbarer Erkrankungen [180]. Die im vorliegenden Projekt untersuchten Publikationen verwenden *supportive care* dagegen überwiegend ausschließlich im Kontext einer unterstützenden Behandlung von mit der krankheitsmodifizierenden Intervention assoziierten körperlichen Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen.

Im Gegensatz zum Begriff *supportive care* ist der häufig benutzte Begriff *supportive therapy* außerhalb der Psychiatrie und Psychotherapie kaum definiert. Seine kontextuelle Verwendung in den hier untersuchten Publikationen entspricht jedoch weitestgehend dem im deutschen

Sprachraum üblichen Verständnis: Gemäß der Interpretation eines Gutachtens für die Deutsche Krebsgesellschaft werden supportive Therapien verstanden als „medizinische Interventionen, die z. B. Begleiterscheinungen einer Chemotherapie reduzieren sollen, um somit zum einen die Lebensqualität des Patienten und zum anderen die Therapietreue und damit den Effekt der Chemotherapie zu verbessern“ [183].

Palliative therapy und *palliative treatment* werden in den untersuchten Publikationen meist reduktionistisch verstanden als krankheitsmodifizierende (z. B. Chemo- oder Strahlen-)Therapien. Dies entspricht der gängigen Praxis und den Schlüsselempfehlungen und Hintergrundtexten aktueller deutscher Leitlinien (z. B. Leitlinienprogramm Onkologie).

Ähnliche Überlegungen wie zu *best supportive care* ergeben sich aus der Betrachtung des in den untersuchten Publikationen nicht selten genannten Begriffes *salvage therapy* (wörtlich: „Rettungstherapie“). Zwar wird der Terminus nicht definiert, aber aus dem Kontext der Studien lässt sich ableiten:

- 1) Es handelt sich um krankheitsmodifizierende Maßnahmen (i. d. R. Chemotherapien).
- 2) Diese Therapien werden bei Patienten eingesetzt, die sehr schwer erkrankt sind und bei denen vorausgegangene krankheitsmodifizierende Therapiemaßnahmen versagt haben, und bei Patienten nach Rezidiven.
- 3) Angestrebt wird meist die Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten.

Diese Information ist differenzierter als die Definition des National Cancer Institute (*salvage Therapy*: eine Behandlung, die gegeben wird, nachdem der Krebs nicht auf andere Behandlungen angesprochen hat) [184]. Unklar bleibt in der NCI-Definition und den meisten im vorliegenden Projekt untersuchten Publikationen der mit der „Salvage Therapy“ intendierte und realistisch zu erwartende Patientennutzen. Aus den Studien lässt sich jedoch ableiten, dass

- a) die betreffenden Patienten meistens eine sehr geringe Lebenserwartung hatten (deutlich weniger als ein Jahr),
- b) die „Salvage Therapy“ selten zu klinischen Verbesserungen führte,
- c) eine (wenn überhaupt) sehr begrenzte Wirkung auf das Gesamtüberleben hatte und
- d) mit der üblichen therapiespezifischen Toxizität verbunden ist.

Dies lässt sich schwer mit dem Begriff der „Rettung“ in Einklang bringen. Die Wortherkunft lässt sich nicht eindeutig klären. Gängige etymologische (Online-)Nachschlagwerke sowie eine Recherche im Internet und MEDLINE brachten keine weiteren Hinweise. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich unter Umständen, wie oben von Cherny et al. im Falle von *best supportive care* gemutmaßt, um eine euphemistische Ausdrucksweise handelt, die eine Diskussion über die nicht gegebene Sinnhaftigkeit weiterer krankheitsmodifizierender Maßnahmen zu vermeiden sucht.[35]

6.5 Reflexion des Patientennutzens

Im vorliegenden Projekt wird deutlich, dass die überwiegende Mehrzahl der Autoren in der Diskussion ihrer Untersuchung tatsächlich eine Abwägung von Nutzen und Schäden der Therapie trifft. Die gewissenhafte Abwägung von wahrscheinlichem Nutzen und Risiken möglicher Therapien im Kontext der Prioritäten der Patienten ist auch eine der wesentlichsten Herausforderungen einer verantwortungsvollen ärztlichen (partizipativen) Entscheidungsfindung [185]. Die von den Autoren der untersuchten Publikationen getroffenen Schlussfolgerungen waren nicht immer nachvollziehbar. Dies bedeutet nicht, dass diese Schlussfolgerungen unzutreffend sind, jedoch ist in vielen Fällen der Schaden- und Belastungsaspekt im Rahmen der Nutzen-Schaden-Abwägung nur unzureichend einschätzbar. Ein Grund dafür ist, dass die Ergebnisse der erhobenen PRO einschließlich der Lebensqualität häufig nicht in der Primärpublikation enthalten sind, sondern mit niedrigerer Priorität und einiger Latenz in einer späteren, weniger hoch (im Sinne von Impact-Punkten) publizierten Arbeit berichtet werden. Ein typisches aktuelles Beispiel ist die weiter oben bereits diskutierte EORTC-Studie zur Ganzhirnbestrahlung von Hirnmetastasen [170]. Die maßgeblich von einer Deutschen Arbeitsgruppe um Kocher M et al. entwickelte und mit einem durchdachten, patientenorientierten und aufwendig konzipierten Studiendesign durchgeführte multizentrische, randomisierte Studie kommt zu praxisrelevanten Ergebnissen und den richtigen Schlussfolgerungen [171]. Gemäß der gängigen Praxis wurden von der Arbeitsgruppe in der Primärpublikation allerdings die Daten für Lebensqualität erst 2 Jahre später nachgereicht. Im Allgemeinen erschwert dieses klassische Prozedere allerdings die Interpretation von Studienergebnissen deutlich [186]. Die Tatsache, dass es nicht unüblich ist, Ergebnisse zu PRO erst sekundär zu berichten, kann als weiteres Indiz dafür gewertet werden, dass bei der Planung und Auswertung klinischer Studien bezüglich des Therapienutzens der Lebensqualität eine nachrangige Bedeutung beigemessen wird. Erschwerend kommt hinzu, dass Lebensqualitätsdaten im Allgemeinen häufig unzureichend erhoben und berichtet werden [186]. Außerdem ist aufgrund statistischer Probleme (mangelnde Power, um relevante Unterschiede zu erfassen) eine Bewertung der Studien in Bezug auf den (sinnigerweise „sekundären“) Endpunkt Lebensqualität oft nicht möglich, und oft werden nach der Progression in Studien Lebensqualitätsdaten nicht mehr erhoben [186].

Neben der Notwendigkeit der Erhebung und des Berichtens von Daten zu den Auswirkungen auf PRO und über das Nebenwirkungsprofil einer Behandlung ist auch die *Art und Weise* des Berichtens, und hier insbesondere die Wortwahl, ein nicht zu vernachlässigender Aspekt, wie Ioannidis et al. in den speziellen CONSORT-Leitlinien zur Berichterstattung von Nebenwirkungen herausstellen [41]. So werden zum Beispiel Aussagen zum Medikament wie „wurde im Allgemeinen gut vertragen“ von der CONSORT-Gruppe als Indikator für eine verharmlosende, schlechte Darstellungsqualität gewertet [41]. Solche Aussagen wurden in den hier untersuchten Publikationen regelhaft benutzt. Häufig wirken auch andere benutzte Begriffe in Relation zu aufgetretenen Nebenwirkungen verharmlosend. So wurde selbst beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen vom Grad III-IV von „im Allgemeinen gut vertragen“ oder „keinen neuen / unerwarteten Schadensaspekten“ gesprochen, selbst wenn es

sich hier um Belastungen des Patienten durch Symptome (z. B. Durchfall, Erbrechen, Hautreaktionen) handelte und nicht um rein laborchemische Veränderungen.

6.6 Limitationen

6.6.1 Sensitivität – Repräsentativität

Das vorliegende Projekt fokussiert auf Patienten mit einer weit fortgeschrittenen und in der Regel nicht heilbaren Krebserkrankung. Der Kernaufgabe des hier berichteten Projektes entsprechend, erhebt dieses nicht den Anspruch auf eine vollumfängliche Erfassung der Gesamtheit klinischer Studien an Patienten mit weit fortgeschrittenen Erkrankungen. Studien aus dem Bereich fortgeschrittene COPD, Herzinsuffizienz, amyotrophe Lateralsklerose und andere Erkrankungen wurden nicht einbezogen. Das Vorgehen ist methodisch motiviert, da die fortgeschrittene Krebserkrankung immer noch als eines der wissenschaftlich am besten untersuchten Paradigmen einer unheilbaren Erkrankung gilt. Zudem ermöglichte die Fokussierung auf diese Studien die Erfassung eines relativ homogenen Studienkollektivs. Auch für das untersuchte Studienfeld (krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung fortgeschrittener solider Tumore) kann aufgrund der Anzahl der Studien (100) und der Begrenzung auf 4 Tumorentitäten keine Vollständigkeit beansprucht werden. Darüber hinaus beschränkte sich die vorliegende Arbeit auf Primärpublikationen von Studien. Dadurch könnte der Anteil von Studien, bei denen Symptomlast und Lebensqualität bzw. PRO erhoben wurden, höher als wie hier beobachtet liegen, da solche Ergebnisse häufig erst in nachfolgenden Sekundärpublikationen berichtet werden. Allerdings wurde gezielt im Methodenteil der (Primär-)Publikationen im Sinne einer Definition von primären, sekundären oder tertiären Endpunkten gesucht. Die grundlegende Methodik sollte auch in der Primärpublikation richtig und vollständig beschrieben werden.

Davon unberührt kommen andere aktuelle Übersichtsarbeiten, die sich mit ähnlichen Fragestellungen beschäftigten, zu vergleichbaren Ergebnissen wie das vorliegende Projekt. Beispielsweise verdeutlichen 2 systematische Übersichtsarbeiten von Hui et al. die terminologische Nichteindeutigkeit häufig verwendeter Begriffe des palliativen Kontexts [4,173]. Dass PRO, wie die Lebensqualität und – spezieller – die Symptomlast, als relevante Studienendpunkte bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen unterrepräsentiert sind, zeigte sich auch in vergleichbaren Übersichtsarbeiten [159,168,187]. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Suchstrategie und das untersuchte Studienkollektiv nicht grundsätzlich von der anvisierten Zielgruppe abweichen.

6.6.2 Subjektivität

Die Beantwortung einiger Teilziele dieses Projektes (z. B. Teilziel 5) erforderte eine subjektive Bewertung der extrahierten Informationen von Studienergebnissen durch Mitglieder der Arbeitsgruppe. Um größtmögliche Transparenz und kritische Urteilskraft zu gewährleisten, erfolgten die Bewertungen durch 2 unabhängige Reviewer anhand der definierten Kriterien. Bei Uneinigkeiten und immer dann, wenn mindestens einer der Reviewer den Eindruck hatte, dass andere Wissenschaftler unter Umständen eine andere

Wertung treffen würden, wurden 2 weitere, nicht mit der Datenextraktion und -Analyse befassten Mitglieder der Arbeitsgruppe um eine unabhängige Bewertung und Diskussion gebeten.

7 Zusammenfassung und Fazit

Das übergeordnete Ziel des vorliegenden Projektes, die Klärung der Begriffe aus dem Kontext Kuration und Palliation, war aufgrund der uneinheitlichen Verwendung und seltenen Definition in den untersuchten Publikationen nicht vollständig möglich.

In jeweils etwa der Hälfte der Studien stellten das Gesamtüberleben und Surrogatparameter, hauptsächlich das progressionsfreie Überleben, den primären Endpunkt dar, in keinem Fall waren dies patientenberichtete Endpunkte. Über Ergebnisse zur Symptomatik und vor allem der Lebensqualität wurde davon unberührt lediglich in 31 % berichtet.

Während immerhin 71 % der eingeschlossenen Studien in den Publikationen einleitend zutreffende Angaben zur Krankheitsphase der Patienten machten, wurde ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in nur noch etwa 40 % benannt. Dieses wurde dann weit überwiegend in der Lebensverlängerung gesehen, entsprechend selten in der Verbesserung patientenberichteter Endpunkte (insbesondere der Lebensqualität). Bei den Studien, die ein übergeordnetes patientenrelevantes Therapieziel in den Publikationen benannten, ergab sich eine gute Konkordanz zu den jeweils erhobenen (primären) Endpunkten. Umgekehrt wurde bei den verbleibenden Studien in den meisten Fällen ein Surrogatparameter wie das „progressionsfreie Überleben“ oder Maße des „Tumoransprechens“ bzw. der „Tumorkontrolle“ in den Vordergrund gestellt.

In den meisten Publikationen erfolgte im Rahmen der Diskussion eine Nutzen-Schaden-Abwägung, und in allen Publikationen fanden sich Empfehlungen zur Bewertung der Prüfintervention. Die entsprechenden Einschätzungen waren allerdings nur in etwa der Hälfte der Fälle anhand der veröffentlichten Daten primär nachvollziehbar.

Aus den Ergebnissen wird folgendes Fazit gezogen:

Zentrale Begrifflichkeiten aus dem Bereich Kuration und Palliation (z. B. kurativ, supportive und palliative Therapie) bedürfen einer terminologischen Klärung und Schärfung zwischen den unterschiedlichen Fachdisziplinen. Die übergeordneten Therapieziele der in den Studien untersuchten Interventionen sollten bei der Entwicklung des Studienprotokolls und in der späteren Publikation klar benannt werden, um die Relevanz der untersuchten Studienendpunkte vor diesem Therapieziel reflektieren zu können. Darüber hinaus sind die regelhafte Erhebung von patientenberichteten Endpunkten in Bezug auf Symptome und Lebensqualität sowie die Berichterstattung über die entsprechenden Ergebnisse bereits in den Primärpublikationen wünschenswert, da diese für die Nutzen-Schaden-Abwägung von großer Bedeutung sein können. Es sollte weiterhin kritisch geprüft werden, ob die in Publikationen und Konzepten teilweise verwendeten Begrifflichkeiten wie „Tumorkontrolle“ oder „Salvage“-Therapie, aber auch „progressionsfreies Überleben“ realistisch nicht erreichbare Therapieziele suggerieren.

8 Liste der relevanten Studien³

8.1 Krankheitsbild Glioblastom

Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaïdis M, Verigos C, Misailidou D et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2372-2377.

Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G, Venkataramana NK, Mahapatra AK, Suri A et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF-beta2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. *Neuro Oncol* 2011; 13(1): 132-142.

Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4601-4608.

Buckner JC, Ballman KV, Michalak JC, Burton GV, Cascino TL, Schomberg PJ et al. Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3871-3879.

Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, Panageas K, Lassman AB, DeAngelis LM et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3861-3867.

Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, Wedding U, Wagner W, Engel E et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol* 2010; 96(3): 393-402.

Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733-4740.

Gilbert MR, Gonzalez J, Hunter K, Hess K, Giglio P, Chang E et al. A phase I factorial design study of dose-dense temozolomide alone and in combination with thalidomide, isotretinoin, and/or celecoxib as postchemoradiation adjuvant therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12(11): 1167-1172.

Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, Lieberman F, Wen PY, Mehta M et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02; a phase II trial with measures of treatment delivery. *J Neurooncol* 2012; 106(1): 147-153.

Grabenbauer GG, Gerber KD, Ganslandt O, Richter A, Klautke G, Birkmann J et al. Effects of concurrent topotecan and radiation on 6-month progression-free survival in the primary treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 164-169.

³ Die Liste der aktuellsten und demnach definitiv eingeschlossenen Studien befindet sich in Tabelle 2.

Grossman SA, O'Neill A, Grunnet M, Mehta M, Pearlman JL, Wagner H et al. Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1485-1491.

Henriksson R, Malmström A, Bergström P, Bergh G, Trojanowski T, Andreasson L et al. High-grade astrocytoma treated concomitantly with estramustine and radiotherapy. *J Neurooncol* 2006; 78(3): 321-326.

Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, Afra D, Frenay M, Omuro A et al. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1210-1216.

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1527-1535.

Kim IH, Park CK, Heo DS, Kim CY, Rhee CH, Nam DH et al. Radiotherapy followed by adjuvant temozolomide with or without neoadjuvant ACNU-CDDP chemotherapy in newly diagnosed glioblastomas: a prospective randomized controlled multicenter phase III trial. *J Neurooncol* 2011; 103(3): 595-602.

Kunwar S, Chang S, Westphal M, Vogelbaum M, Sampson J, Barnett G et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12(8): 871-881.

Levin VA, Phuphanich S, Yung WKA, Forsyth PA, Maestro RD, Perry JR et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat in glioblastoma multiforme patients following surgery and irradiation. *J Neurooncol* 2006; 78(3): 295-302.

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 916-926.

Prados MD, Schold SC Jr, Fine HA, Jaeckle K, Hochberg F, Mechtler L et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of RMP-7 in combination with carboplatin administered intravenously for the treatment of recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5(2): 96-103.

Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, Buckner JC, Phillips T, Schultz C et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(4): 1147-1152.

Reardon DA, Desjardins A, Peters K, Gururangan S, Sampson J, Rich JN et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *J Neurooncol* 2011; 103(2): 371-379.

Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5610-5617.

Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1583-1588.

Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(5): 337-343.

Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(3): 853-860.

Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 392-401.

Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987-996.

Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48(14): 2192-2202.

Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MCM, Kros JM, Carpentier AF et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1268-1274.

Weller M, Müller B, Koch R, Bamberg M, Krauseneck P. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3276-3284.

Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5(2): 79-88.

Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5874-5880.

Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 707-715.

Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, Van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1168-1174.

8.2 Krankheitsbild Lungenkrebs

Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(2): 346-352.

Arrieta O, González-De la Rosa CH, Aréchaga-Ocampo E, Villanueva-Rodríguez G, Cerón-Lizárraga TL, Martínez-Barrera L et al. Randomized phase II trial of All-trans-retinoic acid with chemotherapy based on paclitaxel and cisplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(21): 3463-3471.

Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 671-678.

Biesma B, Wymenga ANM, Vincent A, Dalesio O, Smit HJM, Stigt JA et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1520-1527.

Blumenschein GR Jr, Kabbinavar F, Menon H, Mok TSK, Stephenson J, Beck JT et al. A phase II, multicenter, open-label randomized study of motesanib or bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 2057-2067.

Califano R, Griffiths R, Lorigan P, Ashcroft L, Taylor P, Burt P et al. Randomised phase II trial of 4 dose levels of single agent docetaxel in performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): DOC PS2 trial. *Lung Cancer* 2011; 73(3): 338-344.

Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhasz E et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-529.

Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 300-308.

Comella P, Chiuri VE, De Cataldis G, Filippelli G, Maiorino L, Vessia G et al. Gemcitabine combined with either pemetrexed or paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II SICOG trial. *Lung Cancer* 2010; 68(1): 94-98.

De Boer RH, Arrieta O, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1067-1074.

Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011; 47(15): 2331-2340.

Gebbia V, Lorusso V, Galetta D, Caruso M M, Palomba G, Riccardi F et al. First-line cisplatin with docetaxel or vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a quality of life directed phase II randomized trial of Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer* 2010; 69(2): 218-224.

Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29(3): 272-278.

Goss GD, Arnold A, Shepherd FA, Dediu M, Ciuleanu TE, Fenton D et al. Randomized, double-blind trial of carboplatin and paclitaxel with either daily oral cediranib or placebo in advanced non-small-cell lung cancer: NCIC clinical trials group BR24 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 49-55.

Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol* 2011; 29(23): 3120-3125.

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 3002-3011.

Gridelli C, Morabito A, Gebbia V, Mencoboni M, Carrozza F, Vigano MG et al. Cetuximab and gemcitabine in elderly or adult PS2 patients with advanced non-small-cell lung cancer: the cetuximab in advanced lung cancer (CALC1-E and CALC1-PS2) randomized phase II trials. *Lung Cancer* 2010; 67(1): 86-92.

Gridelli C, Morgillo F, Favaretto A, De Marinis F, Chella A, Cerea G et al. Sorafenib in combination with erlotinib or with gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2011; 22(7): 1528-1534.

Groen HJM, Sietsma H, Vincent A, Hochstenbag MMH, Van Putten JWG, Van den Berg A et al. Randomized, placebo-controlled phase III study of docetaxel plus carboplatin with celecoxib and cyclooxygenase-2 expression as a biomarker for patients with advanced non-small-cell lung cancer: the NVALT-4 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4320-4326.

Hatton M, Nankivell M, Lyn E, Falk S, Pugh C, Navani N et al. Induction chemotherapy and continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (chart) for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer: the MRC INCH randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): 712-718.

Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9780): 1846-1854.

Herbst RS, Kelly K, Chansky K, Mack PC, Franklin WA, Hirsch FR et al. Phase II selection design trial of concurrent chemotherapy and cetuximab versus chemotherapy followed by cetuximab in advanced-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group study S0342. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4747-4754.

Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WEE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(7): 619-626.

Hillerdal G, Sederholm C, Andersson K. Randomized phase II study of gemcitabine and carboplatin +/- sequential docetaxel in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 71(2): 178-181.

Hirsch FR, Kabbinar F, Eisen T, Martins R, Schnell FM, Dziadziuszko R et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(26): 3567-3573.

Hirsh V, Paz-Ares L, Boyer M, Rosell R, Middleton G, Eberhardt WEE et al. Randomized phase III trial of paclitaxel/carboplatin with or without PF-3512676 (Toll-like receptor 9 agonist) as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2667-2674.

Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Mehta MP, Fitzgerald TJ, Belinsky SA et al. Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: the ECOG 3598 study. *J Clin Oncol* 2012; 30(6): 616-622.

Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2063-2069.

Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, Nguyen PL, Nikcevich DA, Luyun RF et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010; 68(2): 234-239.

Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 82-88.

Koch A, Bergman B, Holmberg E, Sederholm C, Ek L, Kosieradzki J et al. Effect of celecoxib on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a double blind randomised clinical phase III trial (CYCLUS study) by the Swedish Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1546-1555.

Kosmidis PA, Fountzilias G, Eleftheraki AG, Kalofonos HP, Pentheroudakis G, Skarlos D et al. Paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel and vinorelbine in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol* 2011; 22(4): 827-834.

Krzakowski M, Ramlau R, Jassem J, Szczesna A, Zatloukal P, Von Pawel J et al. Phase III trial comparing vinflunine with docetaxel in second-line advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2167-2173.

Lara PN Jr, Douillard JY, Nakagawa K, Von Pawel J, McKeage MJ, Albert I et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of carboplatin and paclitaxel with or without the vascular disrupting agent vadimezan (ASA404) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(22): 2965-2971.

LeCaer H, Barlesi F, Corre R, Jullian H, Bota S, Falchero L et al. A multicentre phase II randomised trial of weekly docetaxel/gemcitabine followed by erlotinib on progression, vs the reverse sequence, in elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0504 study). *Br J Cancer* 2011; 105(8): 1123-1130.

LeCaer H, Greillier L, Corre R, Jullian H, Crequit J, Falchero L et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer* 2012; 77(1): 97-103.

Lee JS, Hirsh V, Park K, Qin S, Blajman CR, Perng RP et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2012; 30(10): 1114-1121.

Lu C, Lee JJ, Komaki R, Herbst RS, Feng L, Evans WK et al. Chemoradiotherapy with or without AE-941 in stage III non-small cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(12): 859-865.

Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010; 28(6): 911-917.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-2388.

Manegold C, Van Zandwijk N, Szczesna A, Zatloukal P, Au JSK, Blasinska-Morawiec M et al. A phase III randomized study of gemcitabine and cisplatin with or without PF-3512676 (TLR9 agonist) as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(1): 72-77.

Miller VA, Hirsh V, Cadranet J, Chen YM, Park K, Kim SW et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 528-538.

Morère JF, Bréchet JM, Westeel V, Gounant V, Lebeau B, Vaylet F et al. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study). *Lung Cancer* 2010; 70(3): 301-307.

Mylonakis N, Athanasiou A, Ziras N, Angel J, Rapti A, Lampaki S et al. Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(2): 240-247.

Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, Thomas M, Tsai CM, Sunpaweravong P et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1059-1066.

Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(3): 362-367.

Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, Ando M, Takeda K, Seto T et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. *J Clin Oncol* 2010; 28(36): 5240-5246.

Pandya KJ, Gajra A, Warsi GM, Argonza-Aviles E, Ericson SG, Wozniak AJ. Multicenter, randomized, phase 2 study of zoledronic acid in combination with docetaxel and carboplatin in patients with unresectable stage IIIB or stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 67(3): 330-338.

Parikh PM, Vaid A, Advani SH, Digumarti R, Madhavan J, Nag S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4129-4136.

Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247-255.

Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, Von Pawel J, Eisen T, Bennouna J et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(25): 3084-3092.

Pesce GA, Klingbiel D, Ribi K, Zouhair A, Von Moos R, Schlaeppli M et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide: a randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). *Eur J Cancer* 2012; 48(3): 377-384.

Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9796): 1079-1088.

Ramalingam SS, Maitland ML, Frankel P, Argiris AE, Koczywas M, Gitlitz B et al. Carboplatin and paclitaxel in combination with either vorinostat or placebo for first-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 56-62.

Ramalingam SS, Spigel DR, Chen D, Steins MB, Engelman JA, Schneider CP et al. Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(34): 4574-4580.

Reck M, Kaiser R, Eschbach C, Stefanic M, Love J, Gatzemeier U et al. A phase II double-blind study to investigate efficacy and safety of two doses of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 in patients with relapsed advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(6): 1374-1381.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-246.

Rudin CM, Mauer A, Smakal M, Juergens R, Spelda S, Wertheim M et al. Phase I/II study of pemetrexed with or without ABT-751 in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1075-1082.

Sakakibara T, Inoue A, Sugawara S, Maemondo M, Ishida T, Usui K et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel combined with carboplatin versus standard paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 795-799.

Scagliotti G, Novello S, Von Pawel J, Reck M, Pereira JR, Thomas M et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1835-1842.

Scagliotti GV, Germonpré P, Bosquée L, Vansteenkiste J, Gervais R, Planchard D et al. A randomized phase II study of bortezomib and pemetrexed, in combination or alone, in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68(3): 420-426.

Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2070-2078.

Scagliotti GV, Vynnychenko I, Park K, Ichinose Y, Kubota K, Blackhall F et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1. *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2829-2836.

Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3299-3306.

Senan S, Cardenal F, Vansteenkiste J, Stigt J, Akyol F, De Neve W et al. A randomized phase II study comparing induction or consolidation chemotherapy with cisplatin-docetaxel, plus radical concurrent chemoradiotherapy with cisplatin-docetaxel, in patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(3): 553-558.

Sequist LV, Von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(24): 3307-3315.

Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2055-2062.

Soria JC, Mark Z, Zatloukal P, Szima B, Albert I, Juhasz E et al. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4442-4451.

Spigel DR, Burris HA 3rd, Greco FA, Shipley DL, Friedman EK, Waterhouse DM et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2582-2589.

Stathopoulos GP, Antoniou D, Dimitroulis J, Michalopoulou P, Bastas A, Marosis K et al. Liposomal cisplatin combined with paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in non-small-cell lung cancer: a randomized phase III multicenter trial. *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2227-2232.

Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 753-760.

Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM et al. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3): 540-547.

Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 89-96.

Witta SE, Jotte RM, Konduri K, Neubauer MA, Spira AI, Ruxer RL et al. Randomized phase II trial of erlotinib with and without entinostat in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed on prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2248-2255.

Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pechoux C et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 77-84.

Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3739-3745.

Zarogoulidis K, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Gerasimou G, Zarogoulidis P, Sapardanis I et al. Long acting somatostatin analogues in combination to antineoplastic agents in the treatment of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2012; 76(1): 84-88.

Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1810-1816.

Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 466-475.

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(8): 735-742.

8.3 Krankheitsbild malignes Melanom

Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5748-5754.

Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(6): 1118-1125.

Bafaloukos D, Tsoutsos D, Kalofonos H, Chalkidou S, Panagiotou P, Linardou E et al. Temozolomide and cisplatin versus temozolomide in patients with advanced melanoma: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16(6): 950-957.

Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, Sertoli MR et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon- α 2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 571-577.

Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 787-793.

Bedrosian I, Mick R, Xu S, Nisenbaum H, Faries M, Zhang P et al. Intranodal administration of peptide-pulsed mature dendritic cell vaccines results in superior CD8⁺ T-cell function in melanoma patients. *J Clin Oncol* 2003; 21(20): 3826-3835.

Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(7): 1075-1081.

Celis E. Overlapping human leukocyte antigen class I/II binding peptide vaccine for the treatment of patients with stage IV melanoma: evidence of systemic immune dysfunction. *Cancer* 2007; 110(1): 203-214.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.

Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *Br J Cancer* 2011; 104(12): 1816-1821.

Cornett WR, McCall LM, Petersen RP, Ross MI, Briele HA, Noyes RD et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol* 2006; 24(25): 4196-4201.

Danson S, Lorigan P, Arance A, Clamp A, Ranson M, Hodgetts J et al. Randomized phase II study of temozolomide given every 8 hours or daily with either interferon alfa-2b or thalidomide in metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2551-2557.

Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM, Yoo K, Maier T et al. Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1188-1194.

Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, Hersey P, Millward M, Knight RD et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2010; 116(1): 146-154.

Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107-114.

Glaspy J, Atkins MB, Richards JM, Agarwala SS, O'Day S, Knight RD et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind, dose-evaluating phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2009; 115(22): 5228-5236.

Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2823-2830.

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358-365.

Hersey P, Sosman J, O'Day S, Richards J, Bedikian A, Gonzalez R et al. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin $\alpha_v\beta_3$, \pm dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma. *Cancer* 2010; 116(6): 1526-1534.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.

Kaufmann R, Spieth K, Leiter U, Mauch C, Von den Driesch P, Vogt T et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(35): 9001-9007.

Keilholz U, Punt CJA, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6747-6755.

Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, Linette GP, Markovic SN, McDermott DF et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 34-41.

Luiten RM, Kueter EWM, Mooi W, Gallee MPW, Rankin EM, Gerritsen WR et al. Immunogenicity, including vitiligo, and feasibility of vaccination with autologous GM-CSF-transduced tumor cells in metastatic melanoma patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(35): 8978-8991.

Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J et al. Large randomized study of thymosin α 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1780-1787.

McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178-2185.

O'Day S, Gonzalez R, Lawson D, Weber R, Hutchins L, Anderson C et al. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5452-5458.

O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α_v -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer* 2011; 105(3): 346-352.

Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1476-1483.

Punt CJA, Suci S, Gore MA, Koller J, Kruit WHJ, Thomas J et al. Chemoimmunotherapy with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha2b and interleukin-2 versus two cycles of dacarbazine followed by chemoimmunotherapy in patients with metastatic melanoma: a randomised phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *Eur J Cancer* 2006; 42(17): 2991-2995.

Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18): 2540-2545.

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517-2526.

Schadendorf D, Ugurel S, Schuler-Thurner B, Nestle FO, Enk A, Bröcker EB et al. Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG. *Ann Oncol* 2006; 17(4): 563-570.

Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, Bechrakis NE, Schuster R, Siehl JM et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17(12): 1826-1829.

Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J et al. Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2119-2127.

Slingluff CL Jr, Petroni GR, Yamshchikov GV, Barnd DL, Eastham S, Galavotti H et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol* 2003; 21(21): 4016-4026.

Tarhini AA, Millward M, Mainwaring P, Kefford R, Logan T, Pavlick A et al. A phase 2, randomized study of SB-485232, rhIL-18, in patients with previously untreated metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115(4): 859-868.

Weber JS, Zarour H, Redman B, Trefzer U, O'Day S, Van den Eertwegh AJM et al. Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma. *Cancer* 2009; 115(17): 3944-3954.

Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155-164.

8.4 Krankheitsbild Pankreaskarzinom

Abou-Alfa GK, Letourneau R, Harker G, Modiano M, Hurwitz H, Tchekmedyian NS et al. Randomized phase III study of exatecan and gemcitabine compared with gemcitabine alone in untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4441-4447.

Alberts SR, Foster NR, Morton RF, Kugler J, Schaefer P, Wiesenfeld M et al. PS-341 and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) randomized phase II study. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1654-1661.

Boeck S, Hoehler T, Seipelt G, Mahlberg R, Wein A, Hochhaus A et al. Capecitabine plus oxaliplatin (CapOx) versus capecitabine plus gemcitabine (CapGem) versus gemcitabine plus oxaliplatin (mGemOx): final results of a multicenter randomized phase II trial in advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(2): 340-347.

Briasoulis E, Pavlidis N, Terret C, Bauer J, Fiedler W, Schöffski P et al. Glufosfamide administered using a 1-hour infusion given as first-line treatment for advanced pancreatic cancer: a phase II trial of the EORTC-new drug development group. *Eur J Cancer* 2003; 39(16): 2334-2340.

Cascinu S, Berardi R, Labianca R, Siena S, Falcone A, Aitini E et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 39-44.

Chau I, Cunningham D, Russell C, Norman AR, Kurzawinski T, Harper P et al. Gastrazole (JB95008), a novel CCK2/gastrin receptor antagonist, in the treatment of advanced pancreatic cancer: results from two randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2006; 94(8): 1107-1115.

Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1592-1599.

Chung HW, Bang SM, Park SW, Chung JB, Kang JK, Kim JW et al. A prospective randomized study of gemcitabine with doxifluridine versus paclitaxel with doxifluridine in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1494-1501.

Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer* 2009; 45(9): 1589-1596.

Cohen SJ, Dobelbower R Jr, Lipsitz S, Catalano PJ, Sischy B, Smith TJ et al. A randomized phase III study of radiotherapy alone or with 5-fluorouracil and mitomycin-C in patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas: Eastern Cooperative Oncology Group study E8282. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(5): 1345-1350.

Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1645-1651.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.

Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5513-5518.

Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul JL et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010; 59(11): 1527-1534.

Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, Massidda B, Mattioli R, Iop A et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: a randomised phase II trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *Br J Cancer* 2005; 93(2): 185-189.

Ducreux M, Mitry E, Ould-Kaci M, Boige V, Seitz JF, Bugat R et al. Randomized phase II study evaluating oxaliplatin alone, oxaliplatin combined with infusional 5-FU, and infusional 5-FU alone in advanced pancreatic carcinoma patients. *Ann Oncol* 2004; 15(3): 467-473.

Heinemann V, Quietzsch D, Gieseler F, Gonnermann M, Schönekeäs H, Rost A et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3946-3952.

Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(16): 2212-2217.

Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Letourneau R, Okusaka T et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 256-262.

Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3617-3622.

Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5506-5512.

Li CP, Chao Y, Chi KH, Chan WK, Teng HC, Lee RC et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil; a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 98-104.

Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4105-4112.

Lohr JM, Haas SL, Bechstein WO, Bodoky G, Cwiertka K, Fischbach W et al. Cationic liposomal paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1214-1222.

Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3509-3516.

Lutz MP, Van Cutsem E, Wagener T, Van Laethem JL, Vanhoefer U, Wils JA et al. Docetaxel plus gemcitabine or docetaxel plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma: randomized phase II study 40984 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9250-9256.

Meyer T, Caplin ME, Palmer DH, Valle JW, Larvin M, Waters JS et al. A phase Ib/IIa trial to evaluate the CCK2 receptor antagonist Z-360 in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 526-533.

Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figier A, Hecht JR, Gallinger S et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 1960-1966.

Moore MJ, Hamm J, Dancey J, Eisenberg PD, Dagenais M, Fields A et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3296-3302.

Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106(12): 1934-1939.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10): 1073-1081.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(12): 1200-1210.

Oettle H, Richards D, Ramanathan RK, Van Laethem JL, Peeters M, Fuchs M et al. A phase III trial of pemetrexed plus gemcitabine versus gemcitabine in patients with unresectable or metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(10): 1639-1645.

Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1676-1681.

Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3605-3610.

Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3778-3785.

Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501-513.

Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konski A et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(9): 1019-1026.

Reni M, Cordio S, Milandri C, Passoni P, Bonetto E, Oliani C et al. Gemcitabine versus cisplatin, epirubicin, fluorouracil, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(6): 369-376.

Richards DA, Boehm KA, Waterhouse DM, Wagener DJ, Krishnamurthi SS, Rosemurgy A et al. Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Ann Oncol* 2006; 17(7): 1096-1102.

Rocha Lima CM, Green MR, Rotche R, Miller WH Jr, Jeffrey GM, Cisar LA et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3776-3783.

Scheithauer W, Schüll B, Ulrich-Pur H, Schmid K, Raderer M, Haider K et al. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 97-104.

Smith D, Gallagher N. A phase II/III study comparing intravenous ZD9331 with gemcitabine in patients with pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(10): 1377-1383.

Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371(9630): 2101-2108.

Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, Polyzos A, Papakotoulas P, Fountzilias G et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(5): 587-592.

Tempero M, Plunkett W, Ruiz van Haperen V, Hainsworth J, Hochster H, Lenzi R et al. Randomized phase II comparison of dose-intense gemcitabine: thirty-minute infusion and fixed dose rate infusion in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3402-3408.

Ulrich-Pur H, Raderer M, Verena Kornek G, Schüll B, Schmid K, Haider K et al. Irinotecan plus raltitrexed vs raltitrexed alone in patients with gemcitabine-pretreated advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88(8): 1180-1184.

Van Cutsem E, Van de Velde H, Karasek P, Oettle H, Vervenne WL, Szawlowski A et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1430-1438.

Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2231-2237.

Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, Sauer R, Herbst M, Fietkau R et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer: a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 2009; 101(11): 1853-1859.

Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-523.

Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(10): 1658-1663.

Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113(9): 2448-2456.

9 Literatur

1. Gillick MR. Rethinking the central dogma of palliative care. *J Palliat Med* 2005; 8(5): 909-913.
2. Van Vliet L, Francke A, Tomson S, Plum N, Van der Wall E, Bensing J. When cure is no option: how explicit and hopeful can information be given? A qualitative study in breast cancer. *Patient Educ Couns* 2011; 90(3): 315-322.
3. Hui D, Arthur J, Dalal S, Bruera E. Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2011; 20(8): 1779-1785.
4. Hui D, Mori M, Parsons HA, Kim SH, Li Z, Damani S et al. The lack of standard definitions in the supportive and palliative oncology literature. *J Pain Symptom Manage* 2011; 43(3): 582-592.
5. Jansen L, Gondos A, Eberle A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A et al. Cancer survival in Eastern and Western Germany after the fall of the iron curtain. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(9): 689-693.
6. Gilbertson-White S, Aouizerat BE, Jahan T, Paul SM, West C, Schumacher K et al. Determination of cutpoints for low and high number of symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2012; 15(9): 1027-1036.
7. Abraham A, Kutner JS, Beaty B. Suffering at the end of life in the setting of low physical symptom distress. *J Palliat Med* 2006; 9(3): 658-665.
8. Boston P, Bruce A, Schreiber R. Existential suffering in the palliative care setting: an integrated literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(3): 604-618.
9. Gaertner J, Vent J, Greinwald R, Rothschild MA, Ostgathe C, Kessel R et al. Denying a patient's final will: public safety vs. medical confidentiality and patient autonomy. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42(6): 961-966.
10. Fishman J, Ten Have T, Casarett D. Cancer and the media: how does the news report on treatment and outcomes? *Arch Intern Med* 2010; 170(6): 515-518.
11. Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, Aghajanian C, Chang SM, Dreyer ZE et al. Clinical cancer advances 2011: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 88-109.
12. 40 years of the war on cancer. *Science* 2011; 331(6024): 1540-1544.
13. Marshall E. Cancer research and the \$90 billion metaphor. *Science* 2011; 331(6024): 1540-1541.
14. Leppert W, Turska A, Majkovicz M, Dziegielewska S, Pankiewicz P, Mess E. Quality of life in patients with advanced lung cancer treated at home and at a palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 29(5): 379-387.

15. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30(8): 880-887.
16. Waller A, Williams A, Groff SL, Bultz BD, Carlson LE. Screening for distress, the sixth vital sign: examining self-referral in people with cancer over a one-year period. *Psychooncology* 2013; 22(2): 388-395.
17. Schachter M, Fins JJ. Informed consent revisited: a doctrine in the service of cancer care. *Oncologist* 2008; 13(10): 1109-1113.
18. American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology. ASCO-ESMO consensus statement on quality cancer care. *Ann Oncol* 2006; 17(7): 1063-1064.
19. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Compas B, Dudley MM, Fleishman S et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(4): 448-485.
20. World Health Organization. Palliative care. Genf: WHO; 2007. (Cancer control: knowledge into action; WHO guide for effective programmes; Band 5). URL: <http://www.who.int/cancer/media/FINAL-PalliativeCareModule.pdf>.
21. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 733-742.
22. Gaertner J, Wolf J, Frechen S, Klein U, Scheicht D, Hellmich M et al. Recommending early integration of palliative care: does it work? *Support Care Cancer* 2012; 20(3): 507-513.
23. Gaertner J, Wolf J, Hallek M, Glossmann JP, Voltz R. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy: a disease specific approach. *Support Care Cancer* 2011; 19(7): 1037-1043.
24. Gaertner J, Wolf J, Voltz R. Early palliative care for patients with metastatic cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24(4): 357-362.
25. Bruera E, Hui D. Palliative care units: the best option for the most distressed. *Arch Intern Med* 2011; 171(17): 1601.
26. Gaertner J, Drabik A, Marschall U, Schlesiger G, Voltz R, Stock S. Inpatient palliative care: a nationwide analysis. *Health Policy* 2013; 109(3): 311-318.
27. Foley K. Dismantling the barriers: providing palliative and pain care. *JAMA* 2000; 283(1): 115.
28. Grudzen CR, Richardson LD, Major-Monfried H, Kandarian B, Ortiz JM, Morrison RS. Hospital administrators' views on barriers and opportunities to delivering palliative care in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2013; 61(6): 654-660.
29. Johnson C, Paul C, Girgis A, Adams J, Currow DC. Australian general practitioners' and oncology specialists' perceptions of barriers and facilitators of access to specialist palliative care services. *J Palliat Med* 2011; 14(4): 429-435.

30. Schrag D, Hanger M. Medical oncologists' views on communicating with patients about chemotherapy costs: a pilot survey. *J Clin Oncol* 2007; 25(2): 233-237.
31. Sigurdardottir KR, Haugen DF, Van der Rijt CC, Sjogren P, Harding R, Higginson IJ et al. Clinical priorities, barriers and solutions in end-of-life cancer care research across Europe: report from a workshop. *Eur J Cancer* 2010; 46(10): 1815-1822.
32. Snyder S, Hazelett S, Allen K, Radwany SM. Physician knowledge, attitude, and experience with advance care planning, palliative care, and hospice: results of a primary care survey. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 30(5): 419-424.
33. Audrey S. Qualitative research in evidence-based medicine: improving decision-making and participation in randomized controlled trials of cancer treatments. *Palliat Med* 2011; 25(8): 758-765.
34. Audrey S, Abel J, Blazeby JM, Falk S, Campbell R. What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent: qualitative study. *BMJ* 2008; 337: a752.
35. Cherny N. Best supportive care: a euphemism for no care or a standard of good care? *Semin Oncol* 2011; 38(3): 351-357.
36. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, Strasser F, Fowler R, Abernethy AP. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol* 2012; 13(2): e77-e82.
37. Alt-Epping B, Wulf G, Nauck F. Palliative care for patients with hematological malignancies: a case series. *Ann Hematol* 2011; 90(5): 613-615.
38. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1007-1011.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments [online]. 07.2009 [Zugriff: 11.07.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>.
40. National Cancer Institute. National Cancer Institute Fact Sheet: targeted cancer therapies [online]. 05.12.2012 [Zugriff: 12.09.2013]. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>.
41. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 781-788.
42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

43. Bogdahn U, Hau P, Stockhammer G, Venkataramana NK, Mahapatra AK, Suri A et al. Targeted therapy for high-grade glioma with the TGF-beta2 inhibitor trabedersen: results of a randomized and controlled phase IIb study. *Neuro-oncol* 2011; 13(1): 132-142.
44. Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(2): 346-352.
45. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5748-5754.
46. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouche O et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer: definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1592-1599.
47. Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 2010; 28(30): 4601-4608.
48. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 671-678.
49. Bedikian AY, DeConti RC, Conry R, Agarwala S, Papadopoulos N, Kim KB et al. Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma. *Ann Oncol* 2011; 22(4): 787-793.
50. Ciuleanu TE, Pavlovsky AV, Bodoky G, Garin AM, Langmuir VK, Kroll S et al. A randomised Phase III trial of glufosfamide compared with best supportive care in metastatic pancreatic adenocarcinoma previously treated with gemcitabine. *Eur J Cancer* 2009; 45(9): 1589-1596.
51. Buckner JC, Ballman KV, Michalak JC, Burton GV, Cascino TL, Schomberg PJ et al. Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 trials. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3871-3879.

52. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 300-308.
53. Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(7): 1075-1081.
54. Colucci G, Labianca R, Di Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus cisplatin compared with single-agent gemcitabine as first-line treatment of patients with advanced pancreatic cancer: the GIP-1 study. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1645-1651.
55. Clarke JL, Iwamoto FM, Sul J, Panageas K, Lassman AB, DeAngelis LM et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy followed by either dose-dense or metronomic temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3861-3867.
56. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 3002-3011.
57. Celis E. Overlapping human leukocyte antigen class I/II binding peptide vaccine for the treatment of patients with stage IV melanoma: evidence of systemic immune dysfunction. *Cancer* 2007; 110(1): 203-214.
58. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(19): 1817-1825.
59. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, Wedding U, Wagner W, Engel E et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol* 2010; 96(3): 393-402.
60. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Mehta MP, Fitzgerald TJ, Belinsky SA et al. Randomized phase III study of thoracic radiation in combination with paclitaxel and carboplatin with or without thalidomide in patients with stage III non-small-cell lung cancer: the ECOG 3598 study. *J Clin Oncol* 2012; 30(6): 616-622.
61. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2507-2516.
62. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5513-5518.

63. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733-4740.
64. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2063-2069.
65. Chiarion-Sileni V, Guida M, Ridolfi L, Romanini A, Del Bianco P, Pigozzo J et al. Central nervous system failure in melanoma patients: results of a randomised, multicentre phase 3 study of temozolomide- and dacarbazine- based regimens. *Br J Cancer* 2011; 104(12): 1816-1821.
66. Dahan L, Bonnetain F, Ychou M, Mitry E, Gasmi M, Raoul JL et al. Combination 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin (LV5FU2-CDDP) followed by gemcitabine or the reverse sequence in metastatic pancreatic cancer: final results of a randomised strategic phase III trial (FFCD 0301). *Gut* 2010; 59(11): 1527-1534.
67. Gilbert MR, Kuhn J, Lamborn KR, Lieberman F, Wen PY, Mehta M et al. Cilengitide in patients with recurrent glioblastoma: the results of NABTC 03-02; a phase II trial with measures of treatment delivery. *J Neurooncol* 2012; 106(1): 147-153.
68. Kim ST, Uhm JE, Lee J, Sun JM, Sohn I, Kim SW et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer* 2012; 75(1): 82-88.
69. Eisen T, Trefzer U, Hamilton A, Hersey P, Millward M, Knight RD et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of pretreated relapsed or refractory metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2010; 116(1): 146-154.
70. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Letourneau R, Okusaka T et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12(3): 256-262.
71. Gilbert MR, Gonzalez J, Hunter K, Hess K, Giglio P, Chang E et al. A phase I factorial design study of dose-dense temozolomide alone and in combination with thalidomide, isotretinoin, and/or celecoxib as postchemoradiation adjuvant therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncol* 2010; 12(11): 1167-1172.
72. LeCaer H, Greillier L, Corre R, Jullian H, Crequit J, Falchero L et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer* 2012; 77(1): 97-103.

73. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 107-114.
74. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Sutherland S, Schrag D, Hurwitz H et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3617-3622.
75. Grabenbauer GG, Gerber KD, Ganslandt O, Richter A, Klautke G, Birkmann J et al. Effects of concurrent topotecan and radiation on 6-month progression-free survival in the primary treatment of glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 164-169.
76. Lee JS, Hirsh V, Park K, Qin S, Blajman CR, Perng RP et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2012; 30(10): 1114-1121.
77. Glaspy J, Atkins MB, Richards JM, Agarwala SS, O'Day S, Knight RD et al. Results of a multicenter, randomized, double-blind, dose-evaluating phase 2/3 study of lenalidomide in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer* 2009; 115(22): 5228-5236.
78. Kulke MH, Tempero MA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Kindler HL, Cusnir M et al. Randomized phase II study of gemcitabine administered at a fixed dose rate or in combination with cisplatin, docetaxel, or irinotecan in patients with metastatic pancreatic cancer: CALGB 89904. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5506-5512.
79. Henriksson R, Malmström A, Bergström P, Bergh G, Trojanowski T, Andreasson L et al. High-grade astrocytoma treated concomitantly with estramustine and radiotherapy. *J Neurooncol* 2006; 78(3): 321-326.
80. Manegold C, Van Zandwijk N, Szczesna A, Zatloukal P, Au JSK, Blasinska-Morawiec M et al. A phase III randomized study of gemcitabine and cisplatin with or without PF-3512676 (TLR9 agonist) as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(1): 72-77.
81. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9839): 358-365.
82. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H, Wagner L, Brell JM, Cella D et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4105-4112.
83. Hildebrand J, Gorlia T, Kros JM, Afra D, Frenay M, Omuro A et al. Adjuvant dibromodulcitol and BCNU chemotherapy in anaplastic astrocytoma: results of a randomised European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III study (EORTC study 26882). *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1210-1216.

84. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 528-538.
85. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(17): 2823-2830.
86. Lohr JM, Haas SL, Bechstein WO, Bodoky G, Cwiertka K, Fischbach W et al. Cationic liposomal paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomized controlled phase II trial. *Ann Oncol* 2012; 23(5): 1214-1222.
87. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1527-1535.
88. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76(3): 362-367.
89. Hersey P, Sosman J, O'Day S, Richards J, Bedikian A, Gonzalez R et al. A randomized phase 2 study of etaracizumab, a monoclonal antibody against integrin $\alpha_v\beta_3$, \pm dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma. *Cancer* 2010; 116(6): 1526-1534.
90. Meyer T, Caplin ME, Palmer DH, Valle JW, Larvin M, Waters JS et al. A phase Ib/IIa trial to evaluate the CCK2 receptor antagonist Z-360 in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 526-533.
91. Kim IH, Park CK, Heo DS, Kim CY, Rhee CH, Nam DH et al. Radiotherapy followed by adjuvant temozolomide with or without neoadjuvant ACNU-CDDP chemotherapy in newly diagnosed glioblastomas: a prospective randomized controlled multicenter phase III trial. *J Neurooncol* 2011; 103(3): 595-602.
92. Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247-255.
93. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711-723.
94. Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, Sasahira N, Tsujino T, Toda N et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study. *Br J Cancer* 2012; 106(12): 1934-1939.

95. Kunwar S, Chang S, Westphal M, Vogelbaum M, Sampson J, Barnett G et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro-oncol* 2010; 12(8): 871-881.
96. Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, Von Pawel J, Eisen T, Bennouna J et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(25): 3084-3092.
97. Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, Linette GP, Markovic SN, McDermott DF et al. BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(1): 34-41.
98. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304(10): 1073-1081.
99. Levin VA, Phuphanich S, Yung WKA, Forsyth PA, Maestro RD, Perry JR et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of marimastat in glioblastoma multiforme patients following surgery and irradiation. *J Neurooncol* 2006; 78(3): 295-302.
100. Pesce GA, Klingbiel D, Ribbi K, Zouhair A, Von Moos R, Schlaeppli M et al. Outcome, quality of life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide: a randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK 70/03). *Eur J Cancer* 2012; 48(3): 377-384.
101. Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J et al. Large randomized study of thymosin α 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1780-1787.
102. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011; 47(11): 1676-1681.
103. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 916-926.
104. Ramalingam SS, Spigel DR, Chen D, Steins MB, Engelman JA, Schneider CP et al. Randomized phase II study of erlotinib in combination with placebo or R1507, a monoclonal antibody to insulin-like growth factor-1 receptor, for advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(34): 4574-4580.

105. McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2178-2185.
106. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, Wong R, O'Reilly EM, Flynn PJ et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3605-3610.
107. Reardon DA, Desjardins A, Peters K, Gururangan S, Sampson J, Rich JN et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy. *J Neurooncol* 2011; 103(2): 371-379.
108. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239-246.
109. O'Day S, Pavlick A, Loquai C, Lawson D, Gutzmer R, Richards J et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α_v -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. *Br J Cancer* 2011; 105(3): 346-352.
110. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3778-3785.
111. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T, Cloughesy TF, O'Neill A, Plotkin S et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5610-5617.
112. Scagliotti GV, Vynnychenko I, Park K, Ichinose Y, Kubota K, Blackhall F et al. International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1. *J Clin Oncol* 2012; 30(23): 2829-2836.
113. O'Day S, Gonzalez R, Lawson D, Weber R, Hutchins L, Anderson C et al. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5452-5458.
114. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 501-513.

115. Sotelo J, Briceno E, Lopez-Gonzalez MA. Adding chloroquine to conventional treatment for glioblastoma multiforme: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144(5): 337-343.
116. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, Strausz J, Makhson A, Reck M et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2070-2078.
117. Patel PM, Suci S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). *Eur J Cancer* 2011; 47(10): 1476-1483.
118. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Kanski A et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(9): 1019-1026.
119. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 392-401.
120. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2055-2062.
121. Ranson M, Hersey P, Thompson D, Beith J, McArthur GA, Haydon A et al. Randomized trial of the combination of lomeguatrib and temozolomide compared with temozolomide alone in chemotherapy naive patients with metastatic cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18): 2540-2545.
122. Spano JP, Chodkiewicz C, Maurel J, Wong R, Wasan H, Barone C et al. Efficacy of gemcitabine plus axitinib compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: an open-label randomised phase II study. *Lancet* 2008; 371(9630): 2101-2108.
123. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48(14): 2192-2202.
124. Soria JC, Mark Z, Zatloukal P, Szima B, Albert I, Juhasz E et al. Randomized phase II study of dulanermin in combination with paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4442-4451.
125. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2517-2526.

126. Van Cutsem E, Vervenne WL, Bennouna J, Humblet Y, Gill S, Van Laethem JL et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2231-2237.
127. Van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven MCM, Kros JM, Carpentier AF et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC Brain Tumor Group study 26034. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1268-1274.
128. Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H et al. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 77(1): 89-96.
129. Schwartzenuber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J et al. Gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(22): 2119-2127.
130. Wilkowski R, Boeck S, Ostermaier S, Sauer R, Herbst M, Fietkau R et al. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine/cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer: a multi-centre randomised phase II study. *Br J Cancer* 2009; 101(11): 1853-1859.
131. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 707-715.
132. Witta SE, Jotte RM, Konduri K, Neubauer MA, Spira AI, Ruxer RL et al. Randomized phase II trial of erlotinib with and without entinostat in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed on prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2248-2255.
133. Tarhini AA, Millward M, Mainwaring P, Kefford R, Logan T, Pavlick A et al. A phase 2, randomized study of SB-485232, rhIL-18, in patients with previously untreated metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115(4): 859-868.
134. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364(6): 514-523.
135. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, Van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1168-1174.
136. Zarogoulidis K, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Gerasimou G, Zarogoulidis P, Sapardanis I et al. Long acting somatostatin analogues in combination to antineoplastic agents in the treatment of small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2012; 76(1): 84-88.

137. Weber JS, Zarour H, Redman B, Trefzer U, O'Day S, Van den Eertwegh AJM et al. Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma. *Cancer* 2009; 115(17): 3944-3954.
138. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, Kim TW, Lee JS, Park DH et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(10): 1658-1663.
139. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5874-5880.
140. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(5): 466-475.
141. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 155-164.
142. Yoshitomi H, Togawa A, Kimura F, Ito H, Shimizu H, Yoshidome H et al. A randomized phase II trial of adjuvant chemotherapy with uracil/tegafur and gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with resected pancreatic cancer. *Cancer* 2008; 113(9): 2448-2456.
143. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-656.
144. Hitt E. The flat-funding years and the National Cancer Institute: consequences for cancer research. *Mol Oncol* 2008; 2(4): 290-292.
145. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. Definitionen [online]. 31.10.2003 [Zugriff: 19.09.2013]. URL: <http://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/sn/SN%2031031%20DGP-Definitionen.pdf>.
146. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalal S et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(10): 1284-1309.
147. World Health Organization. WHO definition of palliative care [online]. 2013 [Zugriff: 22.08.2013]. URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>.
148. Higginson IJ, Gomes B, Calanzani N, Gao W, Bausewein C, Daveson BA et al. Priorities for treatment, care and information if faced with serious illness: a comparative population-based survey in seven European countries. *Palliat Med* 14.06.2013 [Epub ahead of print].

149. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer. *Chest* 2013; 143(5 Suppl): e498S-e512S.
150. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS et al. American Society of Clinical Oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 755-760.
151. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011; 29(36): 4769-4775.
152. Mack JW, Chen K, Boscoe FP, Gesten FC, Roohan PJ, Weeks JC et al. Underuse of hospice care by Medicaid-insured patients with stage IV lung cancer in New York and California. *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2569-2579.
153. Schildmann J, Vollmann J. Behandlungsentscheidungen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen: eine empirisch-ethische Untersuchung zur ärztlichen Indikationsstellung und Entscheidungsfindung. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135(45): 2230-2234.
154. Winkler EC, Reiter-Theil S, Lange-Riess D, Schmahl-Menges N, Hiddemann W. Patient involvement in decisions to limit treatment: the crucial role of agreement between physician and patient. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2225-2230.
155. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 19.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
156. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(17): 1616-1625.
157. Roeland E, Loprinzi C, Moynihan TJ, Smith TJ, Temel J. In chemotherapy for lung cancer, sometimes less is more. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11(3): 232-235.
158. Agrawal M, Grady C, Fairclough DL, Meropol NJ, Maynard K, Emanuel EJ. Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. *J Clin Oncol* 2006; 24(27): 4479-4484.
159. Brettschneider C, Lühmann D, Raspe H. Informative value of patient reported outcomes (PRO) in health technology assessment (HTA). *GMS Health Technol Assess* 2011; 7: Doc01.
160. Joly F, Vardy J, Pintilie M, Tannock IF. Quality of life and/or symptom control in randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 1935-1942.

161. Bottomley A, Efficace F, Thomas R, Vanvoorden V, Ahmedzai SH. Health-related quality of life in non-small-cell lung cancer: methodologic issues in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2003; 21(15): 2982-2992.
162. Efficace F, Bottomley A. Health related quality of life assessment methodology and reported outcomes in randomised controlled trials of primary brain cancer patients. *Eur J Cancer* 2002; 38(14): 1824-1831.
163. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims [online]. 12.2009 [Zugriff: 21.08.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>.
164. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, Reeve BB, Smith ML, Coons SJ et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 2012; 30(34): 4249-4255.
165. Rock EP, Kennedy DL, Furness MH, Pierce WF, Pazdur R, Burke LB. Patient-reported outcomes supporting anticancer product approvals. *J Clin Oncol* 2007; 25(32): 5094-5099.
166. Smith TJ, Hillner BE. Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 2060-2065.
167. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, Zalberg J, Meropol NJ, Amir E et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries. *Lancet Oncol* 2011; 12(10): 933-980.
168. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? AHRQ publication no. 13-EHC074-EF [online]. 04.2013 [Zugriff: 05.11.2013]. URL: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/463/1461/Progression-free-survival-QOL-methods-130410.pdf>.
169. Garnick MB. Preserving the sanctity of overall survival for drugs approved on the basis of progression-free survival: tivozanib as a case study. *J Clin Oncol* 09.09.2013 [Epub ahead of print].
170. Soffiatti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 65-72.
171. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villa S, Fauchon F, Baumert BG et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011; 29(2): 134-141.
172. Gemici C. Progression-free survival benefit or health-related quality-of-life advantage: which one to choose? *J Clin Oncol* 2013; 31(20): 2635-2636.

173. Hui D, Nooruddin Z, Didwaniya N, Dev R, De la Cruz M, Kim SH et al. Concepts and definitions for "actively dying," "end of life," "terminally ill," "terminal care," and "transition of care": a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 21.06.2013 [Epub ahead of print].
174. Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer: summary and recommendations. Washington: National Academies Press; 2001. URL: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10147.
175. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps; from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 3052-3058.
176. National Institutes of Health. NIH State-of-the-Science Conference Statement on improving end-of-life care. *NIH Consens State Sci Statements* 2004; 21(3): 1-26.
177. Irwin KE, Greer JA, Khatib J, Temel JS, Pirl WF. Early palliative care and metastatic non-small cell lung cancer: potential mechanisms of prolonged survival. *Chron Respir Dis* 2013; 10(1): 35-47.
178. World Medical Association General Assembly. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *World Med J* 2008; 54(4): 122-125.
179. Lester JF, Agulnik J, Akerborg O, Chouaid C, De Geer A, Finnern HW et al. What constitutes best supportive care in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients? Results from the Lung Cancer Economics and Outcomes Research (LUCEOR) study. *Lung Cancer* 2013; 82(1): 128-135.
180. National Institute for Clinical Excellence. Improving supportive and palliative care for adults with cancer: the manual. London: NICE; 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10893/28816/28816.pdf>.
181. National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. Definitions of supportive and palliative care: briefing paper 11. London: NCHSPCS; 2002.
182. Rao A, Cohen HJ. Symptom management in the elderly cancer patient: fatigue, pain, and depression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; (32): 150-157.
183. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [online]. 07.2008 [Zugriff: 03.11.2013]. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf.
184. National Cancer Institute. Salvage therapy [online]. In: NCI Dictionary of Cancer Terms. [Zugriff: 19.09.2013]. URL: <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=44176>.
185. First do no harm. *Lancet Oncol* 2009; 10(10): 927.
186. Niraula S, Seruga B, Ocana A, Shao T, Goldstein R, Tannock IF et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs. *J Clin Oncol* 2012; 30(24): 3012-3019.

187. Gondek K, Sagnier PP, Gilchrist K, Woolley JM. Current status of patient-reported outcomes in industry-sponsored oncology clinical trials and product labels. *J Clin Oncol* 2007; 25(32): 5087-5093.

188. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A – Suchstrategien**MEDLINE****Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE® 1946 to November Week 1 2012
- Ovid MEDLINE® Daily Update November 13, 2012
- Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations November 13, 2012

RCT: Der Filter basiert auf Wong [188] – High specificity strategy.

#	Searches
1	Glioblastoma/
2	Astrocytoma/
3	*Glioma/
4	glioblastoma*.ab,ti.
5	(anaplastic adj1 astrocytom*).ab,ti.
6	((high-grade* or malignant*) adj5 glioma*).ab,ti.
7	or/1-6
8	*Lung Neoplasms/
9	*Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/
10	*Carcinoma, Small Cell/
11	*Bronchial Neoplasms/
12	((lung* or bronchial* or bronchus*) adj4 (cancer* or carcinoma* or tumor*).ab,ti.
13	or/8-12
14	exp Melanoma/
15	melanom*.ab,ti.
16	or/14-15
17	exp Pancreatic Neoplasms/
18	((carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer*) adj5 (pancreas* or pancreatic*).ab,ti.
19	or/17-18
20	or/7,13,16,19
21	(unresectable* or inoperable* or recurrent* or palliat* or metastas* or metastatic* or advanced* or terminal care or terminally ill* or hospice*).ab,ti.
22	((supportive* or symptomatic*) adj3 (care* or therapy or treatment*).ab,ti.
23	Palliative Care/
24	Neoplasm Metastasis/
25	Lymphatic Metastasis/
26	secondary.fs.
27	or/21-26
28	20 and 27

29	randomized controlled trial.pt.
30	Randomized controlled trial.ab,ti.
31	or/29-30
32	28 and 31
33	(0028-4793 or 0098-7484 or 0140-6736 or 0959-8138 or 0959-535X or 0003-4819 or 1533-4406 or 1538-3598 or 1474-547X or 1756-1833 or 1468-5833 or 1539-3704 or 0732-183X or 0008-543X or 0007-0920 or 0360-3016 or 0027-8874 or 0923-7534 or 0936-6555 or 0169-5002 or 1470-2045 or 0007-1323 or 0959-8049 or 0017-5749 or 1527-7755 or 1097-0142 or 1532-1827 or 1879-355X or 1460-2105 or 1569-8041 or 1433-2981 or 1872-8332 or 1474-5488 or 1365-2168 or 1879-0852 or 1468-3288 or 0002-9955 or 0099-5355 or 0007-1447 or 0305-7399 or 0167-594X or 1573-7373 or 1522-8517 or 1523-5866).is.
34	and/32-33
35	and/7,31,33 [Glioblastom]
36	limit 35 to yr="2003 -Current"
37	and/13,27,31,33 [Lungenkrebs]
38	limit 37 to yr="2010 -Current"
39	and/16,27,31,33 [Melanom]
40	limit 39 to yr="2003 -Current"
41	and/19,27,31,33 [Pankreaskrebs]
42	limit 41 to yr="2003 -Current"

Anhang B – Übersicht der Ergebnisse der Literaturrecherche und des Screenings

B.1 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)

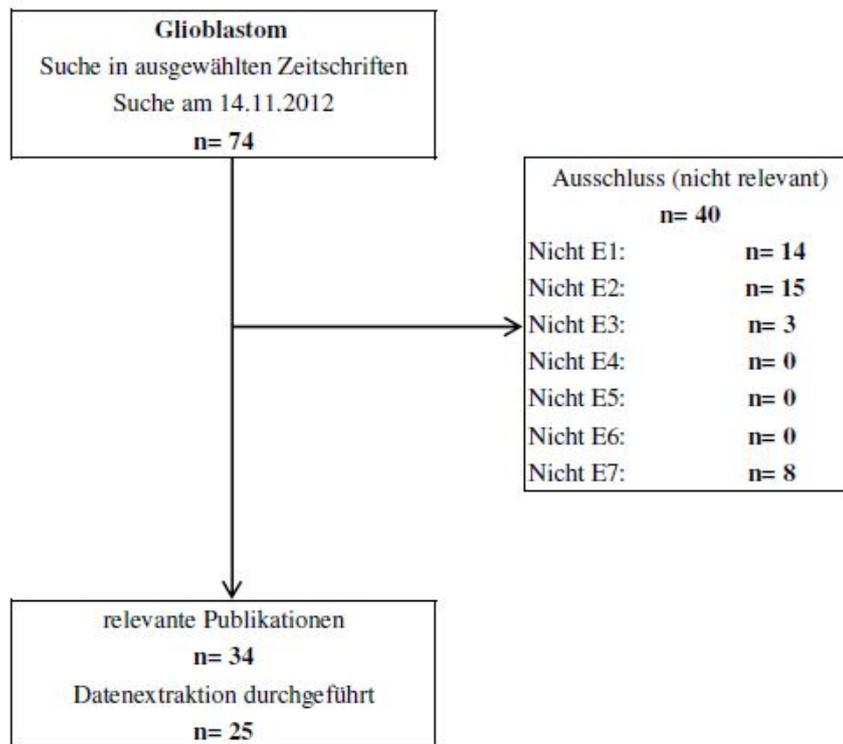


Abbildung 2: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)

B.2 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Lungenkrebs

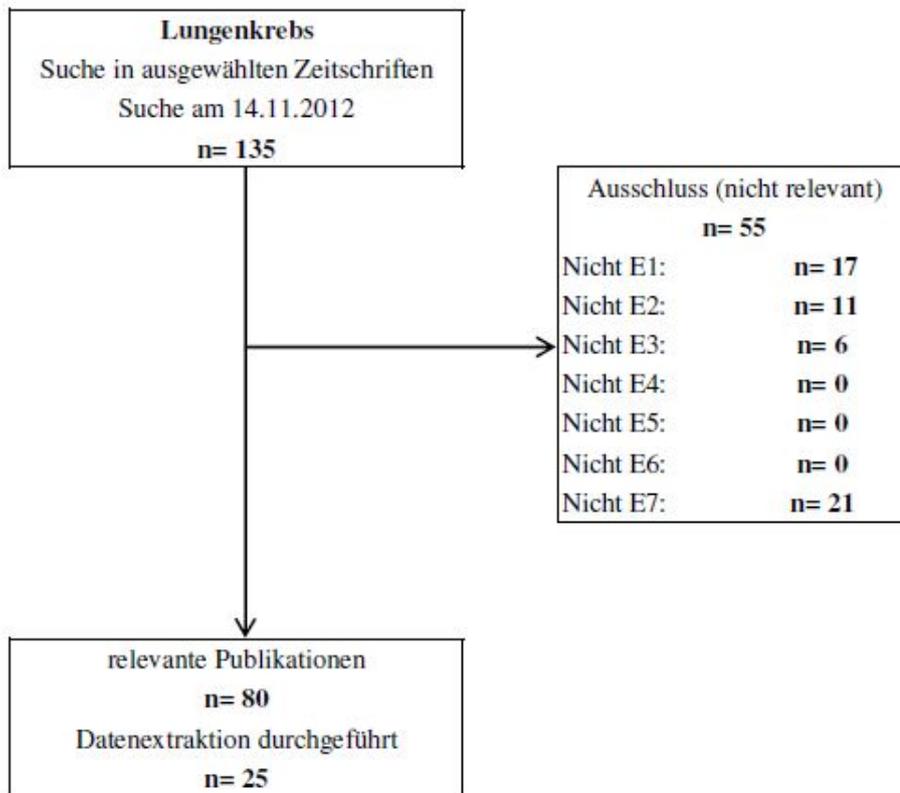


Abbildung 3: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Lungenkrebs

B.3 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild malignes Melanom

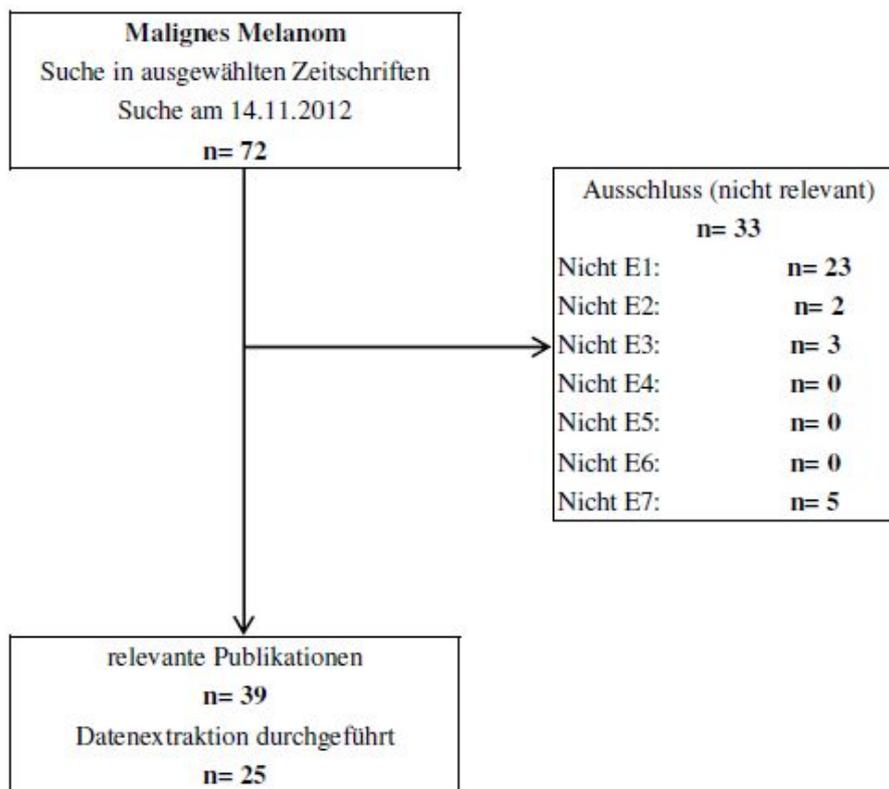


Abbildung 4: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild malignes Melanom

B.4 – Recherche nach RCT für das Krankheitsbild Pankreaskarzinom

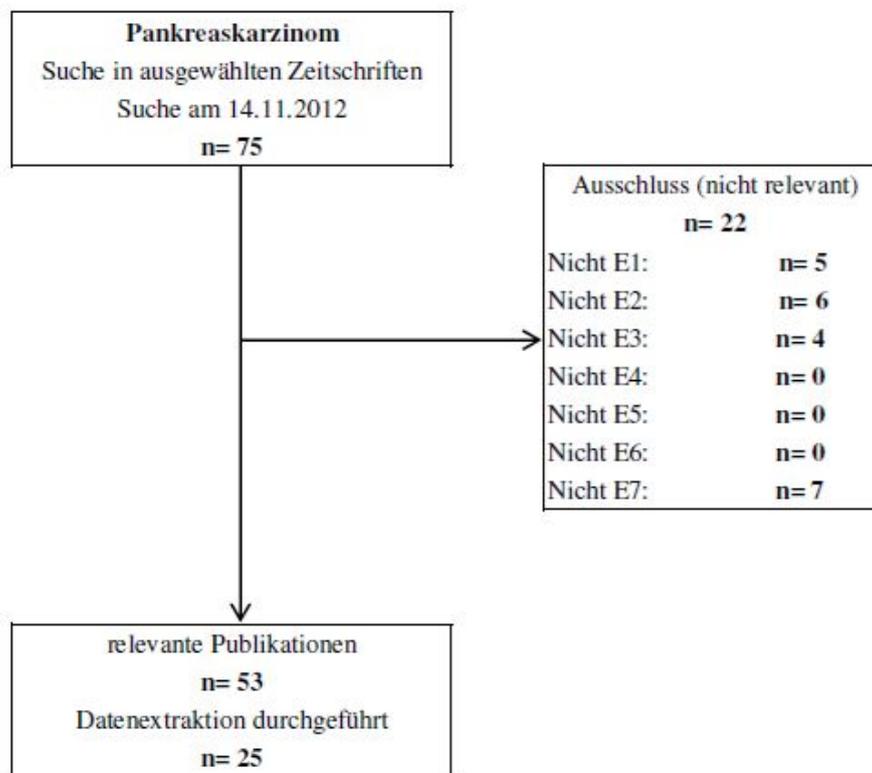


Abbildung 5: Ergebnis der Literaturrecherche in den ausgewählten Zeitschriften (s. Tabelle 1) und des Literaturscreenings für das Krankheitsbild Pankreaskarzinom

Anhang C – Studiencharakteristika**C.1 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)**

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA)

Studie	Finanzielle Förderung	Anzahl der randomisierten Patienten	Einschlusskriterien ^a	Intervention(en) vs. Kontrolle(n)	Überlebenszeit ^b Interventions- vs. Kontrollgruppe
Bogdahn 2011	Industrie	145	Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit rezidivierendem / therapieresistentem AA oder Glioblastom (durch Referenz-Neuropathologische Untersuchung bestätigt); KPS \geq 70 %; Tumorknoten \leq 50 cm ³ und messbar steigernde Tumorknoten im MRT mit einem Durchmesser von \leq 4,5 cm	Trabedersen in verschiedenen Dosierungen vs. Temozolomid oder Procarbazin Lomustin / Vincristin	12,0 und 13,1 vs. 11,0; 1-JÜ: 50 % und 53 % vs. 47 %
Brada 2010	öffentlich	447	erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem AA, gemistozytärem Astrozytom, Glioblastom oder Gliosarkom; WHO-Grad 3 oder 4 bei Diagnose, Rezidiv oder Transformation; die mehr als 2 Monate vor der Randomisierung einer Primärtherapie (inklusive Radiotherapie) unterzogen waren; Lebenserwartung von mindestens einem Monat	Temozolomid vs. Temozolomid und Procarbazin / Lomustin / Vincristin	7,2 vs. 6,7
Buckner 2006	öffentlich	451	erwachsene Patienten mit einem neu diagnostizierten, histologisch bestätigten Glioblastoma multiforme; ECOG \leq 2	Carmustin-Wafer-Implantation-Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin und / oder Strahlentherapie in unterschiedlicher Fraktionierung	11,9 vs. 10,4

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Clarke 2009	Industrie	85	Patienten im Alter von 18-70 Jahren mit neu diagnostiziertem, pathologisch bestätigtem Glioblastoma multiforme (nicht metastasiert); KPS \geq 60 %;	Temozolomid in verschiedenen Dosierungen und Intervallen zusätzlich zur kombinierten Radiochemotherapie	17,1 vs. 15,1 1-JÜ: 80 % vs. 69 %
Dresemann 2010	k. A.	240	erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem (rezidiertem) Glioblastoma multiforme, die zuvor einer chirurgischen Operation unterzogen wurden und eine radiotherapeutische und vorausgehende chemotherapeutische Behandlung erhalten haben; ECOG \leq 2	Hydroxyharnstoff Monotherapie oder in Kombination mit Imatinib	Überlebensraten nach 6 Monaten: 40 % vs. 37 %
Friedman 2009	Industrie	167	erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Glioblastoma multiforme und erstem oder zweitem Rezidiv, magnetresonanztomografisch bestätigte Krankheitsprogression maximal 14 Tage vor Studieneinschluss, die zuvor mit einer Standard-Radiotherapie behandelt wurden und Temozolomid erhalten haben; KPS \geq 70 %; Lebenserwartung > 12 Wochen	Bevacizumab-Monotherapie oder in Kombination mit Irinotecan	9,2 vs. 8,7

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Gilbert 2012	Industrie	30	erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem progressivem Glioblastom oder Gliosarkom; maximal 2 Tumor-Rezidive und vorausgegangene Radiotherapie, die mindestens 2 Wochen vor Studieneinschluss abgeschlossen war; erholt von toxischen Effekten vorausgegangener Therapien; Kandidat für eine makroskopische oder beinahe totale Tumor-Resektion als Bestandteil der klinischen Versorgung und dies hat nach prä-operativer Gabe von Cilengitid zu erfolgen; KPS \geq 60	Cilengitid prä- und postoperativ in verschiedenen Dosierungen	k. A.
Gilbert 2010	Industrie	42	Patienten \geq 10 Jahre mit histologisch bestätigtem supratentorialen Glioblastom; KPS \geq 60	Temozolomid-Monotherapie oder in Kombination mit Thalidomid Isotretinoin und / oder Celecoxib	mediane Überlebenszeit in der Gesamtpopulation: 20 Monate, 2 JÜ 40 %
Grabenbauer 2009	k. A.	59	Patienten im Alter von 18-60 Jahren mit pathologisch bestätigtem Glioblastoma multiforme, das vorab ausschließlich durch eine Biopsie oder Resektion behandelt wurde; ECOG 0-2	Topotecan-Monotherapie oder in Kombination mit Strahlentherapie	14,6 vs. 15,9 2-JÜ: 28 % vs. 22 %

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Henriksson 2006	k. A.	140	Patienten mit neu diagnostiziertem, histopathologisch verifizierten Astrozytom Stadium III oder IV; keine andere chemotherapeutische oder hormonelle Behandlung; WHO Funktionsstatus 0-2;	Strahlentherapie mit oder ohne die Gabe von Estramustin	im Stadium III: 17,3 vs. 10,3, im Stadium IV: 10,3 vs. 12,3; 1-JÜ und 2-JÜ: im Stadium III: 52 % vs. 47 % und 48 % vs. 34 %; Stadium IV: 39 % vs. 52 % und 8 % vs. 17 %
Hildebrand 2008	öffentlich	193*	Patienten > 15 Jahre mit einem anaplastischen Astrozytom, MRC neurologischer Funktionsstatus ≤ 3 (moderate neurologische Symptome und weniger als voll aktiv oder besser); Lebenserwartung von mindestens 8 Wochen; Abwesenheit anderer wesentlicher Grunderkrankungen	Dibromodul während und nach Strahlentherapie vs. alleinige Strahlentherapie	27,3 (21,4–46,8) vs. 23,9 (18,4; 34,0); 1-JÜ: 83,0 % vs. 72,5 %
Keime-Guibert 2007	öffentlich	85	Patienten ≥ 70 Jahre mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Glioblastoma multiforme oder anaplastischem Astrozytom (WHO-Klassifikation); KPS ≥ 70;	Strahlentherapie und „Supportive Care“ vs. „Supportive Care“	29,1 (25,4–34,9) vs. 16,9 (13,4–21,4) Wochen
Kim 2011	öffentlich	82*	Patienten im Alter von 15–70 Jahren mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem supratentorialem Glioblastom (WHO-Grad IV Astrozytom), KPS ≥ 70;	neoadjuvante Chemotherapie (Nimustin); Cisplatin vor Strahlentherapie und Temozolomid vs. Strahlentherapie und Temozolomid	28,4 vs. 18,9; 1-JÜ: 72,4 % vs. 81,7 %

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Kunwar 2010	Industrie	296	erwachsene Patienten mit erstem Rezidiv eines Glioblastoma multiforme	Postoperative parenchymatös verabreichtes Cintredekin Besudotox vs. Carmustin Wafer	9,1 vs. 8,8
Levin 2006	Industrie	162	erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten Glioblastoma multiforme oder Gliosarkom, abgeschlossener konventioneller, einzelner täglicher fraktionierter externer Strahlentherapie maximal 4 Wochen vor Randomisierung, keine vorausgegangene Chemotherapie mit Ausnahme von Hydroxyurea, wenn diese während der Radiotherapie gegeben wurde; KPS \geq 70; Lebenserwartung von mindestens > 12 Wochen	Marimastat vs. Placebo.	42,9 vs. 37,9 Wochen
Malmström 2012	beide	291	Patienten \geq 60 Jahre mit neu diagnostiziertem, histologisch bestätigtem Glioblastom (WHO-Grad IV Astrozytom); WHO Funktionsstatus von 0–2;	Temozolomid oder hypofraktionierte Strahlentherapie vs. „Standard-Strahlentherapie“	8,3 vs. 7,5 vs. 6,0; 1-JÜ: 27 % vs. 23 % vs. 17 %
Reardon 2011	beide	23	erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten, rezidivierenden malignen Gliom (WHO-Grad IV, Glioblastoma multiforme oder Gliosarkom), einschließlich solcher progressiver Tumore nach vorausgegangener Behandlung mit Bevacizumab; KPS \geq 60 %, stabile Kortikosteroid-Dosierung seit mindestens einer Woche	orales Etoposid oder Temozolomid mit Bevacizumab	12,6 vs. 19,0 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Reardon 2008	Industrie	81	erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten, messbaren, kontrastverstärkenden rezidivierenden Glioblastom nach chirurgischer und radiotherapeutischer Behandlung sowie maximal einem chemotherapeutischen Therapieansatz; KPS \geq 70; stabile Kortikosteroid-Dosierung seit mindestens einer Woche	Cilengitid in unterschiedlichen Dosierungen	6,5 vs. 9,9 Wochen
Sotelo 2006	öffentlich	30	Patienten < 60 Jahre mit einem Glioblastom, bestätigt durch 2 unabhängige Pathologen auf Basis der in der Operation gewonnenen, histologischen Probe und durch MRT nachweislich begrenzt auf nur eine Hirn-Hemisphäre; angemessener (fair) klinischer neurologischer Status; KPS \geq 70 %;	Orale Chloroquin vs. Placebo jeweils zusätzlich zur Strahlen- und Chemotherapie	24 vs. 11
Stummer 2006	Industrie	322	Erwachsene Patienten im Alter von 18–72 Jahren mit Verdacht (gemäß Studien-Arzt) auf ein neu diagnostiziertes, unbehandeltes malignes Gliom; Tumor geeignet für eine chirurgische Behandlung nach Ermessen des Chirurgen; KPS \geq 70 %	5-Aminolevulinsäure zur fluoreszenzgeleiteten Resektion und photodynamischen Therapie vs. konventionelle chirurgische Intervention	Per-protocol-Analyse: 13,5 (12,0–14,7) vs. 15,2 (12,9–17,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Stupp 2012	Industrie	237	Patienten ≥ 18 Jahre mit einem histologisch bestätigten Glioblastom (WHO-Grad IV Astrozytom) mit radiologisch bestätigter Krankheitsprogression (Macdonald-Kriterien); KPS ≥ 70 %	Tumor transducer arrays vs. bestverfügbare Chemotherapie gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes	6,6 vs. 6,0 1-JÜ: je 20 %
van den Bent 2009	beide	110	Patienten mit einem histologisch bestätigten Glioblastom, rezidivierend nach vorausgegangener Radiotherapie (dokumentiert mit Magnetresonanztomografie), ohne vorausgegangene chemotherapeutische Behandlung des Rezidivs bzw. maximal ein chemotherapeutischer Ansatz als adjuvante Therapie; bei vorausgegangener Chemotherapie musste diese mind. 4 Wochen (6 Wochen bei Nitrosourea-Behandlung) vor Studieneinschluss abgeschlossen sein; Radiotherapie war nicht erlaubt innerhalb der letzten 3 Monate; Vorliegen mind. einer zweidimensionalen messbaren Zielläsion mit einem Durchschnitt von mind. 2 cm; KPS ≥ 70 %	Erlotinib vs. Temozolomid or Carmustin	7,7 vs. 7,3 1-JÜ: 21,9 % vs. 26,7 %
Wick 2012	Industrie	412	Patienten ≥ 60 Jahre mit neu diagnostiziertem anaplastischen Astrozytom oder Glioblastom, histologisch lokal bestätigt nach einer Biopsie oder Resektion; KPS ≥ 60 %	Temozolomid vs. Strahlentherapie	8,6 vs. 9,6 1-JÜ: 34,4 % vs. 37,4 %

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Glioblastom (inklusive AA) (Fortsetzung)

Wick 2010	Industrie	226	erwachsene Patienten mit einer Mindestlebenserwartung von 8 Wochen mit einem histologisch bestätigten Glioblastom (WHO-Grad IV einschließlich Gliosarkome); MRT-Nachweis einer Tumorprogression nach vorausgegangener Radio- und Chemotherapie (Zeitabstand seit Radio-, seit Chemotherapie von mindestens 12 bzw. 4 Wochen.); KPS \geq 70; maximal 2 vorausgegangene chemotherapeutische Therapieansätze; wiederhergestellt von der initialen chirurgischen Behandlung	Enzastaurin vs. Lomustin	6,6 vs. 7,1
Wick 2009	beide	318	erwachsene Patienten mit einer zentral bestätigten Diagnose eines anaplastischen Glioms WHO-Grad II ohne vorherige systemische Chemo- oder Radiotherapie des Hirns; KPS \geq 70 %	Strahlentherapie vs. Procarbazin, Lomustin und Vincristin oder Temozolomid	72,1 vs. 82,6
<p>a: Berichtet werden jeweils verfügbare Angaben zum Alter, zu den Diagnosekriterien, Tumorstadium, Funktionsstatus (ECOG/WHO, KPS), sonstige Kriterien.</p> <p>b: Extrahiert wurden je die mediane Überlebenszeit in der Interventions- vs. der Kontrollgruppe sowie die Überlebensraten nach einem Jahr (1-JÜ), nach 2 Jahren (2-JÜ) oder nach 6 Monaten, falls Angaben verfügbar waren (alle Angaben in Monaten, wenn nicht anders angegeben).</p> <p>AA: anaplastisches Astrozytom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Index; k. A.: keine Angabe; KPS: Karnofsky Performance Status Scale; MRT: Magnetresonanztomografie, PP: per protocol, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, WHO: Weltgesundheitsorganisation, PS: performance status</p>					

C.2 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Lungenkrebs

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs

Studie	Finanzielle Förderung	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien ^a	Intervention(en) vs. Kontrolle(n)	Überlebenszeit ^b Interventions- vs. Kontrollgruppe
Ahn 2012	Industrie	73	Patienten mit einer histo- oder zytologischen Diagnose auf NSCLC-Stadium IIIb oder IV mit mindestens einer messbaren Läsion; keine vorausgegangene Therapie des NSCLC außer palliativer Radiotherapie; Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen; maximal 100 Zigaretten in der Lebenszeit erlaubt, ECOG 0-1	Pemetrexed plus Cisplatin vs. Gefitinib oder Pemetrexed mit optionalem Cisplatin	1-JÜ: 74,8 % vs. 93,3 %
Atagi 2012	öffentlich	200	Patienten > 70 Jahre mit einer histo- oder zytologischen Diagnose auf NSCLC, nicht resektables Stadium IIIa oder IIIb, Gründe, die eine Behandlung mit Cisplatin-basierter Kombinations-Chemotherapie ausschließen ECOG 0-2	Strahlentherapie-Monotherapie vs. Strahlentherapie plus Carboplatin	22,4 vs. 16,9; 1-JÜ: 70,8 % vs. 65,2 %
Ciuleanu 2012	Industrie	424	Patienten \geq 18 Jahre mit histologisch dokumentierten, messbaren (RECIST-Kriterien), lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten NSCLC und einer Krankheitsprogression bei erfolgter vierzyklischer platinbasierter Standard-Kombinations-Chemotherapie; die Patienten mussten sich von sämtlichen toxischen Wirkungen der vorab erfolgten Chemotherapie erholt haben ECOG 0-2	Erlotinib vs. Docetaxel oder Pemetrexed, nach Ermessen des behandelnden Arztes	5,3 vs. 5,5; 1-JÜ: 26 % vs. 24 %

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Gridelli 2012	beide	760	Patienten < 70 Jahre (keine Altersbegrenzung in den kanadischen Zentren) mit einer histo- oder zytologischen Diagnose auf NSCLC im Stadium IIIb (mit malignem Pleuraerguss oder supraklavikulären Knoten) oder IV; Erstdiagnose oder Rezidiv nach ausschließlich chirurgischer Behandlung; mindestens eine Target- oder Nontarget-Läsion gemäß den RECIST-Kriterien; ECOG 0-1	Erlotinib bis zur Krankheitsprogression (danach Cisplatin plus Gemcitabin) vs. Cisplatin plus Gemcitabin bis Progression (danach Erlotinib)	8,7 vs. 11,6
Hoang 2012	öffentlich	546	Patienten ≥ 18 Jahre mit histologisch bestätigtem, nicht resektablem NSCLC im Stadium IIIa oder IIIb ohne signifikantem Pleuraerguss; messbare Erkrankung; ECOG 0-1	Thalidomid, Paclitaxel und Carboplatin vs. Paclitaxel und Carboplatin	16,9 vs. 15,3
Jänne 2012	Industrie	181	Patienten ≥ 18 Jahre mit histologisch dokumentiertem primären Adenokarzinom der Lunge messbare Erkrankung gemäß den RECIST-Kriterien ECOG 0-1	Erlotinib-Monotherapie oder in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin	24,6 vs. 19,8
Kim 2012	keine	96	Patienten ≥ 18 Jahre mit histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IIIb oder IV, inklusive rezidiver oder metastasierender Erkrankung nach Versagen einer Erstlinien-Chemotherapie; Lebenserwartung mind. 12 Wochen WHO-Funktionsstatus 0-2	Gefitinib vs. Erlotinib	Mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

LeCaer 2012	Industrie	94	<p>Vulnerable ältere Patienten* mit zytologisch oder histologisch geprüfter Diagnose eines NSCLC im Stadium IV oder IIIb mit T4 bei neoplastischem Pleuraerguss, ohne zuvor erfolgte chemotherapeutische Behandlung, messbarer Tumor; Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten;</p> <p>* definiert nach einer Kombinationsmatrix aus Alter (65-89 Jahre), Komorbidität (Charlson Scores 2-6), Abhängigkeit instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL 0-2), fehlendem „geriatrischen Syndrom“ (Demenz, Harn- oder Darminkontinenz, Stürze), Funktionsstatus 0-2</p>	Gemcitabin (nach Progression Erlotinib) vs. Erlotinib first (nach Progression Gemcitabin).	4,4 vs. 3,9; 1-JÜ: 27,3 % vs. 20,0 %
Lee 2012	Industrie	924	<p>erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIb oder IV), die eine oder 2 vorausgegangene chemotherapeutische Behandlungen erhielten und nach Therapieversagen mit einem EGFR TKI (aufgrund radiologischen Nachweises der Krankheitsprogression oder Toxizität); messbare Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien; Lebenserwartung mindestens 12 Wochen WHO-Funktionsstatus 0-2</p>	Vandetanib vs. Placebo (beide Arme: best supportive care)	8,5 vs. 7,8

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Manegold 2012	Industrie	839	Patienten \geq 18 Jahre mit zytologisch oder histologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IIIb (mit Pleuraerguss) oder IV gemäß American Joint Committee on Cancer Klassifizierung, messbare Erkrankung gemäß RECIST, ECOG 0-1	PF-3512676 plus Gemcitabin und Cisplatin vs. Gemcitabin und Cisplatin	11,0 vs. 10,7; 1-JÜ: 47,0 % vs. 45,7 %
Miller 2012	Industrie	585	Patienten \geq 18 Jahre mit pathologisch bestätigtem Adenokarzinom im Stadium IIIb (mit Pleuraerguss) oder IV, mit messbarer Erkrankung, bei denen eine oder 2 Chemotherapielinien (inklusive adjuvanter Chemotherapie) erfolglos waren und die mindestens 12 Wochen nach einer vorherigen Behandlung mit Erlotinib or Gefitinib in ihrer Krankheit fortschritten, Mindestlebenserwartung 3 Monate ECOG 0-2	Afatinib plus best supportive care vs. Placebo plus best supportive care	10,8 vs. 12,0
Niho 2012	Industrie	180	Patienten im Alter von 20-74 Jahren mit histologisch oder zytologisch NSCLC im Stadium IIIb mit Pleura- und / oder Herzbeutelerguss und / oder Pleurakarzinose, IV oder Rezidiv eines NSCLC (Ausnahme: Plattenepithelkarzinom), messbare Läsionen gemäß RECIST; Mindestlebenserwartung mind. 3 Monate ECOG 0-1	Carboplatin-Paclitaxel-Monotherapie oder mit Bevacizumab	22,8 vs. 23,4

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Paz-Ares 2012a	Industrie	939 / 539 ^c	Alter \geq 18 Jahre Induktionsphase: zytologische oder histologische Diagnose von fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (Stadium IIIb oder IV); keine vorherige systemische Chemotherapie für Lungenkrebs einschließlich der adjuvanten; eine oder mehrere messbare Läsionen nach RECIST; ECOG 0-1, Erhaltungs-Phase: 4 abgeschlossene Zyklen der Induktionstherapie mit Pemetrexed plus Cisplatin mit dokumentiertem röntgenologischen Nachweis eines teilweisen oder vollständigen Ansprechens des Tumors oder eine persistierende Erkrankung, ECOG 0-1	Pemetrexed plus best supportive care vs. Placebo plus best supportive care;	Gesamt-Überlebenszeit-Analyse steht noch aus
Paz-Ares 2012b	Industrie	904	Alter \geq 18 Jahre Chemotherapienaïve Patienten, mindestens eine gesicherte messbare Läsion durch CT oder MRT; ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion durch klinische Labortests überprüft; Behandlung mit Gemcitabin / Cisplatin medizinisch vertretbar; histologische oder zytologische Diagnose von Stadium IIIb (maligner Pleura- oder Perikarderguss) oder IV nicht kleinzelligem Lungenkarzinom; Lebenserwartung mindestens 12 Wochen ECOG 0-1	Gemcitabin, Cisplatin und entweder Sorafenib oder Placebo	12,4 vs. 12,5

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Pesce 2012	beide	59	erwachsene Patienten; mehrere Hirnmetastasen durch NSCLC; gleichbleibende oder abnehmende Dosis von Kortikosteroiden für mindestens 4 Tage. Staging mit cranialem, thorakalem und abdominellem MRT / CT innerhalb von 6 Wochen; adäquate Blutwerte (Hämoglobin 100 g/L, Neutrophile 1,5/nL, Thrombozyten 100/nL), Leber (Bilirubin 61,5 U/L, AST, ALT und alkalische Phosphatase 62,5 U/L) und Nierenfunktion (berechnete Kreatinin-Clearance 40 ml/min). Ausschlusskriterien: vorherige Ganzhirnbestrahlung, vorherige Chemotherapie außer GFT oder TMZ; WHO-PS 0-2	Ganzhirnbestrahlung plus Gefitinib oder Temozolomid	6,3 vs. 4,9 1-JÜ: 37,5 % vs. 20,9 %
Ramalingam 2011	keine*	172	Alter \geq 18 Jahre; Rezidiv nach ein oder 2 Chemotherapien; Verfügbarkeit des archivierten mit formalinfixiertem Tumorgewebe; Vorhandensein von messbarer Erkrankung, Hämoglobin A1c weniger als 7 %; Stadium IIIb oder IV NSCLC (American Joint Committee on Cancer [AJCC] TNMstaging System, Version 6), Lebenserwartung mehr als 12 Wochen ECOG 0-2	Erlotinib + Placebo vs. +R1507 in unterschiedlichen Intervallen	E.+R1507 (wöchentlich) 8,1 vs. E.+R1507 (drei-wöchentlich) 12,1 vs. E.+Placebo 8,1

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Rosell 2011	beide	173	Alter \geq 18 Jahre; histologische Diagnose von Stadium IIIb (mit Pleuraerguss) oder Stadium IV NSCLC (basierend auf TNM 6.0), messbare oder auswertbare Krankheit, Vorliegen einer Mutation im EGFR (Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation in Exon 21); keine vorherige Chemotherapie bei metastasierten Erkrankungen (neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapien wurden erlaubt, wenn sie \geq 6 Monate vor Studienteilnahme beendet wurden). Patienten mit asymptomatischen, persistierenden Hirnmetastasen	Erlotinib vs. Cisplatin plus Docetaxel vs. Cisplatin und Gemcitabin am Tag 1 und 8);	19,3 vs. 19,5
Scagliotti 2012a	Industrie	1090	Alter \geq 18 Jahre; histologisch bestätigtes inoperables Stadium IIIb mit Herzbeutel- / Pleuraerguss oder Stufe IV / wiederkehrendes nicht plattenepitheliales NSCLC; messbare oder nicht messbare Erkrankung laut RECIST (1.0); ausreichende Nieren-, Herz-, Leber- und hämatologische Funktion (...) ECOG 1; Lebenserwartung > 3 Monate	Motesanib vs. Placebo	13,0 vs. 11,0
Scagliotti 2012b	Industrie	960	Alter \geq 18 Jahre; histologisch oder zytologisch nachgewiesenes fortgeschrittenes NSCLC (Stadium IIIb mit malignem Erguss oder Stadium IV); Anzeichen einer Krankheitsprogression nach Behandlung mit einer oder 2 Chemotherapien (mindestens eine platinbasiert) für fortgeschrittene Stadien des NSCLC; keine Einschränkungen hinsichtlich der Histologie; ECOG 0-1	Erlotinib mit Sunitinib oder Placebo	9,0 vs. 8,5; 1-JÜ: 40 % vs. 37 %

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Socinski 2012	Industrie	1052	Histologisch / zytologisch bestätigtes inoperables Stadium IIIb (mit oder ohne Pleuraerguss) oder Stadium IV NSCLC messbar laut RECIST, keine Vorbehandlung für eine metastasierende Erkrankung; letzte Strahlentherapie spätestens 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie; eine adjuvante Chemotherapie wurde gestattet, wenn sie 12 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen wurde; Lebenserwartung > 12 Wochen ECOG 0-1	Nab-Paclitaxel und Carboplatin vs. sb-Paclitaxel plus carboplatin	12,1 vs. 11,2
Soria 2011	Industrie	213	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch oder zytologisch bestätigtes, fortgeschrittenes (Stadium IIIb oder Stadium IV; American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual, sechste Ausgabe) oder rezidivierendes NSCLC; messbare Krankheit; Lebenserwartung > 3 Monate ECOG 0-1	Carboplatin plus Paclitaxel vs. Carboplatin plus Paclitaxel plus Dulanermin vs. Carboplatin plus Paclitaxel plus Bevacizumab vs. Carboplatin plus Paclitaxel und Bevacizumab plus Dulanermin in verschiedenen Schemata	Arm 1: 10,1 vs. Arm 2 9,8 vs. Arm 3 15,1 vs. Arm 4 13,9 vs. Arm 5 14,3
Wang 2012	öffentlich	65	Alter 18-70 Jahre; durch Biopsie zytologisch oder histologisch gesichertes NSCLC; inoperables AJCC-Stadium IIIa oder IIIb; ≤ 10 % Gewichtsverlust in den 3 Monaten vor Studienbeitritt; ECOG ≤ 1 (..)	Strahlentherapie mit Cisplatin / Etoposide oder Paclitaxel / Carboplatin	20,2 vs. 13,5; 1-JÜ: 65,6 % vs. 54,5 %
Witta 2012	Industrie	132	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch oder zytologisch gesichertes Stadium IIIb oder Stadium IV NSCLC; ein oder 2 vorangegangene Chemotherapien oder Radiochemotherapie für fortgeschrittenes NSCLC; radiologisch bewiesenes fortgeschrittenes Krankheitsstadium; mindestens eine messbare Läsion laut RECIST; ECOG ≤ 2	Erlotinib mit Entinostat oder Placebo	8,9 vs. 6,7 (PP: 9,3 vs. 7,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Lungenkrebs (Fortsetzung)

Zarogoulidis 2012	keine	130	Alter bis 75 Jahre; histologische oder zytologische Bestätigung des SCLC; nicht vorbehandelt; positiver Somatostatin-Rezeptorstatus; normale Nieren-, Leber- und Herzfunktion; keine Arrhythmien oder Herzinsuffizienz; ECOG 0-1; Lebenserwartung ≥ 3 Monate	Paclitaxel / Carbolatin (A) vs. Paclitaxel / Carbolatin plus Lanreotide (B) vs. Paclitaxel / Carbolatin plus Autogel Lanreotide (C)	B: 476 Tage vs. C: 347 Tage vs. A: 300 Tage
Zhang 2012	Industrie	296	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch oder zytologisch gesichertes Stadium IIIb oder IV NSCLC, abgeschlossene 4 Zyklen primärer platinbasierter Kombinationschemotherapie ohne Krankheitsprogression und inakzeptable toxische Wirkungen; Lebenserwartung > 12 Wochen WHO-PS 0-2	Gefitinib vs. Placebo	18,7 vs. 16,9
<p>a: Berichtet werden jeweils verfügbare Angaben zum Alter, den Diagnosekriterien, Tumorstadium, Funktionsstatus (ECOG/WHO, KPS), sonstige Kriterien.</p> <p>b: Extrahiert wurden je die mediane Überlebenszeit in der Interventions- vs. der Kontrollgruppe sowie die Überlebensraten nach einem Jahr (1-JÜ), nach 2 Jahren (2-JÜ) oder nach 6 Monaten, falls Angaben verfügbar waren (alle Angaben in Monaten, wenn nicht anders angegeben).</p> <p>c: 939 in der Induktionsphase, 539 randomisiert für die Erhaltungstherapie Permetrexed vs. Placebo.</p> <p>AA: anaplastisches Astrozytom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Index; k. A.: keine Angabe; KPS: Karnofsky Performance Status Scale; MRT: Magnetresonanztomografie, NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, PP: per protocol, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

C.3 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild malignes Melanom

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom

Studie	Finanzielle Förderung	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien ^a	Intervention(en) vs. Kontrolle(n)	Überlebenszeit ^b Interventions- vs. Kontrollgruppe
Atkins 2008	öffentlich	416	histologisch bestätigtes, zweidimensional messbares und eindeutig progressiv-metastasierendes Melanom; ECOG 0-1; ausreichende Organfunktion (Leukozytenzahl > 4.000/μl, Thrombozytenzahl > 100.000/μl, Serum-Bilirubin ≤ 1,5 mg/dl, Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 75 ml/min. FEV1 2,0 L/s oder ≥ 75 % des vorhergesagten Wertes; normales Belastungs-EKG bei Patienten > 50 Jahre oder einer Herzerkrankung	Cisplatin, Vinblastine, Dacarbazine-Monotherapie oder in Kombination mit Interleukin-2	9,0 vs. 8,7; J-JÜ: 41 % vs. 36,9 %
Bedikian 2010	Industrie	393	Alter ≥ 18 Jahren; histologisch gesichertes MMM; keine vorherige systemische Therapie für metastasierende Krankheiten; wiederkehrende Melanome mit messbaren Metastasen, deren Ansprechen durch Bildgebung oder körperliche Untersuchung beurteilbar ist; ≥ 1 messbare Indikator-Läsion; ECOG 0-2; Überlebenszeit ≥ 3 Monate	Docosahexaensäure-Paclitaxel vs. Dacarbazine	267 vs. 226 Tage
Camacho 2009	Industrie	89	erwachsene Patienten; histologisch bestätigtes, inoperables Stadium III oder Stadium IV des metastasierendem Melanoms; Phase I: keine Beschränkung wegen früherer Therapien, Patienten mit zuvor behandeltem wie unbehandeltem metastasierendem Melanom waren geeignet; Phase II: nur Patienten mit 1 vorheriger Therapie bei metastasierendem Melanom; ECOG ≤ 1; ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion	Tremelimumab in unterschiedlichen Schemata	9,97 vs. 11,53 1-JÜ: 32 % vs. 46 %

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Celis 2007	öffentlich	28	Alter \geq 18 Jahren; histologisch gesichertes malignes Melanom Stadium IV. Ausschlusskriterien waren abnorme Blutwerte, aktuelle andere Malignome (< 5 Jahre), bekannte Metastasen des zentralen Nervensystems, bekannte Immunschwäche und schwangere / stillende Frauen, schlechter Allgemeinzustand	MPS160 + ISA-51), vs. MPS160 + ISA-51 + GM-CSF in unterschiedlichen Dosierungen	9,1 vs. 6,1 vs. 9,1
Chapman 2011	beide	675	Alter \geq 18 Jahre; inoperables, zuvor unbehandeltes Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV; positive BRAF-V600E-Mutation bei der Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (Cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest, Roche Molecular Systems) (...); ECOG 0-1 (...); Lebenserwartung \geq 3 Monaten	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Überlebensrate nach 6 Monaten: 84 % vs. 64 %
Chiarion-Sileni 2011	unklar	149	Alter \geq 18 Jahre; histologisch oder zytologisch gesichertes Melanom im Stadium IV; kein Nachweis von ZNS-Metastasen durch kontrastverstärktes CT oder Gadolinium-verstärktes MRT; ECOG 0-2, Lebenserwartung \geq 10 Wochen; adäquate Hämatopoese	Cisplatin / Temozolomid vs. Cisplatin / Dacarbazin	8,4 vs. 8,7
Eisen 2010	Industrie	306	Alter \geq 18 Jahre; metastasierendes malignes Melanom im Stadium IV; Patienten im Stadium IV mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach 1-6 Standard-Behandlungen bei Metastasen; Vortherapie mit Dacarbazin, IL-2, IFN-a und / oder IFN-b für die Stadien IIIb, IIIc, IV; ECOG 2 (...)	Lenalidomid vs. Placebo	5,9 vs. 7,4

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Flaherty 2012	Industrie	322	Alter \geq 18 Jahre; histologisch gesichertes, inoperables Melanom im Stadium IIIC oder IV mit einer V600E-BRAF-Mutation oder V600K; messbare Krankheit; ECOG 0-1; ausreichende Organfunktion; Patienten konnten eine vorherige Chemotherapie für fortgeschrittene oder metastasierende Melanome erhalten haben, außer mit BRAF und MEK-Inhibitoren und Ipilimumab; Patienten mit stabilen Hirnmetastasen durften teilnehmen	Trametinib vs. Dacarbazine oder Paclitaxel (nach Ermessen des Prüfarztes)	mediane Gesamtüberlebenszeit noch nicht erreicht; Überlebensrate nach 6 Monaten: 81 % vs. 67 %
Glaspy 2009	Industrie	294	Alter \geq 18 Jahre; Melanom im Stadium IV (...); Alle Patienten mussten nach der Behandlung mit Dacarbazin, Temozolomid, IL-2 und / oder IFN-a für die Stufe IIIb, IIIc oder IV einen Rückfall erlitten haben oder die Erkrankung blieb refraktär; ECOG \leq 2	Lenalidomid in unterschiedlicher Frequenz	7,2 vs. 6,8
Hauschild 2012	Industrie	250	Alter \geq 18 Jahre; histologisch gesichertes, messbares Melanom (Stadium IV oder inoperables Stadium III) mit Mutation durch BRAFV600E durch zentrale Prüfung mit einem „investigational-use-only assay“; außer mit Interleukin-2 waren keine vorherigen Antitumor-Therapien erlaubt; ECOG 0-1	Dabrafenib vs. Dacarbazin	HR Gesamtüberleben 0,61 (95 %-KI 0,25–1,48) zugunsten von Dabrafenib
Hauschild 2009	Industrie	270	Alter \geq 18 Jahre; histologisch gesichertes, fortgeschrittenes Melanom (inoperables Stadium III oder Stadium IV), das während oder nach dem Erhalten von mindestens einem Zyklus Chemotherapie (die Dacarbazin oder Temozolomid beinhaltete) weiter fortgeschritten war; messbare Erkrankung (...); ECOG 0-1; Lebenserwartung \geq 12 Wochen	Carboplatin / Paclitaxel mit Sorafenib oder Placebo	42,0 vs. 42,0 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Hersey 2010	Industrie	112	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch gesichertes inoperables Melanom im Stadium IV mit mindestens 1 messbarer Läsion; Patienten, die zuvor eine adjuvante Immuntherapie oder eine Operation hatten, wurden eingeschlossen, sofern Therapie / Operation spätestens 4 Wochen vor Randomisierung stattfanden; ECOG 0-1	Etaracizumab vs. Etaracizumab/Dacarbazine	12,6 vs. 9,4
Hodi 2010	Industrie	676	Alter ≥ 18 Jahre; fortgeschrittenes Melanom im Stadium III oder IV; früheres Therapieschema, das ein oder mehrere der folgenden Substanzen enthielt: Dacarbazin, Temozolomid, Fotemustin, Carboplatin oder Interleukin-2; ECOG 0-1; Lebenserwartung ≥ 4 Monate	Ipilimumab plus gp100 vs. Ipilimumab plus Placebo vs. gp100 plus Placebo	10,0 vs. 10,1 vs. 6,4 1-JÜ: 43,6 % vs. 45,6 % vs. 25,3 %
Kim 2012	Industrie	214	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch gesichertes malignes Melanom im Stadium IV; keine vorherige systemische Therapie (einschließlich Zytokin-Behandlung); Patienten mit metastasiertem Melanom der Haut, der Schleimhäute oder unbekanntem Primärtumor, ausgenommen uvealen Ursprungs, wurden eingeschlossen; ausreichende Organfunktion; ECOG 0-1	Carboplatin / Paclitaxel mit Bevacizumab oder Placebo	12,3 vs. 8,6; 1-JÜ: 51,9 % vs. 36,6 %
Maio 2010	Industrie	488	Alter 18-75 Jahre; histologisch oder zytologisch gesichertes Melanom im Stadium IV mit inoperablen Metastasen und eine oder mehrere messbare Läsionen; Serum-Kreatinin-Werte $< 1,5$ mg / dl (...); ECOG 0-1	Dacarbazine plus Interferon- α und Thymosin $\alpha 1$ in 3 unterschiedlichen Dosierungen (DIT 1.6, 3.2 und 6.4) vs. Dacarbazin und Thymosin $\alpha 1$ (Dt) vs. Dacarbazin and Interferon - α (DI)	DIT 1.6: 9,3 DIT 3.2: 8,6 DIT 6.4: 10,3 DT 3.2: 9,3 DI: 6,6; 1-JÜ: 39,9 % vs. 37,1 % vs. 45,5 % und 38,8 % vs. 34,2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

McDermott 2008	Industrie	101	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch oder zytologisch gesichertes Melanom in inoperablem Stadium III oder Stadium IV; messbare Erkrankung, die durch mindestens eine Läsion, die genau definiert und seriell gemessen wurde (nach modifizierten RECIST-Richtlinien), gekennzeichnet ist; Patienten die eine vorherige immunologische, biologische oder Impfstofftherapie erhalten hatten, wurden eingeschlossen; ausgeschlossen wurden Patienten mit vorangegangener Chemotherapie oder primärer Behandlung mit Inhibitoren der Ras- oder VEGF-Signalwege; ECOG 0-1; Lebenserwartung ≥ 12 Wochen	Dacarbazine mit Sorafenib oder Placebo	45,6 vs. 51,3 Wochen
O'Day 2011	Industrie	129	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch gesichertes Melanom im Stadium IV nach Kriterien der AJCC (Balch et al., 2001, 2002); radiologisch messbare Erkrankung (nach RECIST definiert) oder messbare Hautveränderungen; kein klinischer oder radiologischer Nachweis von Metastasen des ZNS; ausgeschlossen wurden Patienten nach vorhergegangener Chemotherapie bei malignem Melanom und / oder jegliche vorherige gezielte Strahlentherapie einzelner Läsionen; ECOG ≤ 2 ; Lebenserwartung ≥ 3 Monaten	Dacarbazin und Intetumumab, vs. Intetumumab-Monotherapie, vs. Intetumumab-Monotherapie in reduzierter Dosis vs. Dacarbazine und Placebo	11 vs. 15 vs. 9,8 vs. 8,0; JÜ: 47 % (n = 15) 64 % (n = 21) 26 % (n = 8) vs. 34 %
O'Day 2009	Industrie	133	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch gesichertes metastasierendes Melanom der Haut im Stadium IV; messbare Erkrankung nach RECIST; 0-1 vorangegangene Standard-Chemotherapie und /oder unbegrenzte biologische Therapie(...); ECOG ≤ 2 ; Lebenserwartung ≥ 12 Wochen	Paclitaxel mit Elesclomol oder Placebo	11,9 vs. 7,8; 1-JÜ: 49 % vs. 43 %*

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Patel 2011	beide	859	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch bestätigtes, inoperables Melanom im Stadium IV (AJCC); auswertbare Krankheit (nur im PET ausgewertete Krankheit wurde nicht erlaubt); vorherige Chemotherapie und Zytokin-Therapie für Stadium-IV-Erkrankungen wurden nicht erlaubt; erlaubt waren: vorherige adjuvante Zytokin- oder Impfstoff-Therapie für resezierte Erkrankungen Stadium-I-III, palliative Chirurgie für Fernmetastasen, frühere Impfstoff-Therapie (andere als Zytokin-) für das Stadium IV der Erkrankung und vorausgehende Zytokin- oder Chemotherapie für eine lokal/regionale Erkrankung ausschließlich durch Extremitäten-Perfusions-Therapie; WHO PF oder ECOG 0-1	Temozolomid vs.Dacarbazin	9,16 vs. 9,4; 1-JÜ: 34,4 % vs. 37,7 %
Ranson 2007	Industrie	104	Alter ≥ 18 Jahre; keine vorangegangene systemische Chemotherapie; messbare Erkrankung im Stadium III oder IV; adäquate Knochenmarks- und biochemische Funktion (...); Patienten wurden ausgeschlossen: wenn sie binnen 4 Wochen eine Strahlen- oder Immuntherapie erhalten hatten, Schwangere und Stillende, Patienten, die sich noch von der Operation erholten; ECOG 0-1; Lebenserwartung ≥ 12 Wochen	Temozolomid mit Lomeguatrib oder Placebo	7,6 vs. 7,7
Robert 2011	Industrie	250	Alter ≥ 18 Jahre; zuvor unbehandeltes Melanom im Stadium III (inoperabel) oder Stadium IV mit messbaren Läsionen; die basale Serum-LDH-Höhe hatte keinen Einfluss auf die Eignung; Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine vorherige Behandlung für metastasierende Erkrankungen erhalten hatte; Patienten mit adjuvanter Therapie wurden nicht ausgeschlossen; ECOG 0-1; Lebenserwartung ≥ 16 Wochen	Dacarbazin mit Ipilimumab oder Placebo	11,2 vs. 9,1; 1-JÜ: 47,3 % vs. 36,3 %

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Schwartzentruber 2011	beide	185	Details zu den Einschlusskriterien im Anhang; ergänzende Angabe im Haupttext: metastasierendes Melanom, entweder im Stadium IV oder lokal fortgeschrittenes Stadium III; HLA * A0201-positiv (um den Peptid-Impfstoff den T-Zellen präsentieren zu können)	gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51 und Interleukin-2 vs. Interleukin-2-Monotherapie	17,8 vs. 11,1
Tarhini 2009	Industrie	64	erwachsene Patienten; histologisch bestätigtes, inoperables und vorbehandeltes metastasierendes Melanom; adäquate Organfunktionsparameter; Patienten wurden ausgeschlossen, wenn in der Vergangenheit oder aktuell Hirnmetastasen oder ein Aderhaut-Melanom als Primärtumor vorlag; vorherige adjuvante Therapien bei resezierten Metastasen waren erlaubt; ECOG 0-1; schriftliche Einverständniserklärung	IL-18 in verschiedenen Dosierungen	k. A.
Weber 2009	Industrie	176	Alter > 18 Jahre; die Patienten wurden aufgefordert, inoperables Melanom im Stadium III B/C oder Stadium IV und messbare Erkrankung laut RECIST; adäquate hämatologische und chemische Laborparameter und Lactat-Dehydrogenase-Erhöhung auf das 3-Fache der oberen Normgrenze waren erforderlich; Patienten, die zuvor eine systemische Behandlung für rezidivierende oder metastasierte Erkrankungen erhalten hatten, wurden ausgeschlossen; KPS > 70	PF-3512676 in 2 unterschiedlichen Dosierungen vs. PF-3512676 plus Dacarbazin vs. Dacarbazin-Monotherapie	9,4 vs. 8,4 vs. 9,0 vs. 11,17

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild malignes Melanom (Fortsetzung)

Wolchok 2010	Industrie	217	Alter ≥ 16 ; histologische Diagnose von Melanom im Stadium III (inoperabel) oder Stadium IV; messbare Erkrankung (modifizierte WHO-Kriterien); mindestens eine vorherige Behandlung mit einer Antitumor-Therapie (mit Ausnahme eines CD137-Agonisten oder CTLA4-Modulators); Progression nach vollständigem oder teilweisem Ansprechen oder kein vollständiges oder teilweises Ansprechen innerhalb von 12 Wochen oder Nichttolerabilität der angewendeten Therapie; die Appendix im Web enthält weitere Details über die Aufnahme- und Ausschlusskriterien	Ipilimumab in verschiedenen Dosierungen	11,4 vs. 8,7 vs. 8,6; 1-JÜ: 48,6 % vs. 39,3 % vs. 39,6 %
<p>a: Extrahiert wurden jeweils verfügbare Angaben zu Diagnosekriterien, Tumorstadium, Funktionsstatus (ECOG/KPS), sonstige Kriterien.</p> <p>b: Extrahiert wurden je die mediane Überlebenszeit in der Interventions- vs. der Kontrollgruppe sowie die Überlebensraten nach einem Jahr (1-JÜ), nach 2 Jahren (2-JÜ) oder nach 6 Monaten, falls Angaben verfügbar waren (alle Angaben in Monaten, wenn nicht anders angegeben).</p> <p>AA: anaplastisches Astrozytom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Index; HR: hazard ratio, k. A. keine Angabe; KPS: Karnofsky Performance Status Scale; MRT: Magnetresonanztomografie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

C.4 – Tabellarische Übersicht der Studiencharakteristika im Krankheitsbild Pankreaskarzinom

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom

Studie	Finanzielle Förderung	Anzahl der Patienten	Einschlusskriterien ^a	Intervention(en) vs. Kontrolle(n)	Überlebenszeit ^b Interventions- vs. Kontrollgruppe
Chauffert 2008	beide	119	histologisch gesichertes duktales Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse; keine Fernmetastasen bei Computertomografie (CT); WHO-Performance-Status (PS) 0-2	Strahlentherapie mit Gemcitabin-Erhaltungstherapie mit Cisplatin vs. Gemcitabin	8,6 vs. 13,0; 1-JÜ: 32 % vs. 53 %
Ciuleanu 2009	Industrie	303	Alter ≥ 18 Jahre; metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas; Progression während oder nach der Behandlung mit Gemcitabin bei fortgeschrittener Erkrankung; Fernmetastasen; mindestens eine Ziel-oder Nichtziel-Läsion nach RECIST; hatten sich von reversiblen toxischen Nebenwirkungen der Therapie erholt; hatten ausreichende Organfunktionen einschließlich hämatopoetischer, Leber- und Nierenfunktion (GFR 1,0 ml/s berechnet laut der Cockcroft-Gault-Formel); Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie mehr als eine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittene Erkrankungen erhalten hatten; KPS ≥ 70	Glufosfamide plus best supportive care vs. best supportive care	105 vs. 84 Tage; 1-JÜ: 18 % vs. 16 %
Colucci 2010	öffentlich	400	Alter 18-75 Jahre; histologisch oder zytologische Diagnose von Bauchspeicheldrüsenkrebs Stufe II (wenn inoperabel) oder III oder IV nach „International Union against Cancer 1997 staging system“; keine vorangegangene Chemotherapie; KPS ≥ 50	Gemcitabin mit oder ohne Cisplatin	7,2 vs. 8,3; 1-JÜ: 30,7 % vs. 34,0 %

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Conroy 2011	beide	342	Alter > 18, histo- und zytologisch bestätigtes metastasiertes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse, Patienten, die bisher keine Chemotherapie erhalten hatten, ECOG 0-1	FOLFIRINOX (oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Leucovorin) vs. Gemcitabin	11,1 vs. 6,8 1-JÜ: 48,8 % vs. 20,6 %
Cunningham 2009	öffentlich	533	histologisch oder zytologisch nachgewiesenes duktales Adenokarzinom oder undifferenziertes Karzinom der Bauchspeicheldrüse; lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung ohne kurative chirurgische Resektion; makroskopische Resterkrankung nach Resektion gesichert durch positive Histologie in Gewebebiopsien aus dem Tumorbett (R2-Resektion) nach chirurgischer Resektion; eindimensional messbare Krankheit durch Computertomografie beurteilt; keine vorherige Chemotherapie, Strahlentherapie oder andere Medikamentenstudie zur Behandlung von entweder (neo-)adjuvanten oder fortgeschrittenen Erkrankungen; ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nieren-Funktion; keine signifikante kardiologische Anamnese; keine bekannte Malabsorption; WHO-Performance-Status von 0,1 oder 2	Gemcitabin plus Capecitabin vs. Gemcitabin-Monotherapie	7,1 vs. 6,2 1-JÜ: 24,3 % vs. 22,0 %

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Dahan 2012	k. A.	202	Alter > 18; histologisch oder zytologisch nachgewiesenes metastasierendes Adenokarzinom des Pankreas; mindestens eine messbare Metastase ≥ 10 mm mit CT oder MRT oder ≥ 20 mm mit einem herkömmlichen Scan; gezielte Metastasen durften nicht durch Strahlentherapie behandelt worden sein; ausreichende Knochenmarksfunktion (...) Ausschlusskriterien waren: vorherige palliative oder adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie vor < 4 Wochen, Hirnmetastasen (...); WHO-Performance-Status (PS) ≤ 2 ; Lebenserwartung von > 2 Monaten; schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme	LV5FU2-CDDP gefolgt von Gemcitabin nach Progression; vs. Gemcitabin gefolgt von LV5FU2-CDDP nach Progression; (LV5FU2-CDDP: Leucovorin, 5FU, Cisplatin)	6,7 vs. 8,0; 1-JÜ: 28,8 % vs. 32,7 %
Kindler 2011	Industrie	632	Alter ≥ 18 , histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes oder lokal fortgeschrittenes Pankreaskarzinom, ohne Möglichkeit der kurativen Resektion; ausreichende Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion (einschließlich Urin-Protein < 2 g/24 h); nicht erlaubt wurde eine unkontrollierte Hypertonie (...); adjuvante Therapien, die kein Gemcitabin enthielten, wurden erlaubt, wenn 4 Wochen oder länger seit der letzten Dosis vergangen waren; vorangegangene Bestrahlung war erlaubt; weitere Ausschlussfaktoren waren: vorherige Behandlungen mit VEGF- oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren, vorherige systemische Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Erkrankungen und das Verwenden von Thrombolytika (...); ECOG 0-1	Gemcitabin plus Axitinib oder Placebo	8,5 vs. 8,3

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Kindler 2010	öffentlich	602	Alter \geq 18, histologisch oder zytologisch gesichertes Pankreaskarzinom, einer kurativen Operation nicht zugänglich; messbare Erkrankung war nicht erforderlich; vorangegangene Chemotherapien gegen metastasierende Erkrankungen waren nicht erlaubt; adjuvante Chemotherapie wurde erlaubt, wenn sie kein Gemcitabin oder Bevacizumab enthalten hatten, wenn sie spätestens 4 Wochen vor der Teilnahme gegeben wurden und wenn der Patient eine dauerhafte Krankheitsprogression hatte; vorherige Bestrahlung wurde erlaubt, wenn sie 4 Wochen vor der Teilnahme abgeschlossen wurde; ausreichende Knochenmarksfunktion (...); INR \leq 1,5 mg/dl (...); ECOG 0 bis 2; Lebenserwartung \geq 12 Wochen	Gemcitabin plus Bevacizumab oder Placebo	5,8 vs. 5,9
Kulke 2009	öffentlich	259	Alter \geq 18; durch Biopsie gesichertes Adenokarzinom des Pankreas mit Nachweis von Fernmetastasen; Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ohne Metastasen wurden ausgeschlossen; vorangegangene adjuvante Therapie mit Fluorouracil und / oder Radiotherapie wurden erlaubt, wenn sie mindestens 2 Wochen vor der Teilnahme abgeschlossen wurden; adäquate Knochenmarksfunktion, Kreatinin (...); ECOG 0 bis 2	Gemcitabin /Cisplatin vs. Gemcitabin vs. Gemcitabin / Docetaxel vs. Gemcitabin / Irinotecan	4,5 vs. 3,3 vs. 4,1 vs. 4,0

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Loeherer 2011	k. A.	74	Alter ≥ 18 ; zytologischer oder histologischer Nachweis eines lokalen, inoperablen Adenokarzinoms des Pankreas; Unzugänglichkeit für eine vollständige chirurgische Resektion, befundet nach klinischem oder radiologischem Krankheitsbild (Laparoskopie war nicht erforderlich); nicht eingeschlossen wurden Patienten mit kleinzelligem Karzinom, muzinösem Zystadenokarzinom, Inselzell- oder papillärezystischem Tumor; keine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie; eine absolute Granulozytenzahl von (...); ECOG-Performance-Score von 0 bis 2	Gemcitabin plus Strahlentherapie vs. Gemcitabin-Monotherapie	11,1 vs. 9,2
Löhr 2012	Industrie	212	Alter ≥ 18 ; histologisch oder zytologisch bestätigtes inoperables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des duktales exokrinen Pankreas geeignet für eine Chemotherapie; ausreichende Nieren-, Leber- und Herzfunktion, ausreichende Knochenmarksfunktion (...); Ausschlusskriterien waren: große Operationen innerhalb von 4 Wochen der Teilnahme, andere Malignome innerhalb von 5 Jahren in der Anamnese (mit Ausnahme von lokal behandeltem Hautkrebs), vorherige Chemotherapie oder Strahlentherapie für PDAC (außer für die Behandlung von Knochenmetastasen); ECOG ≤ 2	Gemcitabin mit liposomalem Paclitaxel vs. Gemcitabin-Monotherapie	Endo11 / Endo22 / Endo44 vs. GEM mono: 8,1 / 8,7 / 9,3 vs. 6,8; 1-JÜ: 21 % / 35 % / 30 % vs. 15 %

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Meyer 2010	Industrie	33	Alter von ≥ 20 bis ≤ 70 Jahren; zumindest eine messbare Läsion von histologisch oder zytologisch gesichertem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas; ausreichende Leber- und Nierenfunktion definiert als (...) Ausschlusskriterien waren aktuelle oder frühere Chemotherapie oder Strahlentherapie für die aktuelle Indikation, gleichzeitige Behandlung mit einem Protonen-Pumpenhemmer (PPI)...; KPS ≥ 70 %; Lebenserwartung > 3 Monaten	Z-360 in 2 verschiedenen Dosierungen plus Gemcitabin vs. Placebo plus Gemcitabin	medianes Überleben nicht erreicht
Nakai 2012	k. A.	106	Alter > 20 Jahre; durch pathologische Untersuchung oder typischen Röntgenbefund diagnostiziertes Adenokarzinom des Pankreas; inoperable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung; keine vorherige Behandlung bei Bauchspeicheldrüsenkrebs einschließlich Operation oder Strahlentherapie; Fähigkeit zur oralen Medikamenteneinnahme; adäquate Organfunktion, bewiesen durch Leukozyten von 43 000 pro mm^3 , Thrombozytenzahl 4 100 000 pro mm^3 , Hämoglobin 410,0 g/dl, Serum-Kreatinin bis zum 1,5-Fachen der Norm, Kreatin-Clearance 450 ml/min, Gesamt-Bilirubin bis zum 2-Fachen der Norm und Aspartat-Aminotransferase und Alanin Aminotransferase-Spiegel bis zum 5-Fachen der Norm; ECOG 0-2; Lebenserwartung > 12 Wochen	Gemcitabin-Monotherapie Vs. Gemcitabin und S-1 (Prodrug von 5-FU)	13,5 vs. 8,8; 1-JÜ: 52,8 % vs. 30,2 %

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Neoptolemos 2010	öffentlich	1088	nach kompletter makroskopischer Resektion (R0 oder R1) eines duktales Adenokarzinoms der Bauchspeicheldrüse mit histologischer Bestätigung und ohne Anzeichen von malignem Aszites, Bauchfellmetastasen oder Streuung zur Leber oder entfernten abdominal- oder anderen Organen; (...) Patienten mussten sich vollständig von der Operation erholt haben; Patienten nach früherem Einsatz von neoadjuvanter Chemotherapie oder anderen begleitenden Chemotherapien und mit Pankreas-Lymphom, makroskopisch verbliebenem Resttumor (R2-Resektion) oder TNM-Stadium-IVb-Krankheit wurden ausgeschlossen; WHO Performance Score von ≤ 2 ; Lebenserwartung von > 3 Monaten	Fluorouracil plus Folsäure vs. Gemcitabin	23,0 vs. 23,6; 1-JÜ: 78,5 % vs. 80,1 %
Pelzer 2011	beide	46	Alter ≥ 18 Jahre; histologisch bestätigtes APC, das unter der First-line-Gemcitabin-Therapie (...) fortgeschritten war; messbare Läsion; adäquate Blutwerte (...); vorherige Strahlentherapie mit oder ohne Chemosensitivierung war nicht erlaubt; Patienten, die während einer adjuvanten Gemcitabin-Therapie nach kurativer Operation ein Rezidiv entwickelten, wurden ausgeschlossen, KPS > 60 %	Oxaliplatin, 5-Fluorouracil und Folsäure plus best supportive care vs. best supportive care,	4,8 vs. 2,3

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Philip 2010	Industrie	545	histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas mit Fernmetastasen oder lokal fortgeschrittene inoperable Erkrankung; messbare oder auswertbare Krankheit; Ausschlusskriterien waren HIV-1-Infektion, Hirnmetastasen, vorherige systemische Therapie für fortgeschrittene Erkrankungen (...); Zubrod-Leistungsstatus von 0 bis 2 (...)	Gemcitabin plus Cetuximab vs. Gemcitabin-Monotherapie;	6,3 vs. 5,9
Poplin 2009	Industrie	824	Alter ≥ 18 ; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas mit messbarer oder bewertbarer Krankheit; vorherige Chemotherapie gegen metastasierte Erkrankungen oder adjuvante Chemotherapie waren nicht erlaubt; ausreichende Organfunktion einschließlich (...) Patienten mit anderen aktiven Krankheiten wie z. B. symptomatischer peripherer Neuropathie \geq Grad 2 wurden ausgeschlossen (...); ECOG 0-2	Gemcitabin (GEM) FDR vs. GEM FDR und Oxaliplatin (GEMOX) vs. GEM-Monotherapie;	GEM FDR vs. GEMOX vs. GEM-Monotherapie: 6,2 vs. 5,7 vs. 4,9; 1-JÜ: GEM FDR vs. GEMOX vs. GEM-Monotherapie.: 22 % (SE, 3 % vs., 21 % (SE, 3 %) vs. 16 % (SE, 2 %),
Raymond 2011	Industrie	171	pathologisch bestätigte, gut differenzierte endokrine Pankreastumoren, die fortgeschritten, metastasiert oder beides waren; Patienten waren keine Kandidaten für eine Operation; weitere Einschlusskriterien waren: dokumentierte Krankheitsprogression in den letzten 12 Monaten laut RECIST; eine oder mehrere messbare Zielläsionen; vorherige Tyrosin-Kinase-Inhibitor oder VEGF-Behandlung ... wurde ausgeschlossen; ECOG 0-1 (...)	Sunitinib vs. Placebo	mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Regine 2008	beide	538	histologisch gesichertes Adenokarzinom des Pankreas und Gesamttumorentfernung, durch zentrale Überprüfung der Berichte von Operation und Pathologie bestätigt (...); Stadium T1 bis T4, N0 N1, M0 nach den Staging-Kriterien des American Joint Commission on Cancer (...); adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion (...); Patienten mit einer vorherigen Strahlentherapie oder Chemotherapie waren nicht für diese Studie geeignet, ebenso wie Patienten mit einer vorherigen malignen Erkrankung ausgenommen Nichtmelanome der Haut oder in-situ der Cervix; KPS > 60	Fluorouracil vs. Gemcitabin	20,5 vs. 16,9
Spano 2008	Industrie	103	histologisch oder zytologisch gesichertes, lokal fortgeschrittenes (inoperables) oder metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas; ausreichende Leber-, Nieren- und Knochenmarks-Funktion (absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen pro Mikroliter, Thrombozyten ≥ 100.000 pro Mikroliter und Hämoglobin ≥ 90 g / L); Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie Behandlungen für metastasierende Erkrankungen oder Behandlungen mit Gemcitabin oder antiangiogenen Mitteln erhalten hatten; (ECOG) Performance-Status von 0-2	Gemcitabin mit Axitinib oder Placebo	6,9 vs. 5,6; 1-JÜ: 36,8 % (95 %-KI 25,7–47,9) vs. 23,5 % (11,5–38,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Van Cutsem 2009	Industrie	607	Alter ≥ 18 Jahre, histologisch oder zytologisch gesichertes metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas KPS ≥ 60 %, Ausschlusskriterien: adjuvante Radiotherapie des Pankreaskarzinoms	Gemcitabin plus Erlotinib mit Bevacizumab oder Placebo	7,1 vs. 6,0
Wilkowski 2009	Industrie	95	Alter 18 - 75 Jahre; histologisch gesicherter, inoperabler Bauchspeicheldrüsenkrebs (Stadium III und IV); Kriterien zur Inoperabilität enthielten mindestens einen der folgenden CT-Befunde: Lymphknotenbefall, retroperitoneale Infiltration, Infiltration der Arteria mesenterica superior, Vena mesenterica superior, Arteria hepatica oder der Pfortader; mindestens eine zweidimensional messbare Läsion; Ausschlusskriterien waren Fernmetastasen und frühere Strahlentherapie des Abdomens	Strahlentherapie plus 5-FU (RT-5FU) vs. Strahlentherapie plus Gemcitabin und Cisplatin in unterschiedlichen Dosierungen (RT-GC bzw RT-GCpGC)	RT-GC: 9,3 vs. RT-GC+GC: 7,3 vs. RT-5-FU: 9,6

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Yao 2011	Industrie	410	Alter ≥ 18 ; leicht oder mittelgradig fortgeschrittene (inoperabel oder metastasierend) neuroendokrine Tumore der Bauchspeicheldrüse; radiologische dokumentierte Krankheitsprogression (eine eindeutige Zunahme der Größe der Tumoren) in den 12 Monaten vor der Randomisierung (...); Ausschlusskriterien waren: Leberarterien-Embolisation innerhalb von 6 Monaten vor der Teilnahme (innerhalb von 1 Monat, falls es an anderen Stellen messbare Erkrankungen gab) oder Kryoablation oder Radiofrequenz-Ablation von Lebermetastasen innerhalb von 2 Monaten vor der Teilnahme, schwere oder unkontrollierbare medizinische Probleme, vorherige Therapie mit einem mTOR-Inhibitor oder langfristige Behandlung mit Glukokortikoiden oder anderen Immunsuppressiva; WHO-Performance-Status von 2 oder weniger (...)	Everolimus vs. Placebo, beides mit best supportive care	mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht
Yoo 2009	öffentlich	61	Alter ≥ 18 ; histologisch bestätigtes, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas; Einschlusskriterien: wurden zuvor mit Gemcitabin-basierter Erst-Linien-Chemotherapie behandelt; messbare Krankheit, basierend auf Response-Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Kriterien; keine vorherige Zweitlinien-Chemotherapie (...); ECOG 0-2	Irinotecan, Leucovorin, 5-FU mit oder ohne Oxaliplatin	mFOIFIRI.3: 47,1 vs. mFOLFOX: 47,1 Wochen

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakteristika der Studien zum Krankheitsbild Pankreaskarzinom (Fortsetzung)

Yoshitomi 2008	öffentlich	100	Alter 20-19 Jahre; histologisch gesichertes invasives duktales Karzinom des Pankreas nach vollständiger makroskopischer Resektion; Patienten mit Carcinoma in situ wurden ausgeschlossen; Patienten mit vorheriger Bestrahlung oder neoadjuvanter Chemotherapie oder mit Fernmetastasen (außer minimal paraaortalen Lymphknotenmetastasen) wurden von dieser Studie ausgeschlossen	Gemcitabin-Monotherapie vs. Gemcitabin plus Tegafur/Uracil	21,2 vs. 29,8; 80 % vs. 85,7 %
<p>a: Extrahiert wurden jeweils verfügbare Angaben zu Diagnosekriterien, Tumorstadium, Funktionsstatus (ECOG/KPS), sonstige Kriterien.</p> <p>b: Extrahiert wurden je die mediane Überlebenszeit in der Interventions- vs. der Kontrollgruppe sowie die Überlebensraten nach einem Jahr (1-JÜ), nach 2 Jahren (2-JÜ) oder nach 6 Monaten, falls Angaben verfügbar waren (alle Angaben in Monaten, wenn nicht anders angegeben).</p> <p>AA: anaplastisches Astrozytom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Index; HR: hazard ratio, k. A.: keine Angabe; KPS: Karnofsky Performance Status Scale; MRT: Magnetresonanztomografie, WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

Anhang D – Liste gescreenter Begriffe

- cur
- heal
- pall
- support
- (cancer/tumor/tumour/disease) control
- terminal
- end of
- salvage
- advance car
- near death
- dying

Anhang E – Gegenüberstellung der Therapieziele, Studienziele und primären Endpunkte der Studien, die ein patientenrelevantes Therapieziel benannten

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde

Studie	Extraktionen zum Therapieziel	Extraktionen zur Fragestellung der Studie (Studienziel)	Einordnung Therapieziel und Endpunkte
	Glioblastom (inklusive AA)		
Brada 2010	More recently, TMZ showed improved survival in patients with newly diagnosed GBM when administered concomitantly with radiotherapy and adjuvantly.	Although clinical trials have shown TMZ to be active in AA and GBM at relapse, no randomized comparison with (standard) nitrosourea-based chemotherapy had been performed. Such a trial was considered necessary to determine the most appropriate first-line chemotherapy at first recurrence. This trial was designed before the introduction of TMZ in primary therapy of GBM to compare TMZ with an accepted standard regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV).	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ-C30, Version 3.0 „mit Hirntumor Modul“) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Buckner 2006	(...) given their short duration of survival, shortening the course of RT for patients with glioblastoma multiforme, if equivalent to a standard RT (SRT) dose/fractionation schema, could reduce the number of days patients are required to travel to the treating institution, and the decreased interval between fractions and the associated reduction in overall treatment time could reduce repopulation of tumor cells, potentially resulting in improved local control without increased toxicity. Consequently, we initiated this trial to determine whether the survival of patients treated with cisplatin and BCNU (...)	to determine whether the survival of patients treated with cisplatin and BCNU before, during, and after RT (either standard fractionated or accelerated) differs from patients treated with BCNU alone and RT (either standard fractionated or accelerated) and whether survival of patients treated with an accelerated RT (ART) schedule (plus BCNU alone or BCNU and cisplatin) differs from patients treated with an SRT schedule (plus BCNU alone or BCNU and cisplatin).	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Überlebensverteilung (survival distribution) Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Grabenbauer 2009	However, no results from randomized studies have been available to elucidate the possible benefits in terms of progression-free survival (PFS) or quality of life.	to compare an intensified protocol of concurrent and adjuvant topotecan-based chemoradiation with radiotherapy alone in the postoperative management of glioblastoma multiforme.	<p>Therapieziel: LQ</p> <p>Primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten</p> <p>Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ und Symptome (EORTC QLQ-C30, QLQ-BN20, MMSE)</p> <p>Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, Gesamtüberleben</p>
Hildebrand 2008	The results of a previous EORTC study (EORTC 26882, Clinical-Trials.gov number, NCT00002620) (...) suggested that adjuvant dibromodulcitol (DBD) during and after radiotherapy in combination with BCNU is an effective adjuvant therapy in malignant gliomas. In this study it appeared that in particular in AA patients survival was increased after treatment with BCNU and DBD (...)	this study was amended and reopened to accrual in 1994 for AA patients only. The results of this extended cohort of AA patients as diagnosed by the local pathologist during the entire conduct of the trial are the subject of this report.	<p>Therapieziel: LV</p> <p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Endpunkte zu LQ oder Symptomen: -</p> <p>Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Kunwar 2010	<p>Local surgical treatment with Gliadelw wafers (GW) has resulted in a small but statistically significant improvement in survival. Convection-enhanced delivery (CED) is a locoregional delivery method that relies on a continuous pressure gradient to administer an infusate containing a therapeutic agent directly into the interstitial space of brain tissue over an interval of a few hours to a few days to bypass the blood-brain barrier and increase drug distribution to the target tissue. (...) Prior study (...) Postoperative catheter placement occurred 1–3 days after tumor resection using the postoperative MRI scan for stereotactic placement planning. In addition, the safety profile was consistent with a comparable population undergoing neurosurgical procedures. The maximum tolerated infusion concentration of CB was 0.5 mg/mL in a volume of 72 mL administered by CED for 96 hours at a rate of 0.750 mL/h. Efficacy evaluation suggested a strong advantage over historical control groups that did not receive GW and led to the design of this study.</p>	<p>to determine the efficacy, measured by overall survival, of CED of CB compared with GW in GBM patients at first recurrence. As this was an adjuvant to local treatment, the only other approved local treatment was selected as the comparator.</p>	<p>Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (als tertiärer Endpunkt benannt; aber k. A. zum Erhebungsinstrument, keine Ergebnisse berichtet und k. A. zu separater Publikation dieser) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP</p>
Levin 2006	<p>MMP inhibitors (MMPi) have been shown to inhibit tumor growth and dissemination in various animal cancer models, including glioma models. Preclinical studies in animal models of malignancy further demonstrated that MMPi restricted the growth and regional spread of solid tumors, inhibited metastatic spread, and blocked neovascularization. These collective findings pointed to a potential role for MMPi in the treatment of GBM and GS.</p>	<p>To investigate its place in the treatment of gliomas, MT was administered to patients with GBM or GS after first-line treatment with surgery and RT. (...) The primary objective of the study was to compare the effect of MT vs. placebo (PB) on overall survival (OS) in patients with GBM or GS who had completed conventional first-line treatment with surgery and RT.</p>	<p>Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (FACT-Br) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Malmström 2012	Alternatives to the standard 6 weeks of radiotherapy that are associated with similar or improved survival and quality of life would be beneficial. Outpatient treatment or short treatment times could also lessen demands on medical resources and reduce the risk of treatment being withheld. (...) In contrast to radiotherapy, temozolomide chemotherapy can be administered from local hospitals and can be started quickly after diagnosis.	To define an evidence-based treatment recommendation for patients aged 60 years or older with glioblastoma, the Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG) did a randomised trial to compare survival, health-related quality of life, and safety with single-agent temozolomide chemotherapy, hypofractionated radiotherapy, or standard radiotherapy.	Therapieziel: LQ, LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben ab Randomisierung Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ-30, Version 3) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Reardon 2008	novel therapeutics targeting activated regulators critical to GBM cell growth, survival, invasion, and angiogenesis. Exploiting such regulators therapeutically may provide more specific yet less toxic treatment compared with traditional cytotoxic approaches (...) cilengitide exhibits a highly favourable safety profile.	to further evaluate the efficacy and safety of cilengitide among recurrent GBM patients. Because neither a maximum-tolerated dose (MTD) nor a clear-cut dose-response relationship was determined in the prior phase I study, two cilengitide dose levels were evaluated, including an intermediate-low (500 mg) dose and an intermediate-high (2,000 mg) dose relative to the administered doses in the prior phase I study.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (FACT-Br) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, Gesamtüberleben ab Randomisierung
Sotelo 2006	(...) we conducted a preliminary, open-label trial on patients with glioblastoma multiforme by administering chloroquine in addition to surgery and to the standard courses of radiotherapy and chemotherapy; when compared with concurrent controls, survival was statistically significantly longer in chloroquine-treated patients. After that initial experience, we conducted the present double-blind, placebo-controlled study of chloroquine as adjuvant therapy for patients with glioblastoma multiforme.	n. d.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Überleben nach dem chirurgischen Eingriff Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Stupp 2012	Based on these results active chemotherapy as salvage treatment for patients with recurrent glioma is recommended, which strives to improve survival and quality of life despite inherent chemotherapy-related toxicity.	comparing NovoTTF-100A monotherapy (TTF) to best active chemotherapy according to the physician's best choice (active treatment control group). This report describes for the first time the efficacy and safety of this entirely novel treatment modality compared to widely accepted active chemotherapies for the treatment of recurrent glioblastoma patients.	Therapieziel: LQ, LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ C-30) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
	Lungenkrebs		
Atagi 2012	In view of these findings, JCOG introduced radiotherapy quality-assurance programmes in 2002.5 Although only 46 patients were enrolled in JCOG9812, median overall survival seemed to be better with combination chemotherapy (18.2 months) than with radiotherapy alone (14.1 months). Therefore, we initiated a new phase 3 trial (JCOG0301) with a design similar to JCOG9812 but that included a radiotherapy quality-assurance programme.	median overall survival seemed to be better with combination chemotherapy (18.2 months) than with radiotherapy alone (14.1 months). Therefore, we initiated a new phase 3 trial (JCOG0301) with a design similar to JCOG9812 but that included a radiotherapy quality-assurance programme.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Ciuleanu 2012	(...) Compared with placebo, the EGFR tyrosine-kinase inhibitor (TKI) erlotinib delays disease progression and increases survival after first-line chemotherapy in patients with advanced NSCLC as second-line therapy or as maintenance therapy.	a multicentre, international, open-label, phase 3 study—we aimed to assess the efficacy and tolerability of erlotinib compared with standard chemotherapy (single-drug docetaxel or emetrexed) as second-line treatment for NSCLC after rapid progression on first-line, platinum-doublet chemotherapy. We also investigated the association between EGFR protein expression (assessed by immunohistochemistry) and treatment effect.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ wurde nicht explizit als Endpunkt definiert, aber erfasst (FACT-L, Version 4) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Gridelli 2012	In first-line treatment, erlotinib added to chemotherapy did not prolong survival. However, two phase II studies suggested that first-line therapy with erlotinib might be an alternative to chemotherapy in patients with advanced NSCLC. (...)	to evaluate whether first-line erlotinib followed at progression by cisplatin plus gemcitabine was not inferior in OS compared with the reverse standard treatment sequence in patients with advanced NSCLC.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (k. A. zum Instrument in dieser Studie; die Ergebnisse werden separat publiziert) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Hoang 2012	The survival advantage of concurrent over sequential chemotherapy and radiation was also confirmed in other studies. (...) to determine if adding thalidomide to the third-generation chemotherapy doublet of paclitaxel and carboplatin and radiation would improve survival outcome (...) hypothesized that the addition of thalidomide to chemoradiotherapy and its maintenance use would not only improve local control but also reduce the risk of distant failures from micrometastases.	This randomized open-label phase III study—ECOG 3598—was conducted in the early 2000s to determine if adding thalidomide to the third-generation chemotherapy doublet of paclitaxel and carboplatin and radiation would improve survival outcome in unresectable stage IIINSCLC. We hypothesized that the addition of thalidomide to chemoradiotherapy and its maintenance use would not only improve local control but also reduce the risk of distant failures from micrometastases.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
LeCaer 2012	Targeted therapies are also a potential first-line option for elderly patients with advanced NSCLC. In an EGFR-non selected population over 70 years of age, erlotinib controlled the disease in 51% of cases, with a median survival time of 10.9 months. Erlotinib was well tolerated, and there was a significant improvement in key symptoms.	We used a CGA to select a population of vulnerable elderly patients for a multicenter, randomized phase II study of the feasibility and activity of weekly gemcitabine followed by erlotinib at disease progression (arm A), versus the reverse sequence (arm B).	Therapieziel: S Primärer Endpunkt: Zeit bis zur zweiten Progression Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ und S (Spitzer index; LCSS) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, Gesamtüberleben

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Lee 2012	(...) assessed whether vandetanib 300 mg/d confers an overall survival benefit in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who have received one or two previous chemotherapy regimens and have experienced treatment failure with an EGFR TKI	This randomized, placebo-controlled, phase III study (ZEPHYR [Zactima Efficacy Trial for NSCLC Patients With History of EGFR TKI and Chemoresistance]) assessed whether vandetanib 300 mg/d confers an overall survival benefit in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who have received one or two previous chemotherapy regimens and have experienced treatment failure with an EGFR TKI.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: Zeit bis zur Symptom-Verschlechterung (FACT-L Lung Cancer Subscale (LCS)) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Manegold 2012	bevacizumab or cetuximab to platinum-based chemotherapy has demonstrated modest improvements in overall survival (OS) in patients with NSCLC. More effective therapeutic modalities for patients with newly diagnosed NSCLC are needed. (...) triggering a cascade of immune reactions that have the potential to promote an effective antitumor immune response (...) OS was also prolonged (12.3 versus 6.8 months; P = 0.188), although the difference was not statistically significant. Based on these data (...)	Based on these data, two randomized phase III studies were initiated in chemotherapy-naïve patients with stage IIIb or IV NSCLC. (...) and the study described in this report examined PF-3512676 combined with gemcitabine and cisplatin.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Paz-Ares 2012a	Maintenance therapy is given until progressive disease or unacceptable toxic effects, with the specific goal of improving progression-free survival and overall survival with minimal side-effects. Pemetrexed combined with cisplatin was efficacious in a first-line setting for non-squamous NSCLC, and single-agent maintenance therapy with pemetrexed improved progression-free survival and overall survival after induction therapy with a non-pemetrexed platinum doublet. (...) Administration of a maintenance therapy that has been shown to be effective and well tolerated during the induction regimen combines the advantage of continuing a beneficial therapy with the improved safety of a single agent treatment.	We therefore designed the PARAMOUNT doubleblind, multicentre, phase 3, randomised placebo controlled study to see whether continuation maintenance therapy with pemetrexed versus placebo would improve progression-free survival in patients with advanced nonsquamous NSCLC whose disease had not progressed during four cycles of induction chemotherapy with pemetrexed plus cisplatin.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: PFS Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EQ-5D) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, Gesamtüberleben
Paz-Ares 2012b	Therefore, it might be reasonable to evaluate whether the addition of a targeted agent that inhibits mediators of tumor cell growth and angiogenesis to standard cytotoxic chemotherapy can prolong survival.	The phase III NSCLC Research Experience Utilizing Sorafenib (NexUS) trial evaluated the efficacy and safety of sorafenib plus gemcitabine/cisplatin in chemotherapy-naïve patients with stage IIIb or IV NSCLC.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben ab Randomisierung Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Scagliotti 2012a	The primary objective of the MONET1 (Motesanib NSCLC Efficacy and Tolerability) study was to determine whether motesanib combined with carboplatin/paclitaxel improved OS	The primary objective of the MONET1 (Motesanib NSCLC Efficacy and Tolerability) study was to determine whether motesanib combined with carboplatin/paclitaxel improved OS, compared with placebo plus carboplatin/paclitaxel, in patients with advanced nonsquamous NSCLC and in the subset of patients with adenocarcinoma histology. We also assessed whether increases in PLGF during motesanib treatment were associated with OS.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Wang 2012	During the last decade, the use of new agents in combination with the platinum agents, which are called third-generation regimens, has been proven to increase survival in patients with advanced NSCLC compared with conventional chemotherapy agents.	Herein, we conducted a bi-centric phase II trial to assess the activity and safety in weekly PC vs. PE-based ChRT for patients with unresectable IIIa/IIIb NSCLC.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Zarogoulidis 2012	In regard to patients with Small cell lung cancer (SCLC), until now, there is no clear evidence that any new chemotherapeutic or biological agent significantly improves response or survival. (...) In vitro studies with lanreotide suggest that lanreotide given alone or in combination with cisplatin could have a therapeutic potential in the treatment of somatostatin receptor positive SCLC patients. The primary objective of this II/III phase randomized clinical study was to compare the survival, feasibility and toxicity between patients that were treated with (...)	The primary objective of this II/III phase randomized clinical study was to compare the survival, feasibility and toxicity between patients that were treated with chemotherapy (CHT) alone Group A – control group), with CHT plus 30 mg lanreotide (somatuline, IPSEN) (Group B) and with CHT plus 60 mg lanreotide (somatuline autogel) (Group C); All patients were treated with paclitaxel 190 mg/m ² plus carboplatin AUC 5.5 (day1). Each cycle was repeated every 28 days for up to 6 cycles or until progression, according to clinical practice in our department. 48 h after each CHT 43/130 pts (Group B) received 30 mg lanreotide, by a single subcutaneous (s.c.) injection and 40/130 pts (Group C) received 60 mg autogel lanreotide.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
	Malignes Melanom		
Hodi 2010	No therapy is approved beyond the first-line therapy for metastatic melanoma, and 165nrolment in a clinical trial is the standard of care. No therapy has been shown in a phase 3, randomized, controlled trial to improve overall survival in patients with metastatic melanoma. (...) With no accepted standard of care, gp100 was used as an active control for our phase 3 study, which evaluated whether ipilimumab with or without gp100 improves overall survival, as compared with gp100 alone, among patients with metastatic melanoma who had undergone previous treatment.	With no accepted standard of care, gp100 was used as an active control for our phase 3 study, which evaluated whether ipilimumab with or without gp100 improves overall survival, as compared with gp100 alone, among patients with metastatic melanoma who had undergone previous treatment.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Patel 2011	A number of agents and combination therapy regimens have been compared with dacarbazine in randomised trials, but none have demonstrated a significant benefit in OS. ^{7,8} Therefore, there is an urgent need to develop therapies for the treatment of metastatic melanoma that improve survival. (...) Sequential dosing of temozolomide can deplete MGMT, potentially overcoming MGMT-mediated resistance and increasing the efficacy and perhaps the toxicity of temozolomide. (...)	Based on these findings we conducted a large, randomised, open-label, phase III study of extended schedule and escalated dose of temozolomide versus standard dose dacarbazine in patients with metastatic melanoma to determine if the extended schedule of temozolomide is a more effective treatment than standard single-agent dacarbazine.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Robert 2011	(...) treatment with a combination of dacarbazine (250 mg per square meter of body-surface area per day for 5 days every 3 weeks) and ipilimumab (3 mg per kilogram every 4 weeks for 4 doses) was associated with durable objective responses, with no new adverse events; (...) We conducted a phase 3 study to determine whether ipilimumab (at a dose of 10 mg per kilogram) plus dacarbazine, as compared with dacarbazine and placebo, improves overall survival in patients with previously untreated metastatic melanoma.	We conducted a phase 3 study to determine whether ipilimumab (at a dose of 10 mg per kilogram) plus dacarbazine, as compared with dacarbazine and placebo, improves overall survival in patients with previously untreated metastatic melanoma.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
	Pankreaskarzinom		
Colucci 2010	The majority of patients with pancreatic cancer are diagnosed in the advanced, unresectable stage, when the primary goals of treatment are survival prolongation and symptom palliation (...)	The aim of the Gruppo Italiano Pancreas (GIP) -1 study was to demonstrate a significant improvement in OS, chosen as primary end point.	Therapieziel: LV, S Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ C30; PAN26); „klinischer Nutzen“, ein Algorithmus, der Schmerz, den Funktionsstatus (KPS) und Gewichtsverlust berücksichtigt Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Cunningham 2009	The majority of patients have inoperable advanced pancreatic cancer at presentation. The use of palliative chemotherapy has been shown to improve survival and quality of life (QoL) compared with best supportive care in patients with good performance status (PS), although the survival gain was modest. (...) Thus, we adopted this dose schedule in this study, evaluating whether the addition of CAP and GEM would improve survival over GEM alone in patients with advanced pancreatic cancer.	Thus, we adopted this dose schedule in this study, evaluating whether the addition of CAP and GEM would improve survival over GEM alone in patients with advanced pancreatic cancer. During our study, two further randomized studies also evaluated GEM versus GEM plus CAP. We pooled the results of these studies with our study in a meta-analysis.	Therapieziel: LQ, LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ-C30) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Dahan 2010	(...) but none of the regimens evaluated in phase III trials has shown an increase in overall survival (OS). (...) phase II study using a combination of 5FU plus cisplatin with a bimonthly LV5FU2-cisplatin schedule (LV5FU2-CDDP) was better tolerated with a promising OS (9 months). As a result, we compared this regimen with gemcitabine alone as first-line treatment.	As a result, we compared this regimen (LV5FU2-cisplatin) with gemcitabine alone as first-line treatment. In addition we wanted to explore the role of a second line of treatment for this cancer. This paper reports the final results of this FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) phase III trial comparing two successive lines of chemotherapy.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ-C30) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Kindler 2011	A randomised phase 2 study of 103 patients with locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma showed an improvement in median overall survival (6.9 vs 5.6 months; hazard ratio [HR] 0.71, 95% CI 0.44–1.13) and a greater 1-year survival (37% vs 24%) for axitinib plus gemcitabine versus gemcitabine alone. Although not significant, the apparent increase in survival in the combination group provided the rationale for a larger phase 3 study of this regimen.	We aimed to assess overall survival in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine plus axitinib versus gemcitabine plus placebo.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: gesundheitsbezogene LQ (EORTC QLQ-C30, QLQ-PAN26) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Loehrer 2011	This intergroup trial was subsequently initiated to determine whether radiation improves survival or provides additional benefit (ie, response rate, quality of life [QOL]) compared with gemcitabine alone in patients with locally advanced pancreatic cancer.	This intergroup trial was subsequently initiated to determine whether radiation improves survival or provides additional benefit (ie, response rate, quality of life [QOL]) compared with gemcitabine alone in patients with locally advanced pancreatic cancer.	Therapieziel: LQ, LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: gesundheitsbezogene LQ (FACT-Hep) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Neoptolemos 2010	There is a clear need to improve long-term survival in these patients. While the added survival benefit of adjuvant chemoradiotherapy with or without maintenance chemotherapy remains unclear, a more certain survival benefit has been demonstrated from adjuvant chemotherapy (...) Initially this was a 3-group study that included an observation group based on the survival uncertainty of adjuvant chemotherapy; however, the observation group was removed from the design following the definitive results of ESPAC-1. The European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-3 trial was designed to compare the survival benefit (...)	The European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-3 trial was designed to compare the survival benefit of adjuvant fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine, which during the conduct of the ESPAC-1 trial had become established as the standard care for advanced pancreatic cancer. Initially this was a 3-group study that included an observation group based on the survival uncertainty of adjuvant chemotherapy ⁶ ; however, the observation group was removed from the design following the definitive results of ESPAC-1.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: LQ (EORTC QLQ-C30, Version 3; ESPAC-32) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Philip 2010	Conventional systemic therapies have had a marginal impact on patient outcome; therefore, studies of newer regimens are needed to improve the survival of patients with this disease. (...) On the basis of the preclinical data, a pilot phase II trial of cetuximab plus gemcitabine was launched in patients with advanced pancreas cancer that suggested an improvement in disease control and survival over historical controls.	The primary objective of the study was to compare the overall survival in patients with advanced unresectable or metastatic pancreas cancer treated with either gemcitabine plus cetuximab or gemcitabine alone.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Poplin 2009	(...) Gemcitabine (GEM) is the currently accepted standard treatment as no chemotherapy combination has demonstrated statistical improvement in survival, when compared to GEM alone. However, two recent trials did suggest benefit. (...) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 6201 was developed to compare standard GEM, GEM FDR, and GEMOX. Different than the prior two studies, the primary end point was overall survival.	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 6201 was developed to compare standard GEM, GEM FDR, and GEMOX. Different than the prior two studies, the primary end point was overall survival.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: patientenberichtete hepatobiliäre Symptome (FACT-Hep Symptominderung [Schmerz, Fatigue, Übelkeit, Gewichtsverlust, Gelbsucht]) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Regine 2008	Despite potentially curative resection for pancreatic adenocarcinoma, patterns of failure analyses demonstrate a 50% to 85% component of local relapse associated with liver and intra-abdominal failure and a 5-year survival of less than 20%. The frequency and pattern of failure make the combination of adjuvant postoperative chemotherapy and radiation an important consideration. (...) The activity of gemcitabine in advanced pancreatic cancer led to the evaluation of gemcitabine in combination with chemoradiation with fluorouracil in an attempt to improve survival for patients with resected pancreatic adenocarcinoma.	The activity of gemcitabine in advanced pancreatic cancer led to the evaluation of gemcitabine in combination with chemoradiation with fluorouracil in an attempt to improve survival for patients with resected pancreatic adenocarcinoma. This study represents the first US cooperative group adjuvant pancreatic phase3 trial in 3 decades.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Spano 2008	Consequently, in view of the poor prognosis with currently available treatments, there is a need for new therapies in combination with gemcitabine to prolong survival in patients with advanced pancreatic cancer. (...) Axitinib showed clinical activity in single-agent phase II studies in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell carcinoma, advanced non-small cell lung cancer, and advanced refractory thyroid cancer, with an acceptable safety profile that was typical of VEGF inhibition. (...) aim was to assess the effect of the combination of gemcitabine and axitinib compared with that of gemcitabine alone on overall survival in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer	The aim of this randomised, open-label, multicentre, phase II study was to assess the effect of the combination of gemcitabine and axitinib compared with that of gemcitabine alone on overall survival in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: gesundheitsbezogene LQ (EORTC QLQ-C30; PAN-26) Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Van Cutsem 2009	Bevacizumab combinations have shown promising results in phase II trials in patients with advanced pancreatic cancer, with response rates of 11% to 24%, median OS of 8.1 to 9.8 months, (...) To date, however, these observations have not been confirmed in phase III trials. The primary objective of the present randomized, placebo-controlled, phase III trial was to show improved OS (...)	The primary objective of the present randomized, placebo-controlled, phase III trial was to show improved OS in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas following treatment with bevacizumab plus gemcitabine-erlotinib compared with placebo plus gemcitabine-erlotinib.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP
Yoo 2009	(...) Recently, a German group has reported that the 5FU/folinic acid (FA) plus oxaliplatin (OFF) regimen could prolong survival and improve the quality of life of advanced pancreatic cancer patients after gemcitabine failure compared with best supportive care alone with or without 5FU/FA (FF).	On the basis of these results, we conducted a randomised phase II study of the modified FOLFIRI.3 (mFOLFIRI.3) and modified FOLFOX (mFOLFOX) regimens as second-line treatments in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer. The aim of this study was to select a better regimen, which should be investigated in future studies.	Therapieziel: LQ, LV Primärer Endpunkt: Überlebensrate nach 6 Monaten Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, s. primärer EP

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Extraktionen zu den identifizierten Therapiezielen, Fragestellungen der Studien (Studienziele) und Studienendpunkten aus Publikationen, in denen in der Einleitung ein übergeordnetes, patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde (Fortsetzung)

Yoshitomi 2008	With this background, we planned a similarly randomized trial to evaluate the survival benefit of gemcitabine adjuvant therapy in combination with another reagent. For this purpose, we used tegafur/uracil (UFT). (...) It has also been shown that a combination of capecitabine, another prodrug of 5-FU, and gemcitabine increased the survival rate of patients with unresectable pancreatic cancer with good performance status compared with those produced by gemcitabine treatment alone.	With this background, we planned a similarly randomized trial to evaluate the survival benefit of gemcitabine adjuvant therapy in combination with another reagent. For this purpose, we used tegafur/uracil (UFT). (...) In 2002, we initiated a multicenter randomized controlled phase II trial to estimate the possible efficacy of a UFT combination with gemcitabine, compared with gemcitabine alone, for adjuvant chemotherapy in patients with resected pancreatic cancer.	Therapieziel: LV Primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben nach 1 Jahr ab Zeitpunkt der Operation Endpunkte zu LQ oder Symptomen: - Endpunkte zum Gesamtüberleben: ja, Gesamtüberleben
<p>EP: Endpunkt; LQ: Lebensqualität; LV: Lebensverlängerung; OS: Overall Survival; S: Symptomkontrolle ESPAC: European Study Group for Pancreatic Cancer; EQ-5D: EuroQol-5 Dimension; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy (Br: Brain Cancer; Hep: Hepatobiliary cancer; L: Lung Cancer); KPS: Karnofsky Performance Status Scale; LCSS: Lung Cancer Symptom Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; QLQ: Quality of Life Questionnaire (BN20: Brain 20; C30: Cancer 30; PAN26: Pancreatic Cancer 26)</p>			

Anhang F – Extraktionen zur Beschreibung von Therapiezielen und Fragestellung der Studie (Studienziele) aus Publikationen, in denen kein patientenrelevantes übergeordnetes Therapieziel benannt wurde

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2

Studie	Extraktionen zum Therapieziel	Extraktionen zur Fragestellung der Studie (Studienziel)	Kategorie
	Glioblastom (inklusive AA)		
Bogdahn 2011	Trabedersen (AP 12009) is a synthetic antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotide complementary to the mRNA of the human TGF- β 2 gene, developed as a novel, targeted treatment for patients with high-grade glioma. The safety and efficacy of trabedersen has been established through various pharmacokinetic and toxicology studies, both in vitro and in vivo. ¹¹ In 3 phase I/II dose escalation studies, adult patients with recurrent or refractory AA or GBM and evidence of tumor progression were treated with trabedersen	The current randomized and controlled phase IIb study evaluated the efficacy and safety of 2 doses (10 and 80 mM) of trabedersen in comparison with standard chemotherapy in patients with recurrent high-grade glioma of either AA or GBM.	Therapieziel unklar
Clarke 2009	Metronomic or continuous daily dosing with chemotherapy has a direct toxic effect on endothelial cells in tumor vasculature and is postulated to have combined antitumor and antiangiogenic effects. Furthermore, continuous exposure to low-dose temozolomide results in more continuous inhibition of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and may improve the efficacy of temozolomide, particularly in patients with unmethylatedMGMT.(...) Dose-dense chemotherapy is based on the Norton-Simon model of cell proliferation. This model states that a dose of chemotherapy will have a fixed cell kill rate regardless of tumor size; therefore, decreasing the time interval between doses (increasing dose density) will improve overall efficacy by minimizing the opportunity for tumor cell regrowth between cycles.	We hypothesized that either the dose-dense or metronomic dosing regimen of adjuvant temozolomide could have increased efficacy relative to standard dosing. Therefore, we designed a randomized phase II trial to evaluate these regimens compared with historical controls and, if appropriate, to recommend one arm for a phase III trial. (...) trial was not powered to compare arms, but rather to compare each arm with a historical control)	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Dresemann 2010	Because PDGFR, c-KIT, and EGFR overexpression is seen in GBM and HU can increase permeability of the blood-brain barrier, combining the drugs was considered a treatment option worth investigating. Results of a pilot study of 30 patients with recurrent GBM demonstrated that a combination of HU and imatinib is efficacious and well tolerated for the treatment of recurrent GBM. (...) The primary objective was to evaluate whether a combination of imatinib and HU was superior to HU alone in prolonging PFS.	The primary objective was to evaluate whether a combination of imatinib and HU was superior to HU alone in prolonging PFS. Secondary objectives included PFS at 12 months, overall response, duration of response, safety, and OS.	anderes Therapieziel
Friedman 2009	Bevacizumab (BV; Avastin; Genentech, South San Francisco, CA) is a humanized monoclonal antibody that inhibits VEGF and is the first antiangiogenic therapy to be approved for use in patients with cancer. In combination with chemotherapy or biologics, BV was associated with prolonged OS in phase III trials of metastatic colorectal16 and non-small cell lung cancers and with prolonged PFS in metastatic breast and renal cancers compared with placebo or chemotherapy alone. In a single-institute, phase II trial of patients with recurrent glioblastoma, BV in combination with CPT-11 demonstrated 46% 6-month PFS and 57% OR rates.	(...) We sought to confirm these findings in a phase II, multicenter, randomized, noncomparative trial that evaluated safety and efficacy of BV alone and in combination with CPT-11 in patients with glioblastoma who were experiencing first or second relapse after they experienced failure with TMZ.	Therapieziel unklar
Gilbert 2012	inhibits the endothelial cell integrin interaction with ligands, thereby permitting tumor-associated endothelial apoptosis. Second, in tumor cells expressing avb3, inhibition of integrin interaction with the extracellular matrix may promote tumor cell apoptosis, a phenomenon seen most potently at the leading edge of the tumor	to assess efficacy and tumor delivery of cilengitide in patients with recurrent GBM.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Gilbert 2010	Clinical trials of cilengitide demonstrate that the agent is well tolerated (...) Preliminary phase II studies suggest that the higher dose schedule in recurrent malignant gliomas may be associated with greater anti-tumor activity; nevertheless, this activity is modest at best. The pre-clinical studies suggest that cilengitide may have at least two mechanisms of action. First, cilengitide inhibits the endothelial cell integrin interaction with ligands, thereby permitting tumor-associated endothelial apoptosis. Second, in tumor cells expressing avb3, inhibition of integrin interaction with the extracellular matrix may promote tumor cell apoptosis, a phenomenon seen most potently at the leading edge of the tumor.	Phase II: to evaluate the potential benefit of combining a dose-dense adjuvant temozolomide regimen (7/14-day schedule following chemoradiation) with cytostatic agents including thalidomide, isotretinoin, and/or celecoxib. Phase I: the safety of the triplet and quadruplet combinations had to be determined in a phase I study before the full phase II protocol could be initiated. The ultimate goal of this study is to develop new treatment regimens that build on the established efficacy of chemoradiation with XRT plus temozolomide for patients with newly diagnosed glioblastoma.	Therapieziel unklar
Henriksson 2006	These findings prove that estramustine can reach the glioma cells via passage through the blood brain barrier. A specific binding protein in glioma cells (estramustine binding protein – EMBP) has been suggested to be of importance for this uptake and accumulation of estramustine. Therefore, we have found it of importance to evaluate if these effects of estramustine can be translated into a clinical benefit for the patients.	to investigate the effects of estramustine (Estracyt) combined with radiotherapy in the treatment of patients with high-grade astrocytoma.	Therapieziel unklar
Keime-Guibert 2007	-	Since the optimal management of malignant glioma in patients who are in their eighth or ninth decade of life has not been determined, we evaluated the efficacy of radiotherapy in this population.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Kim 2010	to increase its anticancer effect	To confirm the benefit of the neoadjuvant ACNU-CDDP chemotherapy and to evaluate the additive effect of temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma, we performed this prospective randomized controlled multicenter phase III trial	Therapieziel unklar
Reardon 2011	hypothesis that bevacizumab combined with metronomic temozolomide or etoposide, two agents with modest therapeutic benefit when administered using metronomic dosing schedules among recurrent malignant glioma patients, may be able to rescue recurrent GBM patients who have progressed on prior bevacizumab therapy.	primary objective was to define the activity of metronomic chemotherapy with either oral etoposide or temozolomide, combined with bevacizumab among adults with recurrent GBM who have progressed on prior bevacizumab therapy. In addition, we evaluated the safety of this regimen in this patient population	Therapieziel unklar
Stummer 2006	Thus, in addition to the survival benefit associated with maximum cytoreductive surgery, such surgery seems essential for the efficacy of modern adjuvant treatment. 5-aminolevulinic acid is a natural biochemical precursor of haemoglobin that elicits synthesis and accumulation of fluorescent porphyrins in various epithelia and cancerous tissue; it also results in accumulation of porphyrins within malignant glioma tissue. Porphyrin fluorescence can be visualised by use of a modified neurosurgical microscope, and has been investigated for identification of residual malignant glioma intra-operatively, with the aim of improving surgery.	We aimed to do a randomised controlled trial to assess the use of porphyrin fluorescence in malignant glioma after administration of 5-aminolevulinic acid for improving resection as defined by postoperative MRI, and to analyse the effect of resection on progression free survival, neurological morbidity, and type and frequency of treatment after progression.	anderes Therapieziel

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

van den Bent 2009	Erlotinib is a EGFR–tyrosine kinase inhibitor (TKI), which binds the phosphorylation site of the receptor and prohibit autoactivation of the wildtype EGFR as well as the truncated EGFRvIII mutant. EGFR-TKIs have shown clinical activity in lung carcinoma (...) In a phase I study of erlotinib with or without TMZ, in which 57 assessable patients experienced eight responses, six of the responding patients had only received erlotinib. In that study, six patients were free from progression at 6 months. Another study showed greater than 20% 6-month progression-free survival (PFS) in recurrentGBMafter erlotinib treatment. Another study noted erlotinib activity in particular in GBM with combined presence of the EGFRvIII mutant and PTEN expression.	Because of these initial results, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group investigated the activity of erlotinib in recurrent GBM in a randomized, controlled, phase II study.	Therapieziel unklar
Wick 2012	Increasing age is associated with decreasing benefit from chemotherapy and an increasing risk of cognitive side effects from cranial irradiation. Moreover, the tolerability of combined radiotherapy and temozolomide seems to be reduced in the elderly. Temozolomide chemotherapy alone has shown promising results in elderly patients with glioblastoma. We have previously reported encouraging progression-free survival at 6 months in patients with recurrent glioblastoma.	to assess whether dose-dense temozolomide alone is inferior to radiotherapy alone in the management of newly diagnosed glioblastoma or anaplastic astrocytoma in elderly patients, and to investigate the role of MGMT promoter methylation	Therapieziel unklar
Wick 2010	Salvage chemotherapies infrequently result in radiographic and/or clinical improvement and have a limited impact on overall survival (OS). (...) In a phase II study of enzastaurin in heavily pretreated patients with recurrent glioblastoma, an interim analysis showed an objective radiographic response rate of approximately 20%. On the basis of these encouraging interim data, a randomized phase III study was initiated to compare the efficacy of enzastaurin versus lomustine in recurrent glioblastoma (..) The primary objective was to compare progression-free survival (PFS).	a randomized phase III study was initiated to compare the efficacy of enzastaurin versus lomustine in recurrent glioblastoma.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Wick 2009	efficacy and safety of radiotherapy versus chemotherapy with either PCV or temozolomide (TMZ) as initial therapy in patients with newly diagnosed, supratentorial anaplastic gliomas (WHO grade 3) and examined the clinical relevance of 1p/19q codeletion, O6-methylguanine DNAmethyltransferase (MGMT) promoter methylation, and IDH1 mutations in codon 132 in these tumors.	The NOA-04 trial compared the efficacy and safety of radiotherapy versus chemotherapy with either PCV or temozolomide (TMZ) as initial therapy in patients with newly diagnosed, supratentorial anaplastic gliomas (WHO grade 3) and examined the clinical relevance of 1p/19q codeletion, O6-methylguanine DNAmethyltransferase (MGMT) promoter methylation, and IDH1 mutations in codon 132 in these tumors.	Therapieziel unklar
	Lungenkrebs		
Ahn 2012	G (...) showed an improvement in progression-free survival (PFS), but not in overall survival (OS) (...) OS, the primary endpoint, was unaffected. In a preplanned subset analysis, patients with adenocarcinoma histology had improved OS. (...) data suggest that sequential use of G or P after induction chemotherapy may be beneficial to East Asian patients with advanced NSCLC, particularly in the subsets of never-smokers, nonsquamous NSCLC, regardless of EGFR mutation status	we explored the effects of treatment with first-line PC doublet chemotherapy followed either by G or P maintenance therapy in a highly selected, clinically-enriched subset of chemo-naïve patients with advanced NSCLC who did not progress after first-line PC chemotherapy. The primary objective compared PFS between the treatment arms using a selection design. The secondary objectives compared Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) response rate, duration of response for responding patients, OS, and toxicity between treatment arms.	anderes Therapieziel

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Jänne 2012	One potential reason for this clinical observation is a combined benefit of chemotherapy and erlotinib in the subset of patients likely to benefit from erlotinib therapy. Alternatively, the outcome differences may have been solely the result of increased efficacy of erlotinib in never smokers and/or in patients with EGFR-mutant advanced NSCLC	We thus developed a randomized phase II trial to investigate the efficacy of erlotinib alone and in combination with chemotherapy in patients selected based on clinical characteristics associated with known erlotinib benefit. Methods: This trial was not designed to have adequate power to compare the efficacy of the two arms.	Therapieziel unklar
Kim 2012	„efficacy“	In this randomized, single-center, non-comparative phase II trial, the efficacy and safety of gefitinib and erlotinib was evaluated as the second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	Therapieziel unklar
Miller 2012		n. d.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Niho 2012	<p>Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that specifically targets vascular endothelial growth factor, inhibiting angiogenesis, thereby impeding tumor growth and survival. In trials that recruited mainly Western populations, bevacizumab given with first-line chemotherapy and continued as monotherapy until disease progression has been shown to be effective in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). A phase III trial (E4599) performed in patients with non-squamous NSCLC, (...) addition of bevacizumab (15 mg/kg) to first-line carboplatin-paclitaxel (CP) significantly prolonged overall survival (OS; hazard ratio [HR] 0.79; $p = 0.003$). That pivotal trial was of particular clinical significance given that bevacizumab extended median OS beyond the historic 8-month benchmark achieved with conventional platinum-based chemotherapy. In a second phase III trial (AVAiL), which was conducted principally in European patients with non-squamous NSCLC, addition of bevacizumab (7.5 or 15 mg/kg) to another commonly-used firstline chemotherapy regimen (cisplatin-gemcitabine) significantly improved progression-free survival (PFS [HR] 0.75; $p = 0.003$). While bevacizumab has been robustly evaluated in Western populations, its efficacy and tolerability have not been investigated in Japanese patients with NSCLC. It is important that targeted agents that are established in Western patients are also studied in Japanese patients, as ethnic differences may influence response to treatment and safety profiles.</p>	<p>The study was conducted in two steps. Step 1 was performed to evaluate the tolerability of bevacizumab-CP in Japanese patients. (...) In step 2, eligible patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive bevacizumab-CP or CP alone with no placebo for bevacizumab.</p>	anderes Therapieziel
Pesce 2012	<p>Preliminary reports suggest activity of TMZ in metastatic NSCLC, and the combination with radiotherapy was tested in patients with BM. GFT, a tyrosine kinase inhibitor against the epidermal growth factor receptor (EGFR) has demonstrated activity in EGFR-mutated NSCLC. Synergy of EGFR-inhibition and radiotherapy has also been shown and responses of BM in various solid adult tumours including NSCLC have been reported.</p>	<p>Our trial aimed at evaluating the addition of a chemotherapeutic or targeted agent with single agent activity to standard hypofractionated radiotherapy; and to evaluate the benefits and limitations of standard WBRT in the management of BM from NSCLC.</p>	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Ramalingam 2011	<p>Taken together combined inhibition of EGFR and IGF-1R is a rational approach to overcome resistance and enhance the efficacy of EGFR inhibitors in patients with NSCLC.</p> <p>R1507 is a fully human immunoglobulin G1-type monoclonal antibody against IGF-1R. It binds to the extracellular domain of IGF-1R with high selectivity and inhibits receptor activation and function. It has demonstrated anticancer activity against a variety of cancers including NSCLC in preclinical models.</p>	The study was designed to compare the efficacy of erlotinib in combination with placebo or one of two schedules of R1507 (weekly or every 3 weeks).	Therapieziel unklar
Rosell 2011	<p>Four prospective randomised clinical trials, all of which were undertaken in Asian patients, showed that gefitinib and erlotinib as initial treatment for EGFRmutant NSCLC improved outcomes compared with chemotherapy. (...) progression free survival (...) Chinese patients with NSCLC and EGFR mutations, showed an HR for PFS of 0.16 (95% CI 0.10–0.26) in favour of erlotinib (median 13.1 months for erlotinib vs 4.6 months for standard chemotherapy). (...) We screened 2105 Spanish patients with advanced NSCLC and identified EGFR mutations in 350 (17%) patients. 13 Median PFS in 217 patients treated with erlotinib was 14 months.</p>	On the basis of these results, we undertook the European Tarceva versus Chemotherapy (EURTAC) study, in which we aimed to compare erlotinib with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced NSCLC. Our trial is the first randomised trial targeting a non-Asian population of patients whose tumours have EGFR mutations.	Therapieziel unklar
Scagliotti 2012b	<p>Nonclinical evidence from NSCLC xenograft models suggests that sunitinib increases the antitumor activity of erlotinib,(...)</p>	Thus, the potential therapeutic role of combined inhibition of EGFR, VEGFR, and PDGFR was assessed in a randomized, double-blind, multicenter phase III trial evaluating the efficacy and safety of sunitinib plus erlotinib in patients with advanced pretreated NSCLC.	Therapieziel unklar
Socinski 2012	<p>In particular, in a dose-finding study in patients with advanced NSCLC, weekly 100 mg/m² nab-paclitaxel plus every-3-weeks carboplatin at area under the curve (AUC) 6 produced the most optimal safety and efficacy profile among the various weekly and every-3-weeks regimens, with 48% ORR and median survival more than 11 months, and was selected for this trial.</p>	On the basis of the promising results of the dose-finding study, this phase III trial compared the efficacy and safety of weekly nabpaclitaxel plus carboplatin every 3 weeks with sb-paclitaxel plus carboplatin every 3 weeks in advanced NSCLC.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Soria 2011	Dulanermin (recombinant human Apo2L/TRAIL) is a PAR4 and DR5 with antitumor activity in preclinical models. Expression of the peptidyl O-glycosyltransferase GalNT14 has been suggested as a potential biomarker of dulanermin activity in NSCLC. In the first-in-human study, dulanermin monotherapy had acceptable toxicity and was associated with partial response and stable disease in 3% and 53% of patients, respectively (...)	The objectives of this study were to evaluate the efficacy and safety of dulanermin combined with standard-of-care therapy in previously untreated advanced squamous or nonsquamous NSCLC. Patients with squamous histology and/or CNS metastases (bevacizumab ineligible 2) received PC with or without dulanermin, whereas patients with nonsquamous histology received PCB with or without dulanermin. Tumor GalNT14 expression was evaluated by immunohistochemistry as a predictive biomarker of dulanermin activity. Potential pharmacodynamic biomarkers were also assessed.	Therapieziel unklar
Witta 2012	Preclinical data indicate that entinostat can delay as well as reverse resistance to EGFR-TKI therapy in NSCLC by inhibiting epigenetic modifications leading to drug tolerance as well as reverting the cancer cell phenotype from a resistant mesenchymal to a sensitive epithelial one.	Based on these findings, a randomized, placebo-controlled, phase II study of erlotinib with and without entinostat in patients with advanced stage NSCLC whose disease progressed on prior treatment was carried out. Exploratory analysis was planned to evaluate the relationship between levels of E-cadherin expression in patients' diagnostic samples with clinical outcome and investigational treatment.	Therapieziel unklar
Zhang 2012	We postulated that maintenance therapy with gefitinib would improve progression-free survival compared with placebo for patients with advanced NSCLC who had achieved disease control after first-line platinum-based doublet chemotherapy.	We aimed to establish the efficacy and tolerability of maintenance gefitinib in patients from east Asia with advanced NSCLC. Subgroup analyses in patients tested for EGFR mutations were also done.	anderes Therapieziel

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

	Malignes Melanom		
Atkins 2012	Tumor response was seen in 19 (48%) of 40 patients, including 20% complete responses, with a median response duration of 7 months. These encouraging results prompted the United States Intergroup to conduct a randomized phase III trial comparing this regimen with CVD chemotherapy alone.	The purpose of this study was to determine whether CVD IL-2/IFN- α was superior to CVD alone with respect to overall survival, progression-free survival, response rate, and response duration	Therapieziel unklar
Bedikian 2010	Preclinical studies of DHA-paclitaxel (DHA-P) in immune-deficient nude mice and in other animals have demonstrated that it has increased activity relative to paclitaxel, indicating its potential for a superior therapeutic ratio	The purpose of this phase 3 study was to compare the efficacy and toxicity profiles of DHA-P with those of dacarbazine.	Therapieziel unklar
Camacho 2009	Given the limited benefit of chemotherapy, novel therapeutic strategies are needed. (...) Tremelimumab was generally tolerable, with a maximum dose per protocol specification of 10 mg/kg; dose-limiting toxicities (DLT) observed in the 15-mg/kg cohort were not life-threatening and did not require maximum available medical treatment. Given the clinically meaningful antitumor activity at this dose (two of six patients had objective responses), it was decided that 15 mg/kg could be explored further.	This multidose, phase I/II trial was designed to investigate antitumor activity of multiple doses of tremelimumab and to select a dosing regimen for further clinical development.	Therapieziel unklar
Celis 2007	(...) occasional patients continue to demonstrate remarkable clinical responses to T-cell-directed immunotherapeutic/immunomodulatory interventions (eg, interleukin 2 [IL-2] and anti-CTLA4). Although they are nonspecific, these observations suggest that tumor-associated immune suppression in humans potentially may be overcome and may result in clinical benefit. (...) We hypothesized that the unique properties of the peptide, which allowed binding to both HLA class I and HLA class II, would yield greater immunization efficacy (helper T-cell support) and, thus, clinical benefit, and that the addition of GM-CSF would enhance further the immunization efficacy of the peptide vaccine.	The objective of the study was to examine the immunization efficacy of the MPS160 vaccine in ISA-51 with 3 different doses of GM-CSF (0 lg, 75 lg, and 100 lg).	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Chapman 2011	Although higher response rates can be achieved with combination chemotherapy, these combinations have not resulted in improved rates of overall survival. (...) A phase 2 trial involving patients who had received previous treatment for melanoma with the BRAF V600E mutation showed a confirmed response rate of 53%, with a median duration of response of 6.7 months.	We conducted a randomized phase 3 trial to determine whether vemurafenib would prolong the rate of overall or progression-free survival, as compared with dacarbazine.	anderes Therapieziel
Chiarion-Sileni 2011	to verify whether the CTI combination significantly reduces or delays the incidence of CNS metastases	This phase III study was designed to verify whether the CTI combination significantly reduces or delays the incidence of CNS metastases compared with the CDI combination in metastatic, chemotherapy-naive, melanoma patients.	anderes Therapieziel
Eisen 2010	One new compound under investigation for the treatment of metastatic malignant melanoma is lenalidomide (Revlimid, Celgene Corporation, Summit, NJ). Lenalidomide is an oral drug that has shown antitumor activity against metastatic malignant melanoma in an animal model. 16 Phase 1 studies have demonstrated the safety and tolerability of lenalidomide and have suggested its potential for clinical activity in the treatment of metastatic malignant melanoma. A phase 2/3 trial (MEL-001) comparing the efficacy and safety of 2 daily doses of lenalidomide (5 mg vs 25 mg) in the treatment of stage IV metastatic malignant melanoma showed no significant differences between the doses on response rates or progression-free survival (submitted for publication).	Here, we report the results from the phase 2/3 trial MEL-002. The objective of MEL-002 was to compare the efficacy and safety of placebo with 25 mg of lenalidomide, in the treatment of refractory stage IV metastatic malignant melanoma in patients whose disease had progressed after treatment with dacarbazine, IL-2, IFN-a, and/or IFN-b).	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Flaherty 2012	Trametinib (GSK1120212, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals) is an orally available, small molecule, selective inhibitor of MEK1 and MEK2. ¹² At doses that appeared to be nontoxic, trametinib inhibited the growth of human melanoma tumors with the V600E BRAF mutation that were transplanted into mice. In phase 1 and 2 trials, trametinib showed evidence of tumor regression and disease stabilization in patients who had melanoma with a V600E or V600K BRAF mutation.	We initiated a randomized, controlled, openlabel, phase 3 trial of trametinib when ipilimumab and vemurafenib were still investigational agents. However, the availability of these drugs in clinical trials raised concern that post-protocol therapy with either or both agents might confound a primary end point of overall survival in our study. Therefore, we chose progression-free survival as the primary end point, with the opportunity for patients with disease progression while receiving chemotherapy to cross over to receive trametinib.	anderes Therapieziel
Glaspy 2009	Lenalidomide has shown antitumor activity against metastatic malignant melanoma in an animal model.	The objective of MEL-001 was to compare the efficacy and safety of lenalidomide 5 mg with 25 mg in the treatment of patients with stage IV melanoma, whose disease had progressed after treatment with dacarbazine, temozolomide, IL-2, or interferon (IFN)-a.	Therapieziel unklar
Hauschild 2012	Dabrafenib is a reversible, ATP-competitive inhibitor that selectively inhibits BRAFV600E kinase with a concentration required for 50% inhibition of the kinase activity (IC50) five times lower than the IC50 for wild-type BRAF or CRAF. Preclinical data show that dabrafenib inhibits the MAPK pathway in BRAFV600E-mutated melanoma cells leading to decreased proliferation and regression in xenograft mouse models. In a phase 2 trial, dabrafenib showed a confirmed response rate (complete response+partial response) of 59 %.	To assess whether dabrafenib was better than standard dacarbazine chemotherapy, we did a phase 3, multi centre, randomised trial in previously untreated melanoma patients whose tumours harboured a BRAFV600E mutation.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Hauschild 2009	multikinase inhibitor that prevents tumor cell proliferation and angiogenesis (...) sorafenib was found to inhibit the growth of tumors (...) In phase III trials in other tumor types, sorafenib monotherapy significantly increased PFS in patients with advanced renal cell carcinoma and overall survival (OS) in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	These encouraging results led to the design of two large randomized phase III trials to test the activity of sorafenib in this combination. Herein, we report the results of the phase III trial with sorafenib plus CP administered as second-line therapy for patients with advanced melanoma who had progressed on chemotherapy with a dacarbazine or temozolomide-containing regimen.	anderes Therapieziel
Hersey 2010	Etaracizumab (Abeigrin or MEDI-522; MedImmune, Gaithersburg, Md) is an IgG1 humanized monoclonal antibody engineered from the murine monoclonal LM609, an antibody directed against a conformational epitope of alpha v beta 3 (avb3) integrin that is present on the surface of certain types of invasive tumor cells, angiogenic endothelial cells, and mature osteoclasts. (...) Preclinical data suggest that a minimum continuous trough concentration of 10-30 lg/mL of etaracizumab induces in vitro and in vivo antitumor activity, including inhibition of angiogenesis, direct inhibition of melanoma tumor growth (ie, delay in tumor progression), and antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity of melanoma cells independent of antiangiogenic activity. (...) Previous phase 1 studies demonstrated that the safety profile of weekly etaracizumab at 8 mg/kg doses was acceptable, and pharmacokinetics resulted in trough concentrations shown in preclinical studies to be associated with biologic activity	The present phase 2 uncontrolled multicenter study was designed to evaluate the efficacy and safety profile of etaracizumab (8 mg/kg) alone or in combination with dacarbazine, and to assess whether 1 of the 2 regimens would merit further study.	Therapieziel unklar
Kim 2012	Bevacizumab is a monoclonal antibody that selectively binds to VEGF and blocks receptor binding. (...) Carboplatin plus paclitaxel was chosen as the cytotoxic regimen because of its well-characterized safety profile, preclinical data suggesting strong efficacy in combination with VEGF inhibition, convenience of dosing, and promising clinical activity in patients with metastatic melanoma.	We conducted a randomized phase II study in patients with previously untreated metastatic melanoma to characterize the efficacy and safety of bevacizumab when combined with carboplatin plus paclitaxel.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Maio 2010	no regimen to date has improved overall survival (OS) versus standard care. Furthermore, chemoimmunotherapy is generally associated with considerable toxicity compared with chemotherapy alone. Therefore, there is strong rationale for assessing novel and possibly less toxic immunotherapeutic approaches in patients with metastatic melanoma. Thymosin 1 (Tα1; Zadaxin; SciClone Pharmaceuticals International, San Mateo, CA) is an immunomodulatory polypeptide that could potentially improve efficacy of treatment regimens for metastatic melanoma without impacting toxicity.	Here we report results from a large, multicenter, open randomized study to investigate the efficacy of Tα1 administered in combination with DTIC or with DTIC plus IFN- versus DTIC plus IFN- in patients with metastatic melanoma.	Therapieziel unklar
McDermott 2008	Sorafenib is an inhibitor of Raf kinase in vitro and in vivo, with significant dose-dependent antitumor activity in human tumor xenografts. While sorafenib has limited single-agent activity in advanced melanoma, the combination of sorafenib and dacarbazine resulted in manageable toxicity and encouraging antitumor activity in phase I and open-label phase II studies.	To further evaluate the safety and efficacy of adding sorafenib to dacarbazine in patients with advanced melanoma, we conducted a randomized phase II, doubleblind, placebo-controlled trial.	Therapieziel unklar
O'Day 2011	Intetumumab (formerly named CNTO 95) is a fully human monoclonal antibody that recognises all members of the av integrin family and has anti-angiogenic and antitumour properties. (...) In phase I studies, intetumumab was well tolerated at doses ranging from 3 to 10 mg kg ⁻¹ Clinical activity in phase I included a partial response (PR) in a patient with angiosarcoma, a tumour of malignant endothelial cells.	Here, we report findings from a multicentre, randomised, phase II study designed to assess the efficacy and safety of intetumumab, alone and in combination with dacarbazine, as compared with dacarbazine monotherapy in patients with stage IV melanoma.	Therapieziel unklar
O'Day 2009	Elesclomol is a novel, injectable, small-molecule compound that has demonstrated synergy with paclitaxel in preclinical models. (...) A phase I clinical trial of elesclomol coadministered with paclitaxel once every 3 weeks to patients with refractory solid tumors showed the combination to be well tolerated and suggested biologic activity. A phase I trial of the combination in 31 patients with stage IV metastatic melanoma to explore weekly coadministration of elesclomol and paclitaxel with 1 week of rest yielded a recommended dose of elesclomol 213mg/m ² and paclitaxel 80mg/m ² . The phase I, weekly trial demonstrated acceptable toxicity and resulted in a disease nonprogression rate of greater than 50 % after 8 weeks of treatment.	We conducted this double-blinded, randomized, controlled, phase II trial to determine whether the addition of elesclomol to paclitaxel could improve efficacy in patients with stage IV metastatic melanoma; the primary efficacy end point was PFS.	anderes Therapieziel

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Ranson 2007	Given in combination with temozolomide, LM has been shown to sensitize human melanoma xenografts more than can be achieved by escalation of TMZ dose alone.	The present study aimed to evaluate the combination of LM and TMZ to test whether LM attenuation of MGMT activity might increase the efficacy of TMZ in patients with advanced melanoma. Besides determining tumor response rate to LM/TMZ, we aimed to test whether the combination could produce tumor shrinkage in patients progressing on TMZ alone. Secondary objectives included assessments of drug pharmacokinetics, MGMT depletion, safety, time to progression, and survival.	Therapieziel unklar
Schwartzentruber 2011	The fact that the response rate was apparently higher than that previously reported with interleukin-2 alone provided the impetus for the current randomized trial comparing vaccine plus interleukin-2 with interleukin-2 alone.	nicht wie üblich definiert Introduction/Method, aber im resultsteil wird klar: The primary objective of the study was to determine whether the addition of a peptide vaccine to high-dose interleukin-2 would result in a higher rate of clinical response than that with interleukin-2 alone. (...) A secondary objective of the study was to compare the two groups with respect to progressionfree survival.	anderes Therapieziel
Tarhini 2009	Given the relative success immunotherapeutic approaches have achieved in this disease, the evaluation of new, potentially less toxic immunologic agents capable of altering the Th1/Th2 bias of the immune system, such as IL-18, was of interest. (...) IL-18 has been studied in a variety of preclinical tumor models demonstrating IL-18 mediated cellular immunity and antitumor effects	Based on these preclinical and phase 1 clinical results, this phase 2 study was designed to evaluate the antitumor activity of 3 dose groups of rhIL-18 administered as a single agent in subjects with previously untreated metastatic melanoma.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Weber 2009	In early phase clinical trials, PF-3512676 alone has had some antitumor activity and a good safety profile in patients with unresectable stage III B/C or stage IV melanoma.	On the basis of these data, the current trial tested PF-3512676 alone at a dose of 10 mg or at a higher dose of 40 mg, the combination of PF-3512676 (40 mg) with dacarbazine (DTIC), and DTIC alone in subjects with unresectable stage III B/C or IV melanoma.	Therapieziel unklar
Wolchok 2010	(...) possibility of clinical activity—ie, disease stabilisation—has been suggested	In the current study, we aimed to assess the antitumour efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, overall survival, and safety of ipilimumab monotherapy at doses of 0.3 mg/kg, 3 mg/kg, and 10 mg/kg in patients with previously treated stage III (unresectable) or stage IV melanoma. We chose 0.3 mg/kg to characterise fully the variables in the low range of the therapeutic window and to allow differences from the 10 mg/kg dose to be detected for many variables.	anderes Therapieziel

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

	Pankreaskarzinom		
Chauffert 2008	<p>The Gastrointestinal Study Group (GITSG) randomized trial (194 patients) suggested a survival benefit for patients who had received CHRT* compared with radiotherapy alone (60 Gy) (...) All these trials used outdated imaging techniques, outdated methods of irradiation, and bolus 5-FU (or short infusion) as chemotherapy. Despite these limitations, CHRT has been regarded for a long time as the mainstay therapy for patients with locally advanced disease, and no recent randomized trials have compared CHRT using more modern techniques (new imaging techniques, modern irradiation, infusional 5-FU) with gemcitabine, which may be considered the best drug for advanced/metastatic pancreatic cancer.</p> <p>* chemoradiotherapy</p>	<p>randomized trial that compared an intensified induction phase with CHRT combining infusion FU and cisplatin, followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone in histologically or cytologically proven LAPC.</p>	Therapieziel unklar
Ciuleanu 2009	<p>Glufosfamide consists of the active metabolite of ifosfamide, isophosphoramid mustard (IPM), linked to b-D-glucose. Malignant cells utilise glucose at a higher rate than normal cells and express higher levels of glucose transporters, which may lead to preferential uptake of glufosfamide by malignant cells. A Phase II study of glufosfamide (5000 mg/m² intravenously over 1 h every 3 weeks) was performed in 34 patients with chemotherapy-naive advanced pancreatic cancer. Two of the 34 subjects achieved a partial response and 11 other subjects had stable disease based on an independent review. Median survival and progression-free survival were 5.4 and 1.6 months. In a Phase I study of 6-h infusion of glufosfamide for patients with solid tumours, the one patient enrolled with locally advanced pancreatic cancer was treated with 4500 mg/m² and had a long-term (>6 years) complete response.</p>	<p>Based on these data, a Phase III trial of glufosfamide was performed in patients with metastatic pancreatic cancer that had relapsed after treatment with gemcitabine. As no therapy has demonstrated clinical benefit for patients relapsing after gemcitabine, a control arm of best supportive care (BSC) was selected as the randomised comparator.</p>	Therapieziel unklar
Conroy 2011	<p>this regimen was associated with encouraging efficacy and grade 3 or 4 neutropenia in half the patients.</p>	<p>These results prompted the initiation of a phase 2-3 trial to further explore FOLFIRINOX as compared with single agent gemcitabine as first-line treatment in patients with metastatic pancreatic cancer.</p>	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Kindler 2010	In a phase II trial of gemcitabine/bevacizumab in metastatic pancreatic cancer patients, Kindler et al reported a response rate of 21%, a median OS of 8.8 months, and a 1-year survival of 29%.	Because these data appeared promising when compared with data for historical controls, the Cancer and Leukemia Group B (CALGB) evaluated this regimen in a randomized phase III trial. This article describes the results of that clinical trial; correlative studies of angiogenic biomarkers, pharmacogenomics, and clinical economics will be reported separately	Therapieziel unklar
Kulke 2009	Both irinotecan and docetaxel have been reported to have modest single-agent activity in pancreatic cancer. Single-arm studies combining either of these agents with gemcitabine demonstrated their safety and showed preliminary evidence of promising activity. Similarly, the combination of gemcitabine and cisplatin was associated with encouraging antitumor activity, with a reported overall response rate of 11% in a phase II study comprising 41 pancreatic cancer patients. A fourth approach, modulating gemcitabine by administration at a fixed dose rate, was developed as an alternative technique to potentially increase the efficacy of gemcitabine. After intravenous administration, gemcitabine undergoes intracellular phosphorylation to its active triphosphate metabolite, 2,2-difluoro 2-deoxycytidine triphosphate. The rate of formation of this metabolite is dose rate dependent and can be increased through the use of prolonged infusions, thereby enhancing its cytotoxic effect.	To further evaluate the efficacy and toxicity of gemcitabine-based chemotherapy regimens in pancreatic cancer, we performed a randomized phase II study of three different gemcitabine-based combinations or fixed dose rate infusion gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer, with the goal of identifying a promising regimen to take forward into a formal phase III study.	Therapieziel unklar
Löhr 2012	Several phase I studies demonstrate an acceptable safety profile and antitumor activity of ET in patients with different solid tumors (MediGene on file).	The present trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of ET at three different dose levels in combination with GEM in patients with locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas, with GEM monotherapy used to define the patient cohort.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Meyer 2010	The 120 mg bid and 240 mg bid doses were selected based on the lowest dose shown to suppress gastric acid secretion, used as a pharmacodynamic marker of gastrin antagonism in healthy volunteer studies. This is the first trial of Z-360 in patients.	a randomised phase Ib/IIa trial exploring two dose levels of Z-360, in combination with gemcitabine, in patients with advanced pancreatic cancer.(...) The primary objectives were (1) to evaluate the safety of two dose levels of Z-360 given in combination with gemcitabine for patients with unresectable, advanced pancreatic cancer in order to determine the optimal dosage for a phase III study and (2) to determine the pharmacokinetic parameters of Z-360 in patients with advanced pancreatic cancer. Secondary objectives were to evaluate the drug–drug interaction between Z-360 and gemcitabine, to evaluate the efficacy of Z-360 by the objective tumour response rate and to evaluate the effect of Z-360 on patient quality of life as measured by a quality of life questionnaire.	Therapieziel unklar
Nakai 2012	S-1 is an oral fluoropyrimidine consisting of tegafur, a prodrug of 5-FU, and two biochemical modulators, 5-chloro-2,4-dihydropyridine and potassium oxonate, with single-agent activity in advanced pancreatic cancer and an objective response rate (ORR) comparable to that for gemcitabine monotherapy. Combination chemotherapy with gemcitabine and S-1 is reportedly well tolerated and active against advanced pancreatic cancer.	Here, we conducted a multicentre, randomised phase II trial of gemcitabine alone vs combination therapy with gemcitabine and S-1 in patients with advanced pancreatic cancer.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Pelzer 2011	Gemcitabine (GEM), the standard first-line chemotherapy for pancreatic cancer during the last decade, can lead to improvements of tumour-related symptoms and has shown modest survival advantage. However, patients with good performance status despite disease progression on gemcitabine therapy generally ask for further anti-cancer therapies. Indeed, several phase-II studies suggested second-line anticancer activity but there are no phase-III studies confirming the benefit of further chemotherapies after progression while on gemcitabine. First-line therapy studies report the use of second-line chemotherapies in nearly 30% of patients. This clearly underlines the clinical need for evidence based recommendations for patients progressing while on first-line therapy.	Based on our phase-II results with the second-line regimen of oxaliplatin, 5-fluorouracil (24 h) and folinic acid (OFF), we initiated the CONKO-003 (Charite'ONKOlogie) randomized phase-III trial aimed to investigate the role of OFF + BSC versus BSC alone in patients with APC following disease progression during gemcitabine treatment.	Therapieziel unklar
Raymond 2011	antitumor activity	In phase 1 and 2 trials, sunitinib showed antitumor activity in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. On the basis of these findings, we conducted a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of continuous daily administration of sunitinib at a dose of 37.5 mg per day in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors.	Therapieziel unklar
Wilkowski 2009	These two cytostatic agents were selected on the basis that both are known to exert their effect as potent radiosensitisers in pancreatic cancer and both agents are also known to be effective in patients with metastatic disease. In one treatment arm, patients also received sequential full-dose chemotherapy with gemcitabine/cisplatin (in analogy to Heinemann et al, 2006) after completion of concurrent gemcitabine/cisplatin-based CRT to improve systemic disease control.	The purpose of this three-arm, randomised phase II trial was to exploratively compare three different CRT regimens in terms of efficacy and tolerance in the treatment of patients with LAPC. A 5-fluorouracil (5-FU)-based CRT protocol was selected as reference arm, whereas patients in the two other treatment arms received CRT with concurrent low-dose gemcitabine and cisplatin.	Therapieziel unklar

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Extraktionen zur Beschreibung anderer oder unklarer Therapieziele und Fragestellungen der Studien (Studienziele) aus den Publikationen, in denen kein patientenrelevantes Therapieziel benannt wurde, sowie vergebene Bewertungskategorie bezüglich Teilziel 2 (Fortsetzung)

Yao 2011	Everolimus (Afinitor, Novartis Pharmaceuticals) has recently shown promising antitumor activity in two phase 2 studies involving patients with pancreatic neuroendocrine tumors.	The RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, third trial (RADIANT-3) study was conducted to determine whether everolimus, at a dose of 10 mg per day, as compared with placebo, would prolong progression-free survival among patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors.	anderes Therapieziel
----------	--	---	----------------------