



# Studienkonzept

## Hypothyreosen unter Sorafenib- oder Sunitinib-Therapie

Finale Version  
Stand: 16.08.2010



## INHALTSVERZEICHNIS

|             |   |           |
|-------------|---|-----------|
| <b>1</b>    | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                                    | <b>4</b>  |
| <b>2</b>    | <b>EINFÜHRUNG .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>3</b>    | <b>FRAGESTELLUNG .....</b>                                      | <b>7</b>  |
| <b>4</b>    | <b>METHODIK .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4.1</b>  | <b>Die DAPI-Datenbank .....</b>                                 | <b>8</b>  |
| <b>4.2</b>  | <b>Studiendesign .....</b>                                      | <b>9</b>  |
| <b>4.3</b>  | <b>Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>    | <b>9</b>  |
| <b>4.4</b>  | <b>Ereignisdefinition und Bestimmung .....</b>                  | <b>11</b> |
| <b>4.5</b>  | <b>Definition und Bestimmung der Exposition .....</b>           | <b>12</b> |
| <b>4.6</b>  | <b>Definition und Bestimmung der möglichen Confounder .....</b> | <b>13</b> |
| <b>4.7</b>  | <b>Fallzahlschätzung.....</b>                                   | <b>16</b> |
| <b>4.8</b>  | <b>Datenanalyse.....</b>  | <b>18</b> |
| 4.8.1       | <i>Allgemeine Statistische Methoden .....</i>                   | 18        |
| 4.8.2       | <i>Effektanalyse .....</i>                                      | 19        |
| 4.8.3       | <i>Sensitivitätsanalysen .....</i>                              | 19        |
| 4.8.4       | <i>Stratifizierung.....</i>                                     | 19        |
| <b>4.9</b>  | <b>Datenzusammenstellung und Datenmanagement .....</b>          | <b>20</b> |
| <b>4.10</b> | <b>Validierungsprozesse .....</b>                               | <b>20</b> |
| <b>4.11</b> | <b>Limitierungen .....</b>                                      | <b>22</b> |
| <b>4.12</b> | <b>Stärken der Studie .....</b>                                 | <b>22</b> |
| <b>5</b>    | <b>ZEITPLANUNG UND VERANTWORTLICHKEITEN .....</b>               | <b>24</b> |



|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>6</b> | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>     | <b>27</b> |
| <b>7</b> | <b>LITERATUR .....</b>                 | <b>28</b> |
| <b>8</b> | <b>ÄNDERUNGEN ZUR VORVERSION .....</b> | <b>32</b> |



## **1 Zusammenfassung**

Indikationsbereich:

Hypothyreosen bei der Tumor-Therapie mit den Multi-Kinase-Inhibitoren Sunitinib oder Sorafenib

Untersucher:

Dr. Katrin Schüssel, Dr. Renate Quinzler, Alexandra Franzmann, Dr. Sandra Feldt (DAPI),  
Prof. Dr. Martin Schulz (DAPI/AMK)

Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig (AkdÄ)

Rationale:

Sorafenib und Sunitinib sind Multi-Kinase-Inhibitoren (MKI), die unter anderem zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen sind. Die neuen Substanzen erreichen vielversprechende Ansprechraten. Allerdings lässt der Wirkmechanismus der Substanzen in verschiedenen Zellen des Körpers unterschiedliche Reaktionen erwarten, und somit lässt sich nicht sicher auf die Entwicklung potentieller UAW schließen. In Zulassungsstudien können v.a. seltene UAW und UAW, die erst nach längerer Behandlung auftreten, nicht ausreichend erfasst werden und bedürfen der kritischen Beobachtung im klinischen Alltag. Ein Beispiel einer in der Zulassungsstudie möglicherweise nicht ausreichend abgebildeten, aber klinisch relevanten UAW unter Sunitinib- oder Sorafenib-Behandlung ist die Entwicklung einer therapiebedingten Hypothyreose. In der vorliegenden Untersuchung soll daher ermittelt werden, wie häufig nach der Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib therapiebedürftige Hypothyreosen - ermittelt anhand der ambulanten Verordnung von Schilddrüsenhormonen - auftreten und ob es Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen gibt.



## **2 Einführung**

Sorafenib erhielt Ende Juli 2006 die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Der Multi-Kinase-Inhibitor (MKI) ist indiziert zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Therapie mit Interferon-alpha oder Interleukin-2 versagt hat oder nicht geeignet ist. Sorafenib ist weiterhin zur Behandlung des Leberzellkarzinoms zugelassen [Fachinformation Nexavar®].

Rund einen Monat nach Sorafenib ist mit Sunitinib ein weiterer Multi-Kinase-Inhibitor auf den Markt gekommen. Auch er ist zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen, allerdings auch bei Patienten ohne Vorbehandlung. Anders als Sorafenib wird Sunitinib zudem in der Therapie nicht resezierbarer und/oder metastatisch maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, sofern eine Imatinib-Therapie nicht vertragen wurde oder Resistenzen aufgetreten sind [Fachinformation Sutent®].

Die Multi-Kinase-Inhibitoren erreichen vielversprechende Ansprechraten und könnten zu einem Fortschritt in der Therapie des Nierenzellkarzinoms beitragen. Auch wenn die Substanzen häufig unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen [Escudier et al. 2007, Motzer et al. 2007], sind sie doch möglicherweise besser verträglich für die Patienten im Vergleich zu anderen Therapien: so war in einer der Zulassungsstudien die Lebensqualität unter Therapie mit Sunitinib höher als bei Therapie mit Interferon alpha [Motzer et al. 2007].

Sorafenib und Sunitinib hemmen verschiedene Kinasen, die mit dem Tumorwachstum und der Angiogenese in Verbindung gebracht werden, darunter z.B. den VEGF-Rezeptor [Fachinformation Sutent® und Fachinformation Nexavar®]. Die Relevanz dieser verschiedenen gehemmten Signalwege für physiologische Abläufe bleibt gegenwärtig in vielen Bereichen unklar und lässt nicht sicher auf die Entwicklung potenzieller bzw. bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) schließen.

Dem Erkennen und Management der UAW dieser neuen Generation von Medikamenten kommt ein besonderer Stellenwert bei der Steuerung der Tumorthherapie zu. Im Gegensatz zu zytotoxischen Therapien findet man nicht selten andere, auch anhaltende UAW. Hier entscheidet die frühzeitige Intervention häufig über eine erfolgreiche Therapiefortsetzung. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung dieser UAW stellen einen wesentlichen Aspekt zur Wahrung der Therapiesicherheit dar.



In Zulassungsstudien können v. a. seltene UAW und UAW, die erst nach längerer Behandlung auftreten, meist nicht ausreichend erfasst werden und bedürfen der kritischen Beobachtung im klinischen Alltag. Ein Beispiel einer in der Zulassungsstudie möglicherweise nicht verlässlich abgebildeten, aber klinisch relevanten UAW unter Sunitinib- oder Sorafenib-Behandlung ist die Entwicklung einer therapiebedingten Hypothyreose.

In den Zulassungsstudien von Sunitinib erfolgte anscheinend keine routinemäßige Verlaufsbeurteilung endokrinologischer Parameter. Trotzdem wurden bei 6 bis 8 % der Patienten vor der Zulassung klinische und biochemische Hinweise auf eine Hypothyreose beobachtet [FDA 2006a]. Dies resultierte bereits zum Zeitpunkt der Zulassung in einer Empfehlung der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Kontrolle der Schilddrüsenparameter bei Verdacht auf Hypothyreosen unter Therapie mit Sunitinib [FDA 2006b].

Zwischenzeitlich gibt es mehrere, meist retrospektive Analysen, die die Bedeutung der primären medikamentenassoziierten Hypothyreose unter Sunitinib beschreiben [Illouz et al. 2009; Torino et al. 2009; Wolter et al. 2008]. Während Veränderungen in Laborparametern wie TSH-Spiegeln mit 34-85 % sehr häufig sind, liegt die Rate behandlungsbedürftiger, symptomatischer Hypothyreosen bei 22-27 %. Aufgrund der nur kleinen Fallzahlen sowie teils retrospektiver, teils prospektiver Analysen existiert eine gewisse Variabilität der Inzidenz der therapieassoziierten Hypothyreose. Allgemein zeigten sich unter Sunitinib höhere Raten an behandlungsbedürftigen Hypothyreosen (22-27 %) im Vergleich zu Sorafenib (5-6 %) [Miyake et al. 2009; Tamaskar et al. 2008; Wolter et al. 2008]. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft veröffentlichte im Januar 2007 eine Bekanntmachung zum Risiko von Hypothyreosen unter Therapie mit Sunitinib [AkdÄ 2007]. Demnach ist eine routinemäßige Überwachung der Schilddrüsenfunktion alle 2-3 Monate zur frühzeitigen Detektion einer etwaigen Hypothyreose bei Sunitinib indiziert, weil schwerwiegende, behandlungsbedürftige Hypothyreosen auftreten können.

Aktuell wird in der Fachinformation von Sunitinib das Auftreten einer Hypothyreose mit einer Wahrscheinlichkeit von 12-14 % als sehr häufig beziffert, dagegen liegt die Angabe zu Sorafenib in der Fachinformation im Bereich von 0,1-1% (gelegentlich) [Fachinformation Sutent® und Fachinformation Nexavar®].

Aufgrund der großen Variabilität der Angaben zur Häufigkeit von Hypothyreosen sowie der unsicheren Datenlage insbesondere bei Sorafenib (u. W. lediglich zwei veröffentlichte Untersuchungen) soll an einem repräsentativen Kollektiv das Auftreten von behandlungsbedürftigen Hypothyreosen unter Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib ermittelt werden.



### **3 Fragestellungen**

Untersuchung der Sunitinib- oder Sorafenibpatienten, die nach dem Indexdatum der Multi-Kinase-Inhibitor-Verordnung ein Schilddrüsenhormon erhalten:

- a. Wie viele der Sunitinib- oder Sorafenibpatienten werden nach Therapiebeginn neu auf ein Schilddrüsenhormonpräparat eingestellt? Zur Darstellung dieser Patientenzahl sollen die Inzidenzraten bestimmt werden, und zwar nach 3, 6, 12 und 18 Monaten.
- b. Unterscheidet sich das Risiko für eine Therapie mit Schilddrüsenhormonpräparaten zwischen Sunitinib und Sorafenibpatienten (ermittelt mittels COX-Regression)?

Mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelte Patienten werden von dieser Auswertung ausgeschlossen, da anhand der in der DAPI-Datenbank vorhandenen Daten nicht sicher auf eine Dosissteigerung von Schilddrüsenhormonpräparaten geschlossen werden kann. Über die Dosisstärke der verordneten Präparate kann dies zwar näherungsweise ermittelt werden, aber aufgrund des unbekanntem Anteils an Patienten, die Tabletten teilen, besteht hier eine gewisse Unsicherheit. Sollte sich nach Abschluss des Projekts herausstellen, dass ein relevanter Anteil Patienten mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelt war, kann diese Fragestellung in einem Folgeprojekt bearbeitet werden.



## **4 Methodik**

Bei Planung und Durchführung der Studie werden allgemein die Empfehlungen zur Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) berücksichtigt [Swart et al. 2008]. Die Darstellung der Ergebnisse in Veröffentlichungen folgt den Angaben aus dem STROBE Statement [von Elm et al. 2008].

### **4.1 Die DAPI-Datenbank**

Grundlage der DAPI-Daten für diese Auswertung bilden die Abrechnungsdaten von sieben großen Rechenzentren mit den gesetzlichen Krankenkassen gemäß §300 SGB V, über welche mehr als 80 % der öffentlichen Apotheken in Deutschland erfasst sind. Diese Daten stehen seit dem Jahr 2000 bis aktuell September 2009 zur Verfügung.

Verordnungen, die nicht eindeutig maschinenlesbar waren, Verordnungen über OTC-Präparate (grünes Rezept) oder Verordnungen, die zu Lasten der privaten Krankenversicherung verschrieben wurden, sind in den durchgeführten Datenanalysen nicht enthalten. Ebenso werden Arzneimittelabgaben in der Arztpraxis in Form von Arzneimittelmustern oder Bestellungen über den ausländischen Internet-Versandhandel nicht erfasst. Des Weiteren sind Arzneimittel im Rahmen von stationären Klinikaufenthalten nicht enthalten.

Verordnungen im Rahmen des Sprechstundenbedarfs werden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Zu jeder Verordnung stehen Informationen zu den Arzneimittelpackungen (PZN), dem Verordnungsdatum, der Facharztgruppe und der KV-Region des verordnenden Arztes sowie dem Versichertenstatus des Patienten zur Verfügung. Jeder Patient ist mit einem eindeutigen, anonymisierten Code versehen, der die Zuordnung der Verordnungsdaten über Jahre hinweg erlaubt. In der Verordnungsdatenbank stehen keine Angaben zur Indikation, für die das Medikament verordnet wurde, oder zur verordneten Dosierung bereit. Wenn Patienten die Krankenkasse wechseln, ändert sich der anonymisierte Code, so dass eine Zuordnung von Verordnungen über den Kassenwechsel hinweg nicht möglich ist.

Über die PZN verknüpft stehen alle Informationen zu dem Arzneimittel aus dem ABDA-Artikelstamm und der ABDA-Datenbank zum Zeitpunkt der Abgabe zur Verfügung [ABDATA]. Angaben zu den ATC-Codes in der ABDA-Datenbank wurden gemäß der WHO-Klassifikation (siehe auch <http://www.whooc.no/atcddd/>) vorgenommen.





## **4.2 Studiendesign**

Die Studie wird als eine retrospektive Kohortenstudie anhand der Verordnungsdaten aus der DAPI-Datenbank durchgeführt. Es werden zwei Behandlungsgruppen betrachtet, wobei zwischen Patienten, die mit Sunitinib, und solchen, die mit Sorafenib therapiert werden, unterschieden wird.

Im Zeitraum ab dem Indexdatum bis zum Ende der Beobachtungsphase wird für jeden Patienten ermittelt, wann eine erste Verordnung von Schilddrüsenhormonen eintritt. Die Verordnung von Schilddrüsenhormonen kann als Indiz für das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Hypothyreose gewertet werden. Zur Quantifizierung des Hypothyreoserisikos unter Behandlung mit den Multi-Kinase-Inhibitoren werden jeweils die Inzidenzraten bestimmt.

Die Inzidenzrate (synonym: Inzidenzdichte) errechnet sich wie folgt [Kreienbrock et Schach 2005]:

$$\text{Inzidenzrate} = I / P\Delta$$

mit

I = im Beobachtungszeitraum neu aufgetretene Fälle von Hypothyreosen, d.h. Verordnungen von Schilddrüsenhormonen und

PΔ = Gesamtrisikozzeit, ermittelt als Summe der Risikozzeiten aller Individuen in der Studie, jeweils gerechnet vom Beginn der Beobachtungsdauer (hier: Indexdatum plus 30 Tage) bis zum Eintritt des Ereignisses oder Zensierung.

Die Inzidenzraten werden nach 3, 6, 12 und 18 Monaten bestimmt, um für mögliche Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen Sorafenib bzw. Sunitinib zu korrigieren.

## **4.3 Studienpopulation: Ein- und Ausschlusskriterien**

Es werden Patienten betrachtet, die im Zeitraum zwischen dem 1.7.2006 und 31.12.2007 zum ersten Mal Sunitinib oder Sorafenib erhalten (Indexdatum). Die Patienten sollen über mindestens 12 Monate vor dem Indexdatum in der DAPI-Datenbank geführt werden und im Zeitraum von 12 Monaten vor dem Indexdatum keine Verordnung über einen der untersuchten Wirkstoffe (Sorafenib, Sunitinib) oder Schilddrüsenhormone erhalten haben. Patienten werden von der



Analyse ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 12 Monaten vor dem Indexdatum ein Thyreostatikum (ATC-Code H03B) erhalten haben.

Für die Wirkstoffe Sorafenib und Sunitinib werden folgende ATC-Codes nach WHO-Klassifikation berücksichtigt:

- Sorafenib (ATC-Code: L01XE05)
- Sunitinib (ATC-Code: L01XE04)

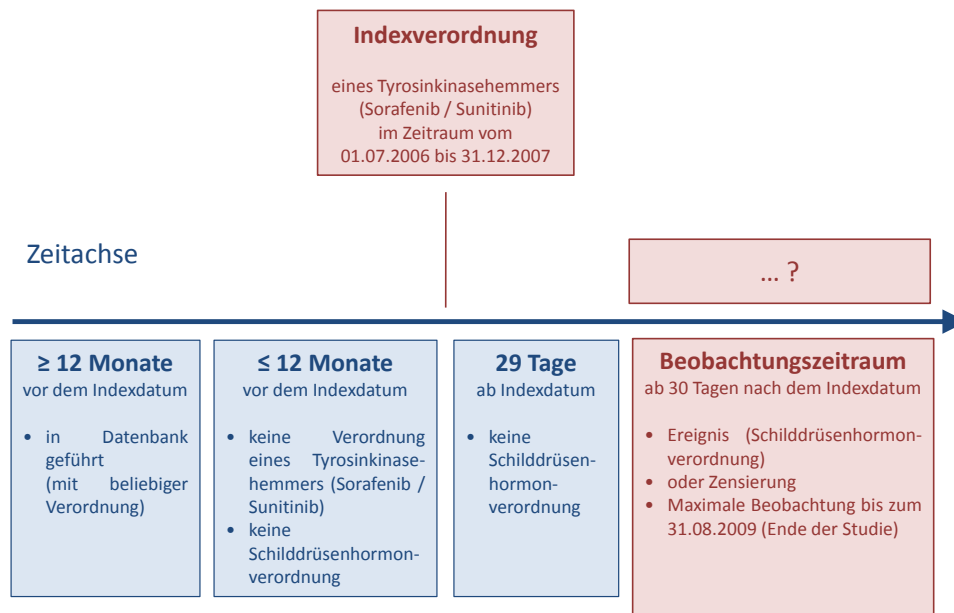
Für die Schilddrüsenhormone wird folgender ATC-Code nach WHO-Klassifikation verwendet:

- Schilddrüsenhormone (ATC-Code: H03AA)

Es wird untersucht, wie viele Patienten nach dem Indexdatum eine Schilddrüsenhormonverordnung erhalten haben. Das Datum der ersten Verordnung über ein Schilddrüsenhormon gilt als Ereignis. Falls die erste Verordnung über ein Schilddrüsenhormon oder Zensurierung jedoch bereits innerhalb von 29 Tagen nach dem Indexdatum folgt, werden die Patienten aus der primären Auswertung ausgeschlossen, da ein kausaler Zusammenhang zwischen der ersten MKI-Verordnung und der ersten Schilddrüsenhormonverordnung unwahrscheinlich ist. Diese Patienten finden allerdings in einer Sensitivitätsanalyse Berücksichtigung (siehe auch 4.8.3).

Der Beobachtungszeitraum liegt folglich zwischen dem Indexdatum plus 30 Tagen und dem Ereignis, höchstens jedoch bis zum 31.08.2009 (Zensurierung zum Ende der Studie).

Für jedes Ein- und Ausschlusskriterium werden die Patientenzahlen, die noch in der Kohorte verbleiben, angegeben.



**Abbildung 1: Selektion der Studienpopulation und Beobachtungszeiträume**

#### **4.4 Ereignisdefinition und Bestimmung**

Als primärer Endpunkt werden Patienten betrachtet, die während des Beobachtungszeitraums erstmalig ein Schilddrüsenhormon erhalten.

Folgende Fälle führen zur Zensurierung, wobei jeweils der Eintritt des frühesten Zensurierungsfalles gewertet wird:

- Ende des Beobachtungszeitraums (31.08.2009) ohne Ereignis oder anderweitige Zensurierung: Zensurierung zum 31.08.2009



- Letzte Verordnung über eine beliebige PZN in der Datenbank (z. B. aufgrund von Kassenwechsel, Tod oder Therapieabbruch): Zensierung zum Zeitpunkt dieser letzten Verordnung
- Unterbrechung der Therapie mit dem jeweiligen Multi-Kinase-Inhibitor, definiert als Abstand von mehr als 120 Tagen zwischen zwei Verordnungen (siehe 4.5): Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Verordnung des Multi-Kinase-Inhibitors, die vor einer ersten Lücke von mehr als 120 Tagen auftrat, plus 120 Tage
- Abbruch der Therapie mit dem jeweiligen Multi-Kinase-Inhibitor: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Verordnung plus 120 Tage
- Wechsel von einem Multi-Kinase-Inhibitor auf die jeweils andere Substanz: Zensierung zum Zeitpunkt der ersten Verordnung des anderen Multi-Kinase-Inhibitors
- Verordnung von Thyreostatika (ATC-Code H03B): Zensierung zum Zeitpunkt dieser Verordnung

Jeweils der am frühesten eingetretene Zensierungsgrund wird gewertet, danach werden die Patienten nicht weiter verfolgt. Sollten bei einigen Patienten zum gleichen Datum zwei oder mehr verschiedene Zensierungsgründe auftreten, wird jeweils der weiter oben genannte Grund gewertet.

Es wird jeweils die Zeitdauer vom Beginn der Beobachtungszeitraums (Indexdatum plus 30 Tage) bis zur Verordnung eines Schilddrüsenhormons bzw. bis zur Zensierung betrachtet. Aus diesen Beobachtungszeiten werden die mittlere Dauer bis zum Auftreten einer Schilddrüsenhormonverordnung bzw. die Inzidenzrate (Anzahl der Neuverordnungen von Schilddrüsenhormonen / Summe der Risikozeiträume) ermittelt. Als Risikozeiträume werden jeweils die Zeiträume zwischen dem Indexdatum plus 30 Tagen und dem Ereignis bzw. der Zensierung gezählt. Die Inzidenzraten werden nach 3, 6, 12 und 18 Monaten Beobachtungsdauer ermittelt.

#### **4.5 Definition und Bestimmung der Exposition**

Patienten werden anhand der zum Indexdatum verordneten Substanz eingeteilt in die Behandlungsgruppe Sorafenib bzw. Sunitinib.



Patienten, die zum Indexdatum beide Substanzen verordnet bekommen, werden ausgeschlossen. Patienten dürfen zudem im 12-Monats-Zeitraum vor dem Indexdatum nicht mit einer der Substanzen vorbehandelt gewesen sein. Falls Patienten im Verlauf der Therapie zwischen den beiden Substanzen wechseln, werden Sie zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert.

Falls Patienten im Verordnungsverlauf Lücken von mehr als 120 Tagen aufweisen oder die Therapie ohne eine Folgeverordnung abbrechen, werden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten Verordnung vor der ersten Lücke bzw. zum Abbruch plus 120 Tage zensiert. Damit soll vermieden werden, dass Ereignisse zu Zeitpunkten erfasst werden, an denen eine Exposition mit den Substanzen unwahrscheinlich ist. Ein erlaubter Zeitraum von 120 Tagen zwischen Verordnungen wird empirisch angenommen, da die auf dem Markt befindlichen Packungsgrößen in der Regel nur für 1-2 Monate Therapie ausreichend sind. Selbst bei einem gewissen Grad an Noncompliance oder anderweitiger Versorgung mit Medikamenten, z.B. während Krankenhausaufenthalten, die in der DAPI-Datenbank nicht erfasst werden, kann nach mehr als 120 Tagen eine Exposition nicht mehr gesichert angenommen werden. Zudem werden Schilddrüsenfunktionstests bei Therapie mit Sunitinib alle 2-3 Monate empfohlen [AkdÄ 2007], so dass angenommen werden kann, dass nach 2-3 Monaten nach jeder Verordnung ein Test erfolgt. Sollten sich dabei auffällige Werte zeigen, kann die kurzfristige Einleitung der Therapie mit Schilddrüsenhormonen erwartet werden, so dass bis ca. 120 Tage nach der letzten Verordnung eines Multi-Kinase-Inhibitors das Ereignis einer Neuverordnung von Schilddrüsenhormonen noch als im Zusammenhang mit der Verordnung des Multi-Kinase-Inhibitors stehend gesehen werden kann. Für längere Zeiträume ist dieser Zusammenhang weniger wahrscheinlich.

Der Einfluss dieser Definition wird in einer Sensitivitätsanalyse getestet (siehe 4.8.3), wobei statt der 120 Tage ein Zeitfenster von 180 Tagen zugrundelegt wird. Da in der DAPI-Datenbank Medikation im Rahmen von Krankenhausaufenthalten und zudem die Abrechnungen von ca. 20 % der öffentlichen Apotheken in Deutschland nicht erfasst werden, wird mit einem längeren Zeitraum der möglicherweise nicht erfassten Medikation genüge getan.

#### **4.6 Definition und Bestimmung der möglichen Confounder**

Anhand der Indexverordnung werden folgende Kovariablen ermittelt:

- Jahr der Indexverordnung (2006, 2007, 2008): Das Jahr der Indexverordnung wird berücksichtigt, da erst durch den Einsatz von Sunitinib oder Sorafenib in der breiteren Praxis (also nach Zulassung der beiden Wirkstoffe) die Bedeutung der Verschlechterung der Schilddrüsenfunktion im Laufe der Zeit immer deutlicher erkannt wurde, was dann auch zu einer Zunahme entsprechender Warnmeldungen und zu einer verstärkten



Sensibilisierung der Ärzte für Untersuchungen der Schilddrüse vor und während der Sunitinib- oder Sorafenibtherapie führte. Insbesondere bei Sunitinib ist seit der Bekanntmachung der AkdÄ im Januar 2007 [AkdÄ 2007] eine verstärkte Sensibilität der verordnenden Ärzte für diese UAW zu erwarten.

- **Region:** Hier wird zwischen Ost und West unterschieden. Die Einteilung erfolgt auf Ebene der 17 KV-Regionen, die den Bundesländern entsprechen bzw. die im Bereich Nordrhein-Westfalen in die Regionen Nordrhein und Westfalen-Lippe aufgeteilt sind. Zur Region Ost werden die KV-Regionen der Neuen Bundesländer inkl. Berlin gezählt. Falls die KV-Region der Indexverordnung zu keiner eindeutigen Zuordnung führt, werden diese Patienten bezüglich der Region als nicht eindeutig zuzuordnen klassifiziert.
- **Versichertenstatus:** Diese Variable kann vier verschiedene Ausprägungen haben: Mitglied, Familienversicherter, Rentner oder sonstige (Patienten, die Leistungen nach Bundesversorgungsgesetz erhalten (Kriegsopfer), Sozialhilfe, Status nicht zuzuordnen).
- **Facharztgruppe:** Es wird diejenige Facharztgruppe, welche die Indexverordnung ausgestellt hat, als hauptsächlich für die Therapie verantwortlich berücksichtigt. Zur statistischen Auswertung können geeignete Kategorien gebildet werden (z.B. die drei häufigsten Facharztgruppen und sonstige).
- **Kassenart:** Hier können 8 verschiedene Ausprägungen existieren, wobei es aufgrund teilweise kleiner Patientenzahlen in kleinen Kassenarten sinnvoll ist, Patienten nach AOK, VdAK, BKK und sonstigen zu gruppieren.

Aus der weiteren für diese Patienten verordneten Medikation werden als Kovariablen die folgenden Kennzahlen bzw. wichtigen Arzneimittel, die Einfluss auf die Verordnung von Schilddrüsenhormonen haben könnten, ermittelt:

- **Anzahl der insgesamt verordneten Arzneimittelgruppen:** Im Zeitraum von 180 Tagen vor dem Indexdatum wird die Anzahl aller unterschiedlichen ATC-Gruppen (3. und 5. Stufe des ATC-Codes) ermittelt, die ein Patient verschrieben bekam. Dies soll als Maß für die Komorbidität dienen. Gegebenenfalls können geeignete Kategorien gebildet werden (z.B. 0, 1-5 und  $\geq 5$  ATC-Gruppen). Anonyme, die unplausibel viele Verordnungen erhielten, werden von der Auswertung ausgeschlossen.
- **Medikamente mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion,** die im Zeitraum von 12 Monaten vor dem Indexdatum verordnet wurden [ATD-Arzneimitteldatenbank 2010; Dimopoulos et



Eleutherakis-Papaiakovou 2004; Fachinformationen 2009; Farwell et Braverman 2006; Illouz et al. 2009; Jameson et Weetman 2005; Torino et al. 2009]

- a. Medikamente mit deutlicher Assoziation: Amiodaron, Bexaroten, Interferone alpha-2b / PEG-alpha-2a / PEG-alpha-2b, Lithium, Octreotid, p-Aminosalicylsäure, Ribavirin. Die Auswahl der Medikamente mit deutlicher Assoziation erfolgte anhand der Angaben aus den Fachinformationen sowie aus der ATD-Arzneimitteldatenbank des Arznei-Telegramms. Alle Wirkstoffe, bei denen die Häufigkeit von Hypothyreosen in der ATD-Arzneimitteldatenbank mit sehr häufig angegeben war (Bexaroten, Interferon alpha-2b, Lithium, Octreotid) und zusätzlich solche, bei denen in der Fachinformation die Angabe ‚häufig‘ genannt wurde (Amiodaron, Interferone PEG-alpha-2a / PEG-alpha-2b, p-Aminosalicylsäure, Ribavirin), wurden berücksichtigt [Fachinformationen Cordarex®, IntronA®, PasFato®, Pegasys®, Pegintron®, Rebetol®, Quilonum®, Sandostatin®, Targetin®; ATD-Arzneimitteldatenbank 2010].

- b. Thyreostatika.

Weitere Medikamente mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion, die für diese Studie nicht relevant sind:

- c. sonstige Interferone excl. der unter a. genannten Interferone sowie Interleukine.
- d. Imatinib: hier ist der Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion noch unklar [Illouz et al. 2009], allerdings spielt die Substanz in dieser Studie eine wichtige Rolle, da Sunitinib (aber nicht Sorafenib) zugelassen ist zur Therapie nicht resezierbarer und/oder metastatisch maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), sofern eine Imatinib-Therapie nicht vertragen wurde oder Resistenzen aufgetreten sind. Demnach ist eine Vorbehandlung mit dieser Substanz bei Sunitinib-Patienten systematisch häufiger als bei Sorafenib-Patienten zu erwarten.
- e. Enzyminduktoren: Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin. Diese Substanzen können die Metabolisierung der Schilddrüsenhormone in der Leber verändern. Der klinische Effekt scheint allerdings wenig relevant zu sein [Curran et DeGroot 1991; Verrotti et al. 2008].



- f. Erst seit Juni 2007 bzw. April 2008 zugelassen: Lenalidomid, Thalidomid; aufgrund der Definitionen des Indexdatums spielen diese Substanzen hier wahrscheinlich keine Rolle.
- g. Weitere Wirkstoffe, die mit der Häufigkeitsangabe häufig bis gelegentlich in der ATD-Arzneimitteldatenbank angegeben waren, aber nicht mit einer entsprechenden Häufigkeitsangabe in der Fachinformation: Aripiprazol, Darunavir, Fluoxetin, Fluvoxamin, Lopinavir, Mycophenolatmofetil, Pamidronsäure, Pergolid, Rivastigmin, Somatropin, Lanreotid.

Es wird jeweils die Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Wirkstoffe unter a bis e. in den Behandlungsgruppen angegeben, um mögliche systematische Unterschiede zwischen den Sorafenib / Sunitinib-Patienten abschätzen zu können.

Bei der multivariaten Regression werden nur die Verordnungen der Substanzen unter a. und b. als dichotome Variablen einbezogen, da hier ein Zusammenhang als wahrscheinlich erachtet wird.

#### **4.7 Fallzahlschätzung**

Basierend auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art von  $\alpha = 0,05$  und den Fehler 2. Art von  $\beta = 0,20$  wurde die Fallzahlschätzung mit Hilfe des Programms EpiInfo (Version 3.3.2 vom 5. Februar 2005) vorgenommen. Folgende Parameter wurden zur Fallzahlschätzung verwendet:

- Relatives Risiko (RR) für Hypothyreose bei Sunitinib-Patienten im Vergleich zu Sorafenib-Patienten: 2,0 (erwartet werden 10 % der Sunitinib-Patienten und 5 % der Sorafenib-Patienten mit Hypothyreosen)
- Verhältnis von Sunitinib-Patienten zu Sorafenib-Patienten ca. 1:1 (ermittelt anhand einer Testabfrage zu den pro Wirkstoff behandelten Patientenzahlen im Zeitraum von Juli 2006 bis Dezember 2007)
- Erwartete Häufigkeit des Ereignisses Hypothyreose (Schilddrüsenhormonverordnung) in der Gruppe der Sorafenib-Patienten: 5 %

Unter Verwendung des Programms StatCalc (EpiInfo Version 6, November 1993) wurde für eine Kohortenstudie eine Fallzahl von 948 Patienten berechnet, davon jeweils 474 in der





Sunitinib- und in der Sorafenib-Behandlungsgruppe (siehe auch Abbildung 2). Die Kalkulation beruht auf den Ausführungen von Fleiss 1998.

| Conf.   | Power   | Unex:Exp | Disease in Exposed | Risk Ratio | Odds Ratio | Sample Size Unexp. | Sample Size Exposed | Total |
|---------|---------|----------|--------------------|------------|------------|--------------------|---------------------|-------|
| 95.00 % | 80.00 % | 1:1      | 10.00 %            | 2.00       | 2.11       | 474                | 474                 | 948   |
| 90.00 % | "       | "        |                    |            |            | 381                | 381                 | 762   |
| 95.00 % | "       | "        |                    |            |            | 474                | 474                 | 948   |
| 99.00 % | "       | "        |                    |            |            | 686                | 686                 | 1,372 |
| 99.90 % | "       | "        |                    |            |            | 985                | 985                 | 1,970 |
| 95.00 % | 80.00 % | "        |                    |            |            | 474                | 474                 | 948   |
| "       | 90.00 % | "        |                    |            |            | 620                | 620                 | 1,240 |
| "       | 95.00 % | "        |                    |            |            | 758                | 758                 | 1,516 |
| "       | 99.00 % | "        |                    |            |            | 1,054              | 1,054               | 2,108 |
| "       | 80.00 % | 4:1      |                    |            |            | 1,092              | 273                 | 1,365 |
| "       | "       | 3:1      |                    |            |            | 888                | 296                 | 1,184 |
| "       | "       | 2:1      |                    |            |            | 682                | 341                 | 1,023 |
| "       | "       | 1:2      |                    |            |            | 368                | 735                 | 1,103 |
| "       | "       | 1:3      |                    |            |            | 332                | 995                 | 1,327 |
| "       | "       | 1:4      |                    |            |            | 313                | 1,253               | 1,566 |

Abbildung 2: Ergebnisdarstellung der Fallzahlschätzung mit dem Programm EpiInfo.

Falls die Häufigkeit des Ereignisses in beiden Gruppen nur 2,5 % bei Sorafenib und 5 % bei Sunitinib beträgt, wären mehr Patienten einzuschließen, und zwar insgesamt 1.986.

Je nach Verteilung der Häufigkeiten der Kovariablenausprägungen ist es – auch bei Erreichen der Fallzahlen – unter Umständen notwendig, bei einer multivariaten COX-Regression Variablen in geeigneter Weise zusammenzufassen oder zu kategorisieren.



## **4.8 Datenanalyse**

### **4.8.1 Allgemeine Statistische Methoden**

Der Vergleich der beiden Studiengruppen (Sunitinib- oder Sorafenibpatienten) erfolgt zunächst mittels deskriptiver Statistik. Dabei werden pro Behandlungsgruppe folgende Angaben ermittelt:

- Anzahl Patienten mit Indexverordnung
- Ausprägung der Kovariablen mit zugehörigen Häufigkeiten:
  - Jahr der Indexverordnung
  - Region
  - Versichertenstatus
  - Facharztgruppe
  - Kassenart
  - Anzahl der unterschiedlichen ATC-Gruppen (3. und 5.Stufe des ATC-Codes) im Zeitraum von 180 Tagen vor dem Indexdatum
  - Verordnung von Medikamenten mit Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion (unter Angabe der einzelnen Wirkstoffe und der dichotomen Variable der Medikamente mit deutlicher Assoziation) im Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor dem Indexdatum
- Anzahl Patienten mit Ereignis oder Zensurierung, unter Angabe des jeweiligen Zensurierungsgrundes
- Mediane und mittlere Beobachtungsdauern insgesamt sowie Beobachtungsdauern bis Ereignis oder Zensurierung



#### **4.8.2 Effektanalyse**

Zur Beantwortung der primären Fragestellung zur Häufigkeit des Auftretens von Hypothyreosen werden die Inzidenzraten bis zum Eintritt eines Ereignisses (Verordnung über ein Schilddrüsenhormon) ermittelt (Anzahl der Patienten mit Neuverordnungen von Schilddrüsenhormon / Summe der Risikozeiträume). Die Inzidenzrate wird jeweils für Sunitinib- oder Sorafenibpatienten ermittelt, und zwar nach 3, 6, 12 und 18 Monaten Beobachtungszeit.

Zur Beantwortung der Frage, ob sich das Risiko für eine Schilddrüsenhormonverordnung bei Sunitinib- und Sorafenibpatienten unterscheidet, soll eine COX-Regression durchgeführt werden. Dabei soll zunächst nur die Verordnung über Sunitinib oder Sorafenib als Risikofaktor berücksichtigt werden (einfache COX- Regressionsanalyse). Danach sollen neben der Sunitinib- oder Sorafenibverordnung weitere Risikofaktoren (Kovariablen) im COX-Modell berücksichtigt werden (multiple COX-Regressionanalyse).

#### **4.8.3 Sensitivitätsanalysen**

- a. Falls die erste Verordnung über ein Schilddrüsenhormon bereits innerhalb von 29 Tagen nach dem Indexdatum folgt, wurden die Patienten aus der primären Auswertung ausgeschlossen, da ein kausaler Zusammenhang zwischen der ersten MKI-Verordnung und der ersten Schilddrüsenhormonverordnung unwahrscheinlich ist. Diese Patienten finden allerdings in einer Sensitivitätsanalyse Berücksichtigung, indem sie mit eingeschlossen werden und bei allen Patienten der Beobachtungszeitraum bereits ab dem Indexdatum beginnt.
- b. In der primären Auswertung wurde ein Zeitraum von 120 Tagen zwischen zwei Verordnungen bzw. nach Therapieabbruch erlaubt, in dem das Ereignis stattfinden konnte. Dieser Zeitraum wurde empirisch gewählt. Um den Effekt dieser Festlegung abzuschätzen, wird ein einer zweiten Sensitivitätsanalyse hier ein Zeitraum von 180 Tagen zugrundegelegt. Der längere Zeitraum wird gewählt, da in der DAPI-Datenbank ein gewisser Anteil an Medikation nicht erfasst ist, z.B. aufgrund von Krankenhausaufenthalten oder Abrechnung von Rezepten über Apotheken bzw. Rechenzentren, die nicht an das DAPI Daten liefern.

#### **4.8.4 Stratifizierung**

- a. Da außer den untersuchten Multi-Kinase-Inhibitoren noch weitere Medikamente die Schilddrüsenfunktion beeinflussen können, wurde dies als Kovariable in der primären



Auswertung bei der multivariaten Regression berücksichtigt. Um diesen Einfluss noch besser abschätzen zu können, wird stratifiziert, d.h. die Inzidenzraten sowie die Regression werden in den beiden Kohorten getrennt ermittelt, je nachdem ob die Patienten mit solchen Medikamenten vorbehandelt waren, die einen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion haben, oder nicht (siehe Definitionen unter 4.6. a. und b.). Sollte aufgrund geringer Fallzahlen die Durchführung der multivariaten Regression nicht möglich sein, werden nur die Inzidenzraten ermittelt und die unadjustierte Regression durchgeführt.

- b. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Behandlungshäufigkeit im Beobachtungszeitraum geändert hat, insbesondere nachdem für Sunitinib im Januar 2007 die AkdÄ eine Bekanntmachung zum Hypothyreoserisiko veröffentlicht hat [AkdÄ 2007]. Daher könnte der Therapiebeginn (Indexdatum) ggf. einen Einfluss auf die Verordnung von Schilddrüsenhormonen haben. Daher werden die Inzidenzraten nach 3, 6, 12 und 18 Monaten je Behandlungsgruppe auch stratifiziert nach dem Jahr des Indexdatums angegeben, d.h. für Patienten mit Indexdatum im Jahr 2006 sowie für diejenigen Patienten mit Indexdatum im Jahr 2007. Bei ausreichenden Fallzahlen wird auch eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt.

#### **4.9 Datenzusammenstellung und Datenmanagement**

Die Auswertung der Daten erfolgt durch das DAPI gemäß einem Operationshandbuch. Alle Analysenschritte werden beim DAPI in einem Datenaufbereitungsprotokoll dokumentiert, ebenso wie eventuell erfolgte Datentransformationen. Dadurch wird eine Nachvollziehbarkeit der Datenanalyse gewährleistet.

Die Ergebnisse der Datenanalyse sowie die zugehörigen Dokumentationsunterlagen werden beim DAPI in geeigneter Weise dauerhaft gesichert und für mindestens 5 Jahre aufbewahrt.

#### **4.10 Validierungsprozesse**

Ausstellungsdatum: Bei einer geringen Prozentzahl der GKV-Rezepte wird das Ausstellungsdatum fehlerhaft eingelesen [Hoffmann et al. 2007]. Bei offensichtlich fehlerhaften oder unrealistischen (z. B. nicht real existierendes Datum, Datum mehr als 15 Tage nach dem Ende des Abrechnungsmonats in der Zukunft, Datum mehr als 1 Monat vor dem Abrechnungsmonat in der Vergangenheit) sowie nicht vorhandenen Datumswerten wird der Wert auf den 15. des jeweiligen



Abrechnungsmonats festgesetzt, um sich dem tatsächlichen Abgabedatum der Medikamente möglichst gut anzunähern.

Falls sich ATC-Codes im Zeitraum von 2005 bis 2009 geändert haben, werden die entsprechenden Bezeichnungen der ATC/DDD-Definitionen aus dem Jahr 2009 verwendet (siehe auch <http://www.whocc.no/atcddd/>).

In der DAPI-Datenbank sind mehr als 80 % der öffentlichen Apotheken in Deutschland - aber nicht alle - erfasst. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten Apotheken wechseln und dadurch vereinzelt Verordnungen nicht in den patientenindividuellen Medikationsprofilen enthalten sind. Weiterhin ist die regionale Abdeckung der Apotheken, die in den DAPI-Daten erfasst sind, verschieden. Aus diesen Gründen wird die KV-Region als Kovariable in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Da die Versichertenanonyme in der DAPI-Datenbank anhand der Versichertennummer und des Krankenkassen-Institutionskennzeichens generiert werden, kann es bei solchen Rezeptbelegen, deren Versichertennummer nicht eindeutig lesbar war, zur Generierung eines Anonyms kommen, ohne dass diesem Anonym eineindeutig ein Versicherter zuzuordnen wäre. Erkennbar ist dies daran, dass solche Anonymen unplausibel viele Verordnungen haben. Im Verlauf der Datenaufbereitung können solche Anonyme detektiert und aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Entsprechende Prozeduren werden dokumentiert, bspw. bei Anonymen, die unplausibel viele verschiedene ATC-Codes im Zeitraum von 180 Tagen vor dem Indexdatum verordnet bekamen.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Wahrscheinlichkeit für die Zensierung sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen systematisch unterscheidet (sog. ‚informative censoring‘). Es gibt keine Möglichkeit, diesen Effekt zu eliminieren, allerdings kann mittels statistischer Tests das Ausmaß dieses Bias abgeschätzt werden [Clark et al. 2003; Collett 2003; Kleinbaum et Klein 2005; Rothman 2002]. Sollte sich im Verlauf der Auswertung Hinweise auf informative censoring ergeben, werden geeignete statistische Tests (Best / Worst-Case Szenarien) durchgeführt.

Alle von einem DAPI-Mitarbeiter durchgeführten Untersuchungsschritte werden von einem zweiten Mitarbeiter qualitätsgesichert.



#### **4.11 Limitierungen**

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Sunitinib- und Sorafenibpatienten systematisch unterscheiden. Insbesondere sind beide Substanzen für verschiedene Indikationen zugelassen, und es könnte auch ein begründeter Einsatz der Substanzen außerhalb der zugelassenen Indikation möglich sein. Insbesondere wurden Sunitinib und Sorafenib auch in klinischen Studien zur Behandlung von Schilddrüsenkrebs untersucht [Dawson et al. 2008; Hoftijzer et al. 2009; Kloos et al. 2009].

Nur über die Analyse der Kovariablen in den verschiedenen Behandlungsgruppen können Rückschlüsse auf systematische Unterschiede erfolgen. Dennoch kann, da Informationen zu Alter, Geschlecht, Diagnose und Schweregrad der Erkrankung bzw. TSH-Wert-Einstellung der Patienten und Ähnliches nicht als Variablen vorhanden sind, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass sich die Behandlungsgruppen systematisch in unbeobachteten Variablen unterscheiden, was einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Behandlungshäufigkeit im Beobachtungszeitraum geändert hat, insbesondere nachdem für Sunitinib im Januar 2007 die AkdÄ eine Bekanntmachung zum Hypothyreoserisiko veröffentlicht hat [AkdÄ 2007]. Daher könnte der Therapiebeginn (Indexdatum) ggf. einen Einfluss auf die Verordnung von Schilddrüsenhormonen haben. Allerdings ist durch die Aufnahme der Kovariable „Indexdatum“ sowie durch die Stratifizierung eine gewisse Korrektur dieses möglichen Bias gegeben.

Weiter kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten ihre erste Verordnung von Sunitinib oder Sorafenib in der Klinik erhalten und daher das wahre Indexdatum nicht erfasst wird.

Außerdem erfolgt die Abschätzung von Schilddrüsenfunktionsverlusten nur über die Verordnung von Schilddrüsenhormonen. Messungen der Schilddrüsenfunktionswerte konnten hier nicht zugrunde gelegt werden. Allerdings kann das Vorliegen einer Schilddrüsenhormonverordnung als ein gutes Indiz für eine behandlungsbedürftige Hypothyreose betrachtet werden.

#### **4.12 Stärken der Studie**

In der DAPI-Verordnungsdatenbank wird ein sehr großer Teil der ärztlichen Verordnungen im ambulanten Bereich für ca. 72 Millionen GKV-Versicherte in Deutschland (90 % der Bevölkerung) abgedeckt. Aufgrund der Größe der Datenbank ist daher eine für die GKV repräsentative Stichprobe abgebildet.



**Studienkonzept**  
Hypothyreosen unter Sorafenib- oder Sunitinib-Therapie

16.08.2010  
Seite 23 von 32

Da das Abrechnungsverfahren nach § 300 SGB V nach standardisierten Routinen erfolgt, ist insbesondere im Feld der PZN aufgrund der Eigenschaften als Prüfziffer eine fehlerhafte Information sehr selten.



## 5 Zeitplanung und Verantwortlichkeiten

Nach Fertigstellung des Studienkonzepts werden folgende Schritte realisiert:

| Meilenstein  | Zuständigkeiten<br>(Qualitätskontrolle) | Zeitraum           |
|--|---|--------------------|
| Generierung des Operationshandbuchs  | KS (RQ)                                 | 11. und 12.01.2010 |
| Programmierung aller Variablen im DAPI-Data Warehouse inkl. Dokumentation im Datenaufbereitungsprotokoll | KS (RQ)                                 | 11.01.-15.01.2010  |
| Qualitätskontrolle der Programmierung vom 18.-22.1.  | RQ (AF)                                 | 18.01.-22.01.2010  |
| Statistische Auswertung inkl. Qualitätskontrolle und Datenaufbereitungsprotokoll                         | AF (KS, SF, RQ)                         | 25.01.-29.01.2010  |
| Erstellen eines Abstracts, z.B. für ICPE-Kongress (Deadline: 10.02.2010)                                 | KS, RQ, SF, AF, SC, WDL, MS             | 01.02.-05.02.2010  |

Im Anschluss soll eine Vollpublikation, möglichst in einem der folgenden internationalen Journale (IF 2008) vorbereitet werden:

1.) Medicine, general and internal:

- a. Lancet (28,4)
- b. BMJ (12,8)
- c. Ann. Intern. Med. (17,5)





d. J. Intern. Med. (5,4)

2.) Oncology:

a. Lancet Oncol. (13,3)

b. J. Clin. Oncol. (17,2)

c. Br. J. Cancer (4,8)

d. Eur. J. Cancer (4,5)

e. Ann. Oncol. (4,9)

f. Anti-Cancer Drugs (2,4)

g. Cancer Res. (7,5)

h. Urol. Oncol. (2,7)

3.) Endocrinology:

a. Eur. J. Endocrinol. (3,8)

b. J. Clin. Endocrinol. Metab. (6,3)

c. Endocrinology (4,9)

d. Thyroid (3,0)

e. J. Endocrinol. (2,8)



**Studienkonzept**  
Hypothyreosen unter Sorafenib- oder Sunitinib-Therapie

16.08.2010  
Seite 26 von 32



## **6 Abkürzungsverzeichnis**

|       |   |
|-------|---|
| ABDA  | ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände  |
| AkdÄ  | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  |
| AMK   | Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker  |
| ATC   | Anatomical Therapeutic Chemical classification: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation |
| DDD   | Defined Daily Dose: definierte Tagesdosen   |
| FDA   | Food and Drug Administration  |
| GKV   | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| KV    | Kassenärztliche Vereinigung   |
| MKI   | Multi-Kinase-Inhibitor  |
| OTC   | „Over the counter“: nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel                                   |
| PZN   | Pharmazentralnummer   |
| SGB V | Sozialgesetzbuch Fünf   |
| UAW   | Unerwünschte Arzneimittelwirkung  |
| WHO   | World Health Organization   |



## **7 Literatur**

ABDATA (Hrsg.): ABDA-Datenbank und ABDA-Artikelstamm, zweimonatliche Aktualisierung, ABDATA Pharma-Daten-Service, Eschborn, Deutschland.

AkdÄ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Hypothyreose häufige UAW unter der Behandlung mit Sunitinib (UAW-News - International). Deutsches Ärzteblatt 2007; 104 (1-2): A86. Zugang via <http://www.akdae.de/20/20/Archiv/2007/751-20070108.html> am 06.01.2010.

ATD Arzneimitteldatenbank des Arznei-Telegramms. Online-Zugriff am 12.01.2010.

Clark T. G., Bradburn M. J., Love S. B., Altman D. G. Survival analysis part IV: further concepts and methods in survival analysis. Br. J. Cancer 2003; 89: 781-786.

Collett, D. Modelling Survival Data in Medical Research. Chapman & Hall / CRC, 2nd edition, 2003.

Curran P. G. et DeGroot L. J. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. Endocr. Rev. 1991; 12: 135-150.

Dawson S. J., Conus N. M., Toner G. C., Raleigh J. M., Hicks R. J., McArthur G., Rischin D. Sustained clinical responses to tyrosine kinase inhibitor sunitinib in thyroid carcinoma. Anticancer Drugs 2008; 19: 547-552.

Dimopoulos M. A. et Eleutherakis-Papaiakevou V. Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. Am J. Med 2004; 117: 508-515.

Escudier B., Eisen T., Stadler W. M., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., Negrier S. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med 2007; 356: 125-134.

Fachinformation Cordarex® (Wirkstoff: Amiodaron), Stand der Information: November 2008. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 21.12.2009.

Fachinformation IntronA® (Wirkstoff: Interferon alpha-2b), Stand der Information: November 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 21.12.2009.

Fachinformation Nexavar® (Wirkstoff: Sorafenib), Stand der Information: Juli 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 06.01.2010.



**Studienkonzept**  
Hypothyreosen unter Sorafenib- oder Sunitinib-Therapie

16.08.2010  
Seite 29 von 32

Fachinformation PasFato<sup>®</sup> (Wirkstoff: 4-Aminosalicylsäure), Stand der Information: Dezember 2008. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 21.12.2009.

Fachinformation Pegasys<sup>®</sup> (Wirkstoff: Peginterferon alpha-2a), Stand der Information: August 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 13.01.2010.

Fachinformation Pegintron<sup>®</sup> (Wirkstoff: Peginterferon alpha-2b), Stand der Information: November 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 13.01.2010.

Fachinformation Rebetol<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ribavirin), Stand der Information: November 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 13.01.2010.

Fachinformation Quilonum<sup>®</sup> (Wirkstoff: Lithium), Stand der Information: März 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 21.12.2009.

Fachinformation Sandostatin<sup>®</sup> (Wirkstoff: Octreotid), Stand der Information: September 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 13.01.2010.

Fachinformation Sutent<sup>®</sup> (Wirkstoff: Sunitinib), Stand der Information: August 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 06.01.2010.

Fachinformation Targretin<sup>®</sup> (Wirkstoff: Bexaroten), Stand der Information: April 2009. Download von [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) am 21.12.2009.

Farwell, A. P. and Braverman, L. E. Thyroid and Antithyroid Drugs, in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter 56 pp. 1511-1540. Brunton, L. L., Lazo, J. S., and Parker, K. L. (Eds.), McGraw-Hill, 11th edition, 2006.

FDA 2006a: Center for Drug Evaluation and Research, Approval Package for: Application Number NDA 21-938 (GIST), NDA 21-968 (MRCC), Medical Review(s), vom 26.01.2006. Download von [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/021938\\_S000\\_Sutent\\_MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938_S000_Sutent_MedR.pdf) am 06.01.2010.

FDA 2006b: Center for Drug Evaluation and Research, Drug@FDA: Sutent Label Information vom 26.01.2006. Download von [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/021968lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021968lbl.pdf) am 06.01.2010.

Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. Wiley-Interscience, 2nd Edition, 1998.



Hoffmann F., Pfannkuche M., Glaeske G. [How often are dates of prescription and dispensing of drugs correct in claims data?]. Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. 2007; 50: 1418-1423.

Hoftijzer H., Heemstra K. A., Morreau H., Stokkel M. P., Corssmit E. P., Gelderblom H., Weijers K. et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur. J. Endocrinol. 2009; 161: 923-931.

Illouz F., Laboureau-Soares S., Dubois S., Rohmer V., Rodien P. Tyrosine kinase inhibitors and modifications of thyroid function tests: a review. Eur. J. Endocrinol. 2009; 160: 331-336.

Jameson, J. L. and Weetman, A. P. Endocrinology and Metabolism: Disorders of the Thyroid Gland, in: Harrison's Principles of Internal Medicine, Chapter 320 pp. 2104-2127. Kasper, D. L., Braunwald, E., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., and Jameson, J. L. (Eds.), McGraw-Hill, 16th edition, 2005.

Kleinbaum, D. G. and Klein, M. Survival Analysis - A Self-Learning Text. Springer, 2nd edition, 2005.

Kloos R. T., Ringel M. D., Knopp M. V., Hall N. C., King M., Stevens R., Liang J. et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 1675-1684.

Kreienbrock, L. and Schach, S. Epidemiologische Methoden. Spektrum Akademischer Verlag, München, 4. Auflage, 2005.

Miyake H., Kurahashi T., Yamanaka K., Kondo Y., Muramaki M., Takenaka A., Inoue T. A. et al. Abnormalities of thyroid function in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib: A prospective evaluation. Urol. Oncol. 2009;

Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., Michaelson M. D., Bukowski R. M., Rixe O., Oudard S. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med 2007; 356: 115-124.

Rothman, K. J. Epidemiology: an Introduction. Oxford University Press, New York, 2002.

Sozialgesetzbuch Fünf (SGB V), download von <http://gesetze.bmas.de/Gesetze/gesetze.htm> am 05.12.2007.

Swart E. für die Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM) und Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden, der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention



**Studienkonzept**  
Hypothyreosen unter Sorafenib- oder Sunitinib-Therapie

16.08.2010  
Seite 31 von 32

(DGSMP). GPS – Gute Praxis Sekundärdatenanalyse: Revision nach Grundlegender Überarbeitung. [Good practice of secondary data analysis, first revision.] Gesundheitswesen 2008; 70: 54-60.

Tamaskar I., Bukowski R., Elson P., Ioachimescu A. G., Wood L., Dreicer R., Mekhail T. et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. Ann. Oncol. 2008; 19: 265-268.

Torino F., Corsello S. M., Longo R., Barnabei A., Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2009; 6: 219-228.

Verrotti A., Scardapane A., Manco R., Chiarelli F. Antiepileptic drugs and thyroid function. J. Pediatr. Endocrinol. Metab 2008; 21: 401-408.

von Elm E., Altman D. G., Egger M., Pocock S. J., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann. Intern. Med. 2007; 147: 573-577.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD-Index 2007.  
<http://www.whocc.no/atcddd/>

Wolter P., Stefan C., Decallonne B., Dumez H., Bex M., Carmeliet P., Schoffski P. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. Br. J. Cancer 2008; 99: 448-454.



## **8 Änderungen zur Vorversion**

Basierend auf der Version 2.2 vom 31.05.2010 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:

- Korrektur der Abbildung 1, da in der Abbildung die Latenzzeiträume für die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und Multikinasehemmern nicht korrekt angegeben waren. Inhaltlich hat sich im Text dadurch nichts geändert.