



TACH-MEDICAL-WRITING

Clinical & Regulatory Writing in der Onkologie

S3- & NICE-Leitlinien-Synthese und methodische Qualitätsprüfung mittels AGREE II

Im Regulatory und Clinical Writing bildet die systematische Auswertung evidenzbasierter Behandlungsleitlinien das Fundament für Zulassungsdossiers, Nutzenbewertungen (z. B. AMNOG) und klinische Schnittstellenberichte. Um die Verlässlichkeit internationaler Leitlinien (z. B. S3, NICE, ESMO) objektiv zu bewerten, kommen methodische Audits mittels standardisierter Instrumente wie AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) zum Einsatz.

Dieses Dokument demonstriert ein strukturiertes Leitlinien-Briefing sowie die methodische Qualitätsevaluierung am Beispiel des metastasierten malignen Melanoms.

MUSTER-FALLBESCHREIBUNG

Gegenstand des Regulatory Briefings ist der Biomarker-gestützte Therapiepfad bei Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation. Auf Basis der aktuellen S3-Leitlinie und der NICE-Guidelines (NG14) soll ein prägnantes Briefing für Clinical Affairs erstellt und die methodische Güte der Leitlinienentwicklung auditiert werden.

TEIL 1: STRUCTURED GUIDELINE BRIEFING (S3 & NICE NG14)

Die aktuellen S3-Leitlinien für das maligne Melanom geben für die medikamentöse Therapie im Stadium IV bei Patient/-innen mit nicht resezierbaren Metastasen folgende Soll-Empfehlungen (Empfehlungsgrad A) vor:

1. Therapie bei BRAF-V600-Mutation Liegt eine BRAF-V600-Mutation vor, soll eine der folgenden Therapieoptionen durchgeführt werden: Eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor. Eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie, entweder als PD-1-Monotherapie oder als Kombinationstherapie aus PD-1- und CTLA-4-Antikörpern. Bisher liegen keine Daten vor, welche die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz (Reihenfolge) dieser beiden Ansätze belegen.
2. Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren Generell soll bei Melanompatient/-innen mit nicht resezierbaren Metastasen die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei gelten folgende Erkenntnisse als Grundlage: PD-1-Antikörper (monotherapeutisch oder in Kombination mit Ipilimumab) sind einer Ipilimumab-Monotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. In der Monotherapie sind PD-1-Antikörper einer Ipilimumab-Monotherapie auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen.

3. Ausschluss der Biochemotherapie Die sogenannte Biochemotherapie – eine Kombination aus Polychemotherapie, Interferon-alpha und Interleukin-2 – soll heute nicht mehr eingesetzt werden. Grund hierfür ist die hohe Toxizität, der kein gesicherter Vorteil hinsichtlich des Überlebens gegenübersteht.

4. Diagnostische Voraussetzung im Stadium IV Als Teil des obligaten Stagings beim Eintritt in das Stadium IV soll der Serum-Wert der Laktatdehydrogenase (LDH) bestimmt werden. Dieser Wert dient als unabhängiger prognostischer Faktor und ist fester Bestandteil der AJCC-Klassifikation. Ergänzender Hinweis: Andere Verfahren wie die Monochemotherapie (z. B. mit Dacarbazin) oder die Polychemotherapie werden in der Leitlinie lediglich als „Kann“- Empfehlungen (Grad 0) aufgeführt, falls die oben genannten überlegenen Schemata nicht infrage kommen.

Zum Thema Nachsorge legt die S3-Leitlinie folgende zentrale Soll-Empfehlungen und risikoadaptierte Schemata fest:

1. Verbindliche Untersuchungen (Empfehlungsgrad A) Die Leitlinie schreibt zwei Maßnahmen als obligat („soll“) vor: Körperliche Untersuchung: Diese soll bei allen Melanompatient/-innen im Rahmen der Nachsorge erfolgen. Sie umfasst eine gezielte Anamnese, die Inspektion des gesamten Integuments sowie die Palpation der Primärnarbe und der Lymphabstromgebiete. Lymphknoten-Sonographie: Bei Patient/-innen ab Stadium IB soll eine lokoregionale Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden. Diese Methode ist der alleinigen Palpation (Abtasten) in der Detektion von Metastasen deutlich überlegen.

2. Dauer der Nachsorge Die Nachsorge sollte über einen Zeitraum von 10 Jahren erfolgen. Nach diesem Zeitraum ist eine weitere jährliche Ganzkörperuntersuchung zur Früherkennung von Zweitmelanomen sowie die lebenslange Selbstuntersuchung durch den Patienten ratsam.

3. Selbstuntersuchung Die Selbstuntersuchung durch die Patient/-innen wird als essenzieller Bestandteil angesehen. Patient/-innen sollten daher eine entsprechende Anleitung erhalten, um neue Hautveränderungen oder Rezidive selbstständig frühzeitig zu erkennen. In Deutschland werden derzeit noch vergleichsweise wenige Rezidive (ca. 6 %) primär durch den Patienten selbst entdeckt, was die Bedeutung der Schulung unterstreicht. (Leitlinienprogramm Onkologie [OL], 2020)

TEIL 2: METHODISCHES LEITLINIEN-AUDIT MITTELS AGREE II

Das AGREE-II-Instrument evaluiert 23 Kriterien in 6 Domänen. Auszug aus den zentralen Audit-Ergebnissen der S3-Leitlinie:

- Domäne 1 (Geltungsbereich und Zweck): - **erfüllt.**

Zielpopulation, klinische Fragestellungen und Zielanwender sind präzise definiert.

- Domäne 3 (Genauigkeit der Leitlinienentwicklung): - **erfüllt**

Systematische Literaturrecherche, explizite Verknüpfung zwischen Evidenz und Empfehlungen (GRADE-Systematik) sowie externes Peer-Review vor Publikation nachgewiesen.

- Domäne 5 (Anwendbarkeit): - **teilweise erfüllt**

Die Leitlinie bietet Algorithmen für den Praxisalltag, berücksichtigt jedoch organisatorische und kostenbezogene Barrieren bei der Implementierung innovativer Kombinationstherapien nur eingeschränkt.

- Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit): - **erfüllt**

Offenlegung aller Interessenkonflikte des Leitliniengremiums und strikte Unabhängigkeit von kommerziellen Sponsoren.

FAZIT & METHODISCHE KONSEQUENZ:

Ein strukturiertes Leitlinien-Briefing übersetzt komplexe Empfehlungswerke in entscheidungsorientierte Vorgaben für Clinical & Regulatory Affairs. Die methodische Prüfung mittels AGREE II sichert ab, dass nur qualitativ hochwertige, unverzerrte Behandlungspfade als Referenz für regulatorische Prozesse herangezogen werden.

Methodik & Erstellung: Franziska Tach, B.Sc. | Medical Writerin

Website: www.tach-medical-writing.de