

**IQWiG-Herbst-Symposium
25.11. und 26.11.2011**

Methodik zwischen Regeln und Willkür

**Surrogatendpunkte
– irgendwo zwischen unverzichtbar und indiskutabel –**

**Prof. Dr. Gerd Glaeske
Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS)**

**Kein Interessenskonflikt im Sinne der Uniform Requirements for Manuscripts
submitted to Biomedical Journals der ICMJE
Drittmittel von Kassen und KVen**

Die Rahmenbedingungen

- SGB V §§ 2, 12, 70: Allgemein anerkannter herrschender Kenntnisstand in der Medizin, Berücksichtigung des therapeutischen Fortschritts (*Evidenz*), Wirtschaftlichkeit (*Effizienz*) Humanität (*Lebensqualität*)
- Patientenorientierter Nutzen (auch verankert in der G-BA Verfahrensordnung § 20, Abs. 2): Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität, interventionsbezogener Aufwand, Patientenzufriedenheit (IQWiG-Nutzendefinition)
- Im SGB V § 35 b übernommen: „...Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität...“

Was müssen Surrogatparameter können?

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

VOLUME 69 NUMBER 3

MARCH 2001

COMMENTARY

Biomarkers and surrogate endpoints:
Preferred definitions and conceptual
framework

Biomarkers Definitions Working Group *Bethesda, Md*

„Ein Surrogat-Endpunkt ist ein Biomarker [Merkmal], der als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt werden soll. Er soll den klinischen Nutzen oder den Schaden oder das Fehlen von Nutzen oder Schaden auf der Basis von epidemiologischen, therapeutischen, pathophysiologischen oder anderer wissenschaftlichen Evidenz vorhersagen können“ (Biomarkers Definitions Working Group 2001)

Was müssen Surrogatparameter können?

- Ein klinischer Endpunkt ist ein Merkmal, das ausdrückt, was ein Patient fühlt [Lebensqualität], wie er funktioniert [Morbidität] oder überlebt [Mortalität].“ (dto.)
- Akzeptanz von Surrogatendpunkten nur bei „eindeutigen Belegen aus Interventionsstudien für einen ...konsistenten gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts.“ (IQWiG-Methoden 2006)

- Sind die Ergebnisse von Surrogatmarkerstudien glaubhaft?
 - Besteht eine starke **unabhängige und konsistente Assoziation** zwischen dem Surrogatendpunkt und dem patientenrelevanten Endpunkt?
 - Zeigen randomisierte Studien **verschiedener Medikamentenklassen**, dass die Veränderung des Surrogatendpunkts konsistent patientenrelevante Endpunkte verbessert?
 - Zeigen randomisierte Studien **der gleichen Medikamentenklassen**, dass die Veränderung des Surrogatendpunkts konsistent patientenrelevante Endpunkte verbessert – in der Regel nämlich kein Klasseneffekt (siehe auch HTA-Bericht S.Mangiapane et al., 2010)?
- Wie können die Ergebnisse in die Patientenversorgung einfließen?
 - Stehen die wahrscheinlichen Behandlungsvorteile im Verhältnis zu möglichen Risiken und den Kosten?

Die deutsche Diskussion ist noch nicht so alt....

- Surrogatparameter als „Ersatzmessgrößen“ – mit Verbindung zu einem für die Patienten bedeutsamen Ereignis, aber keine nachgewiesene Sicherheit (klinischer Endpunkt) erlauben
- „Trugschlüsse“ als Folge – und damit **Unsicherheit** im patientenrelevanten Nutzen und **Gefahr des Schadens**
- Mühlhauser I, Berger M (1996) „Surrogat-Marker: Trugschlüsse“. Dt Ärztebl 93: A-3280-3283 (Beispiele):

Endpunkt	Surrogat	Ergebnis
Primärpräev. der KHK mit Clofibrat	Serumcholesterin↓	Inzidenz isch. Herz-Krankh. – 20%, Gesamt mortalität + 47%
Verhind. Lungenkrebs Betacaroten	Vit. Serumspiegel↑	Unter Betacaroten Vit. E / Lungenkrebs +18% Gesamt mortalität + 8%

Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention

Systematic Review and Meta-analysis

Coran Bjelakovic, MD, DrMedSci

Dimitrinka Nikolova, MA

Lise Lotte Gluud, MD, DrMedSci

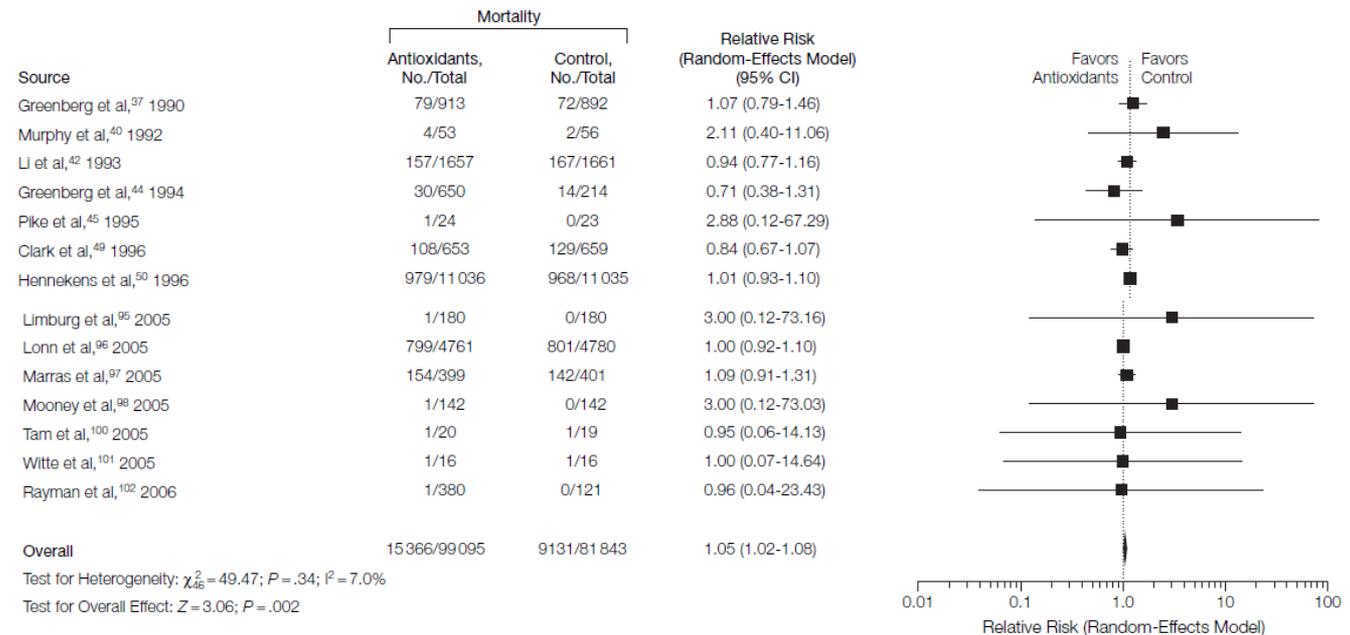
Rosa G. Simonetti, MD

Christian Gluud, MD, DrMedSci

Context Antioxidant supplements are used for prevention of several diseases.

Objective To assess the effect of antioxidant supplements on mortality in randomized primary and secondary prevention trials.

Figure 2. Intervention Effect of Antioxidant Supplements vs Placebo on Mortality in Trials With Low Risk of Bias



Error bars indicate 95% confidence intervals (CIs).

Vitaminstudien – schon lange ein Surrogat-Problem.....

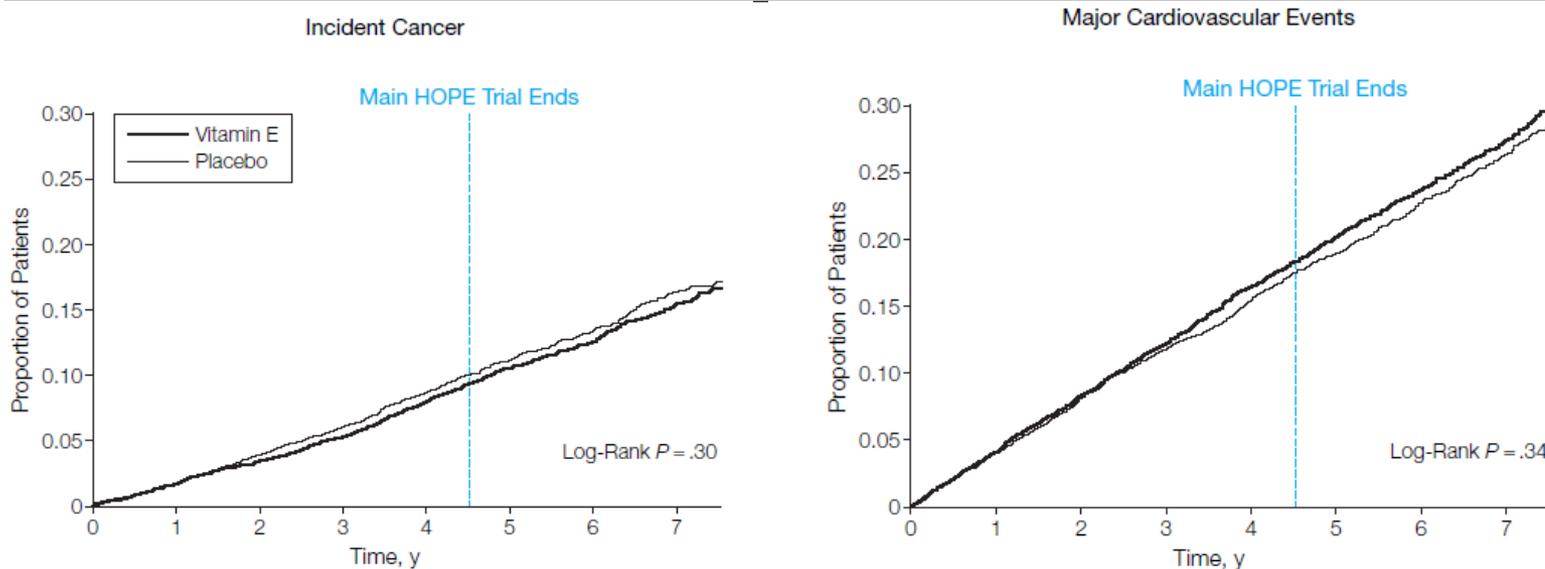
Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer

A Randomized Controlled Trial

The HOPE and HOPE-TOO Trial
Investigators*

Context Experimental and epidemiological data suggest that vitamin E supplementation may prevent cancer and cardiovascular events. Clinical trials have generally failed

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of the Effects of Vitamin E on Incident Cancer and Major Cardiovascular Events for All 9541 Study Patients



No. at Risk								
Vitamin E	4761	4617	4441	4279	3946	2972	2168	1783
Placebo	4780	4638	4452	4266	3957	2959	2130	1754

No. at Risk								
Vitamin E	4761	4548	4328	4130	3810	2874	2091	1714
Placebo	4780	4571	4355	4142	3854	2883	2091	1732

1342 JAMA, March 16, 2005—Vol 293, No. 11 (Reprinted)

©2005 American Medical Association. All rights reserved.

Beispiel Beta-Carotin: Eigentlich gute “Voraussetzungen”!

(Mühlhauser, Meyer 2006)

- „Es handelt sich um ein physiologisches Substrat.
- In vielen Studien wurde übereinstimmend gezeigt (Konsistenz), dass ein niedriger Serumvitaminspiegel mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden ist.
- Die antioxidative Wirkung des Beta-Carotins ist experimentell belegt und wird als wesentlich zur Vermeidung von Erkrankungen angesehen.
- Durch orale Zufuhr lässt sich der Serumvitaminspiegel auf „normale“ Werte anheben.
- Aber auch in den Kontrollgruppen (Placebobehandlung) der Interventionsstudien ist die inverse Assoziation zwischen Surrogat (Serumvitaminspiegel) und Endpunkten (Lungenkrebs, kardioaskuläre Ereignisse) nachweisbar.“

Einer der größten Irrtümer in der Medizin – zum Schaden der Patientinnen

- Fortsetzung: Mühlhauser I, Meyer G (2006) Psychother Psych Med 56:193 – 201
- **Schwerpunkt menopausale Hormontherapie**

Endpunkt	Surrogat	Ergebnis
Präv. von HI Östrogene/Gestagene	Cholesterin-/ Blutzuckerspiegel ↓	Zunahme von HI, Schlaganfall, Lungenembolie
Präv. von Demenz (dto.)	neuronale Neuronale Funk- tion. Neuroprotek- tiv ↑	Zunahme Demenz Verschlechterung der Kognition
Präv. von Harnin- kontinenz (dto)	Trophik der Urogenital- Schleimhaut ↑	Zunahme und Ver- schlechterung von Inkontinenz

Einer der größten Irrtümer in der Medizin – zum Schaden der Patientinnen

- Welche Surrogatstudien wurden für die Hormontherapie publiziert? Nur einige Beispiele von vielen:

Anstieg des HDL, Abfall LDL

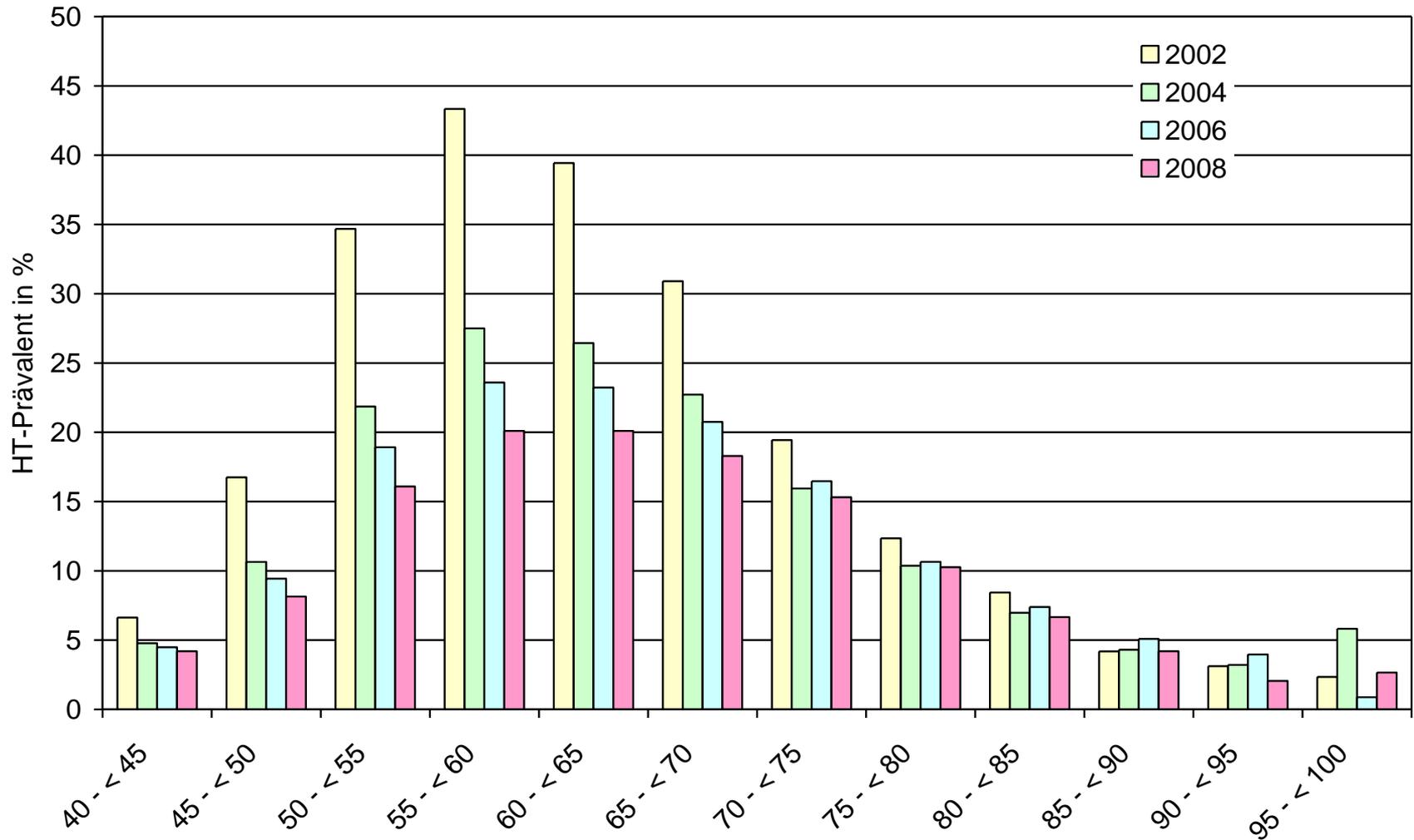
Anstieg von Prostaglandin I₂
Blockade der Ca-Kanäle

Öffnung der Kalium-Kanäle

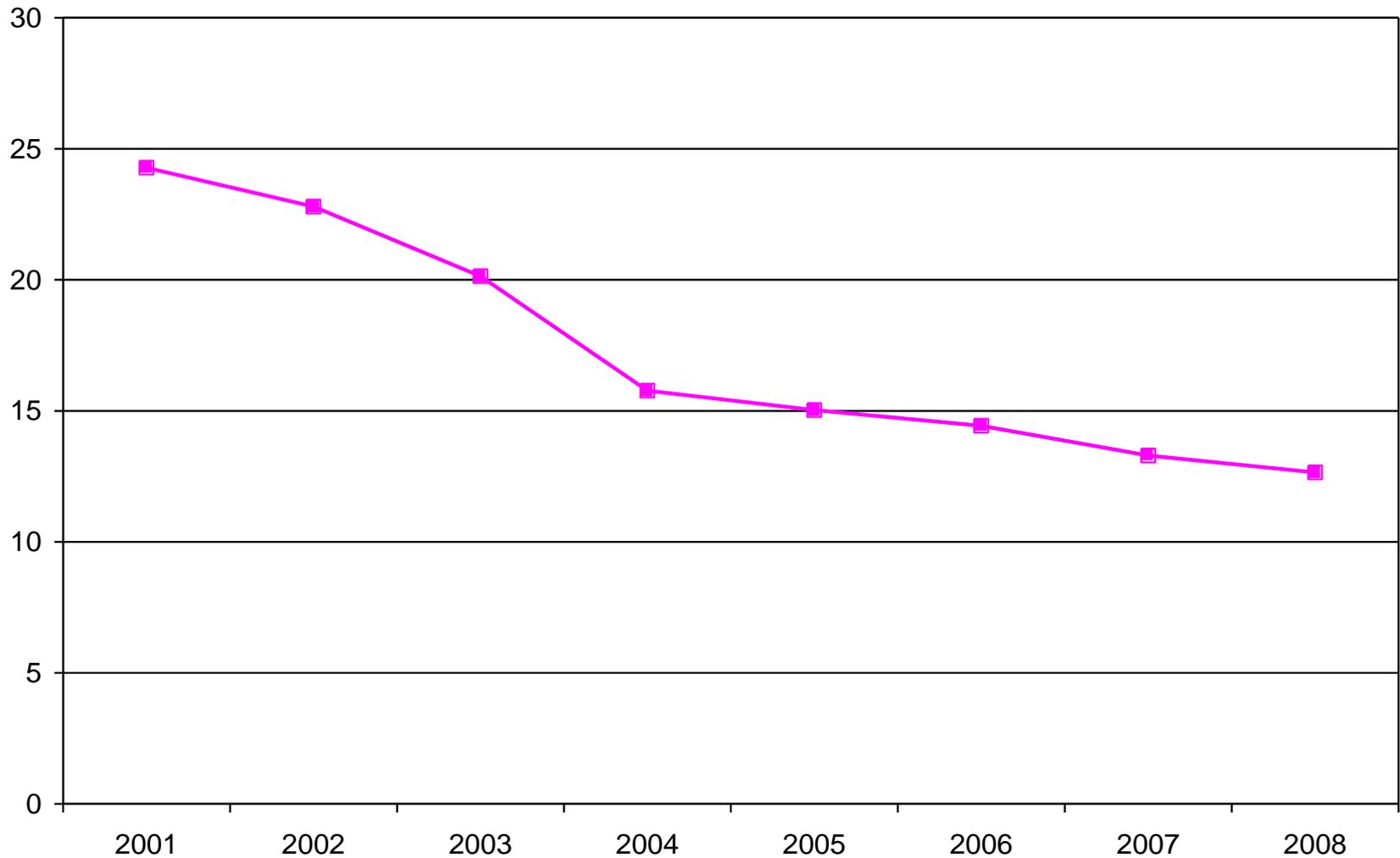
Steigerung der
Insulinsensitivität
Blutzuckersenkung
Einbau von Kollagen
und Elastin
Antioxidativer
Gefäßeffekt

- „Hormonersatztherapie nützt *zweifelsfrei* zur Primärprävention; wovon ZNS, Herzkreislaufsystem und Knochen profitieren“ (Deutsches Ärzteblatt 97, 28. April 2000)

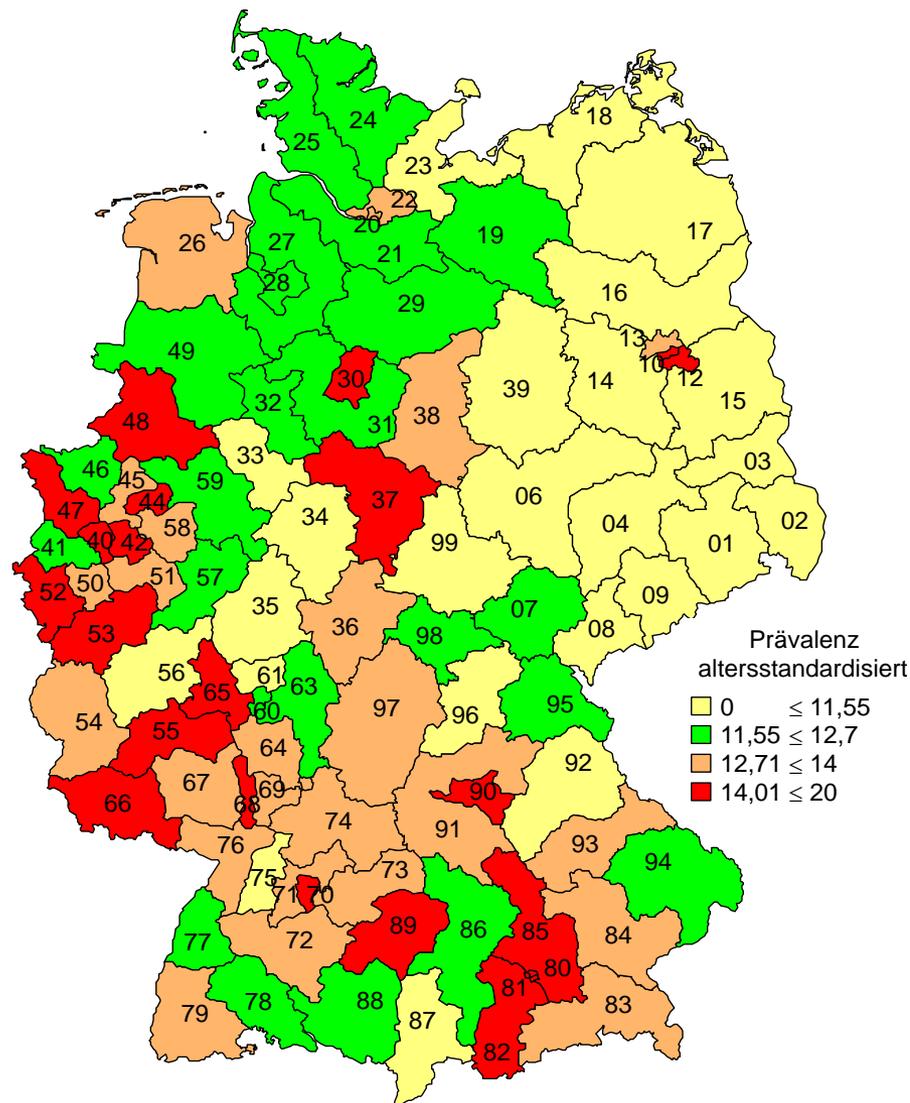
Anteil der Hormonanwenderinnen unter den weiblichen durchgehend Versicherten der GEK nach Alter



Altersstandardisierte Verordnungsprävalenz der Hormonpräparate bei den durchgehend versicherten Frauen der GEK im Alter zwischen 40 und 100 Jahren in der Zeit von 2001 bis 2008



Verordnungsprävalenz der Hormontherapie im Jahr 2008 altersstandardisiert mit der KM6 und mit Quartilsgrenzen aus 2008 – small area variations!



Weniger Schaden aufgrund guter Endpunktstudien

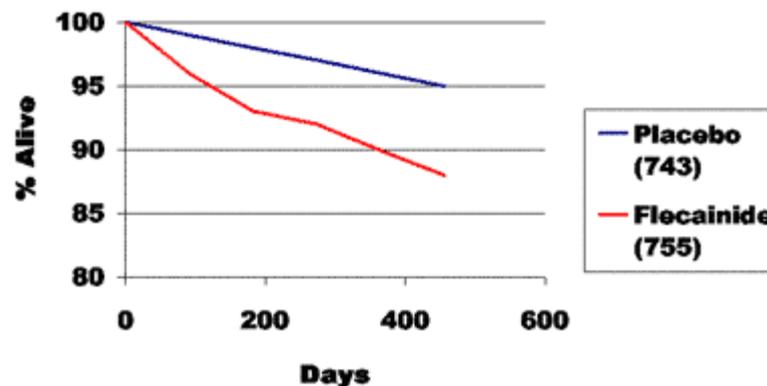
- Seit 2000 sinken Hormonverordnungen für Frauen ab 40, die Verordnungsprävalenz liegt bei ca. 15%. Allerdings zeigen neue Hormonkombinationen wie z.B. Lafamme oder Angeliq nicht nachvollziehbare Steigerungen – allzu schnelles Vergessen?
- **Rückgänge in der Brustkrebsinzidenz erkennbar:** Zwischen 2003 und 2005 (Krebsregister Saarland und Schleswig-Holstein) Rückgang der Krebshäufigkeit: um jährlich 5,7 Prozent im Saarland und jährlich 6,8 Prozent in Schleswig-Holstein. Bei den 50- bis 69-jährigen Frauen Rückgang mit 19 Prozent am höchsten (A. Katalinic, 2008).
- Rückgänge der Hormonverordnungen in der unteren Altersgruppen deutlich stärker als in den höheren, dort allerdings ein niedrigeres Niveau (Dauerverordnungen als Osteoporoseprophylaxe?) – mehr “Gegenöffentlichkeit” stärkt Patientinnen!

Andere Surrogat-Trugschlüsse... (Übersichten bei Grimes et al., 2005 bzw. 2010)

- Die Therapie mit **Fluoriden** auf der Basis der Knochendichte zur Vermeidung von Brüchen hatte entweder keinen Effekt oder **erhöhte das Risiko von Frakturen** (Riggs et al., NEJM 1990; 322:802-809; Kleerekoper et al., Osteoporosis Int 1991; 1:155-61)
- Epoprostenol und Ibopamin wurden bezügl. der Surrogate „bessere Belastbarkeit“ resp. „Verringerung der Herzinsuffizienzsymptome“ **positiv** bewertet – die **Mortalität stieg aber an** (Califf et al., Am Heart J 1997; 134:44-54; Hampton et al., Lancet 1997; 349: 971-977)
- Nicht einmal das Risiko des **Reißens eines Kondoms** ist ein guter Surrogatparameter für das Entstehen einer Schwangerschaft: Die 8-fach erhöhte Reißquote eines nicht-Latexkondoms gegenüber einem Latexkondom führte nicht zu einer signifikant erhöhten Schwangerschaftsquote. (Walsh et al., Perspect Sex Reprod Health 2003; 35:79-86)

Andere Surrogat-Trugschlüsse mit erheblichem Schadenspotenzial: Kardiovaskuläres System und Diabetes

- **Verstärkte Blutdrucksenkung** (Surrogatmarker) ohne Benefit für patientenrelevante Endpunkte: Telmisartan vs. Ramipril (ONTARGET): Verstärkt UAW (Hypotension), **kein besseres Outcome** tödlicher/nicht-tödlicher kardiovas-kulärer Ereignisse (N Engl J Med. 2008; 358:1547-1559)
- **Blutdrucksenkung** mit **unretardiertem Nifedipin** als KHK-Sekundärprävention dosisabhängig zu einer **signifikant erhöhten Mortalität** (Furberg et al., Circulation 1995; 92:1326-31)
- CAST-Studie: Mit Flecainid effektive **Hemmung von Arrhythmien** nach Myokardinfarkt, aber **signifikant höhere Sterblichkeit!** (N Engl J Med. 1989;321:406–412[1])



Andere Surrogat-Trugschlüsse mit erheblichem Schadenspotenzial: Kardiovaskuläres System und Diabetes

- **Sinkende Homocysteinspiegel** (durch Kombination von Folsäure, Vit B6/B12, 7 Jahre) kein gesicherter Zusammenhang zur Senkung des Risikos aus epidemiol. Studien hoher Homocysteinspiegel für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (JAMA 2008; 299:2027-2036)
- **Rosiglitazon** macht zwar **Blutzuckersenkung** (Surrogatparameter), **aber Zunahme** von Herzinfarkten, Herzinsuffizienz und Brüchen (JAMA 2007; Mühlhauser, Müller 2009)

Pressemitteilung

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nr. 10 / 2010

Arzneimittel

G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus

Berlin, 17. Juni 2010 – Glinide und Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 können künftig nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden. Dies hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am Donnerstag in Berlin beschlossen und damit entsprechende Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) umgesetzt.

Glinide und Glitazone sind orale Antidiabetika, die zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 2) verordnet werden. Bei der Bewertung der Glinide führte der nicht belegte Nutzen zu dem Verordnungsabschluss. Eine Ausnahme wurde für Diabetiker mit schweren Nierenfunktionsstörungen getroffen. Für diese PatientInnen und Patienten kann der Wirkstoff Repaglinid weiterhin verordnet werden. Bei der Nutzenbewertung der Glitazone war das deutlich belegte Schadenpotenzial Grund für den Verordnungsabschluss: Studien zufolge kann die Behandlung mit Glitazonen sowohl zu Knochenbrüchen als auch zu gravierender Herzschwäche führen.

Seite 1 von 2

Ihre Ansprechpartner:
Kat Forstka

Telefon:
0049(0)30-275008-171

Telefax:
0049(0)30-275008-105

E-Mail:
Kat.Forstka@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Warum denn überhaupt Surrogatparameter?

- Surrogatparameter erlauben zwar keine sichere Aussage bezüglich der klinischen Endpunkte, sie werden genutzt, um in Studien die Laufzeit und die Größe der Studien zu reduzieren
- Surrogatparameter können dann Relevanz bekommen, wenn sie in Beziehung auf bedeutende und patientenorientierte Endpunkte validiert sind.
- Ein Surrogatparameter kann ein Proxy für ein seltenes Outcome (z.B. VTE) oder für eine sich langsam entwickelnde Krankheit (z.B. bestimmte Krebserkrankungen) sein.
- Ein nicht nachweislich valider Surrogatparameter eignet sich aber nie zur Bestimmung eines patientenrelevanten Nutzens

Gibt es akzeptable Surrogatmarker....? (Sawicki 2006*)

- Die Berücksichtigung der glomerulären Filtrationsrate pro Zeiteinheit bei blutdrucksenkenden Präparaten – Dialyse erst nach 15 Jahren, Filtrationsratenveränderung bietet bereits nach 2 Jahren Hinweise auf den Nutzen.*)
- Der HbA_{1c}-Wert ist bei **Diabetes-Typ-1** gut geeignet als Hinweis auf **mikrovaskuläre** Ereignisse, **nicht** aber **für makrovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetes***)
- Eng verbunden sind die Größen „retinale Laserkoagulation (RL)“ und Erblindung bei diabetischer Retinopathie – allerdings muss die Reduktion des Risikos für die RL nicht zwangsläufig bedeuten, dass auch das Risiko für Erblindungen reduziert wird.*)
- Denkbar möglicherweise: Reduktion der histologisch positiven Konisationen bei HPV-geimpften Frauen als Hinweis auf einen Nutzen vor der endgültigen Nutzenbestimmung in >30 Jahren (derzeit denkbar über Register oder – als Proxy - mit Kassen- und Arzt-Daten)

**Sicherstellung einer effizienten
Arzneimittelversorgung
in der Onkologie**

Fachliche Leitung: Prof. Dr. Gerd Glaeske

Wissenschaftliche Mitarbeiterin: Maike Rehrmann, M.A.

Experten:

**Prof. Dr. Klaus Höffken
Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig
Prof. Dr. Matthias Schrappe
Prof. Dr. Lothar Weißbach
Prof. Dr. Eberhard Wille**

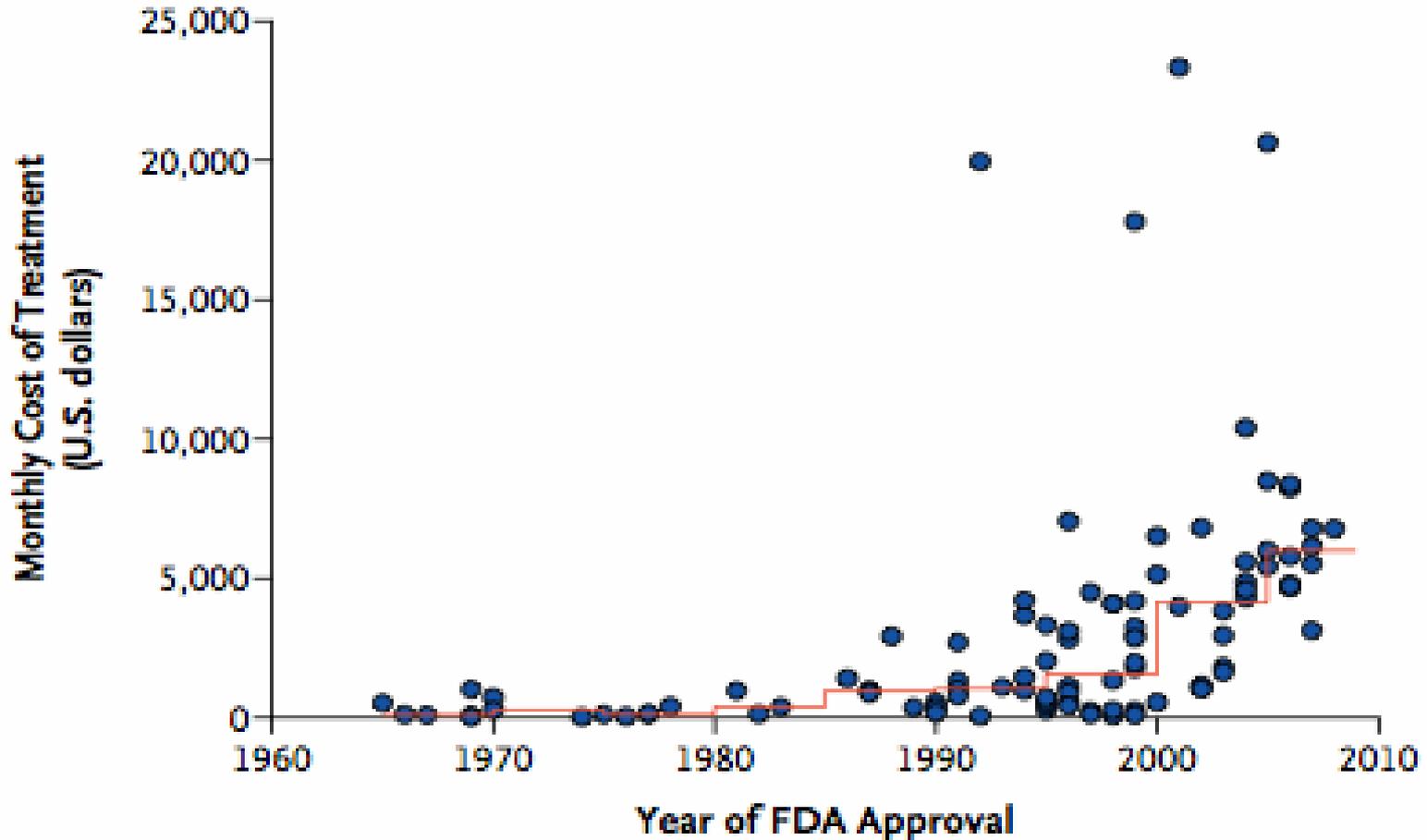
Bremen, August 2010

Jahrestherapiekosten für monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer

Monoklonale Antikörper und Tyrosinkinasehemmer	Therapiekosten pro Jahr in €
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab (Avastin)	37.200
Trastuzumab (Herceptin)	38.200
Rituximab (Mab Thera)	47.200
Cetuximab (Erbix)	50.120
Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Erlotinib (Tarceva)	31.080
Imatinib (Glivec 400)	36.400
Sorafenib (Nexavar)	46.000
Sunitinib (Sutent)	50.920
Nilotinib (Tasigna)	61.600

Quelle: BMG 2008.

Monatliche Kosten und Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration von 1965 bis 2008



Monatliche Durchschnittskosten von Krebsarzneimitteln zum Zeitpunkt der Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA), zwischen 1965-2008. Gezeigt werden Kosten für eine ein-monatige Krebsbehandlung einer Person, die 70kg wiegt. Preise sind angepasst an den Wert des Dollars in 2007 und reflektieren den gesamten Preis der Arzneimittel zum Zeitpunkt der Zulassung, d.h. sowohl den Erstattungsbetrag der Medicare, als auch den Betrag, der durch Patienten selbst erbracht wird bzw. durch private Zusatzversicherungen.
Quelle: Bach 2009

Weltweite Markteinführung neuer Arzneimittel nach therapeutischem Anwendungsgebiet zwischen 1982 und 2003

Therapeutisches Anwendungsgebiet	Neue Arzneimittel (gesamt)	Neue Arzneimittel (globale Einführung)	Neue Arzneimittel (erste in einer Wirkstoffklasse)	Neue Arzneimittel (Biopharmazeutika)
Zentrales Nervensystem	130	57	12	1
Kardiovaskuläres System	128	45	7	5
Antinfektiva	127	62	12	6
Onkologika	99	52	21	25
Verdauungstrakt und Metabolismus	86	29	13	9
Skelettmuskelkrankheiten	70	28	5	7
Blut und blutherstellende Organe	59	24	9	15
Atemsystem	57	21	5	2
Dermatologie	49	21	7	3
Sonstige	118	49	24	18

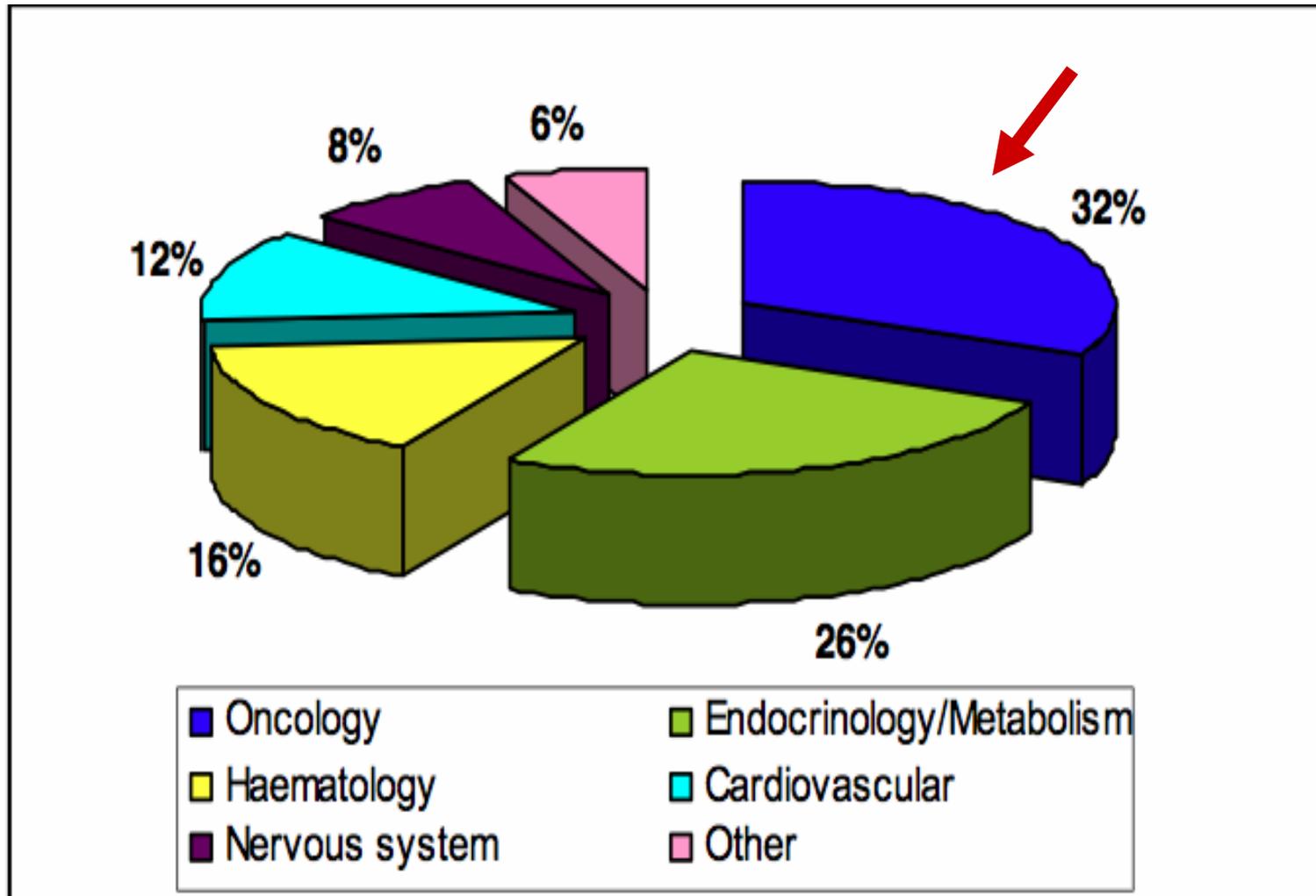


Anmerkung: Globale Einführung: in der Mehrzahl der G7-Länder; „erstes Arzneimittel in einer Wirkstoffklasse: erste Arzneimittelführung in einer speziellen fünfstelligen „Uniform System of Classification“-Kategorie oder einer vierstelligen „Anatomic Therapeutic Classification“-Kategorie, basierend auf Daten von IMS Health, Biopharmazeutika nach Definition von IMS Health.



Quelle: DiMasi/Grabowski 2007

Verteilung der Arzneimittelzulassungen mit Orphan-Drug-Status nach therapeutischem Gebiet



Quelle: EMA 2008

Neue Arzneimittel#: zulassungsrelevante Studien (Quelle: EPAR)

Jahr	Aktive Vergleichsbehandlung*	Placebo	Endpunkt patientenrelevant**	Endpunkt nicht patientenrelevant
2009	10	24	13	21
2010	9	15	6	18
Gesamt	19	39	19	39

Impfstoffe und „orphan drugs“ nicht berücksichtigt.

* aktive Vergleichsbehandlung:

mindestens eine der Zulassungsstudien hatte einen Arm mit Vergleichsbehandlung.

**Endpunkt patientenrelevant:

mindestens eine der Zulassungsstudien erhob einen patientenrelevanten Endpunkt.

Krebsmedikamente – oft auf der Basis von Surrogatendpunkten zugelassen....

Krebsbehandlung

Zeit ist Geld

Übersicht über Wirksamkeit und Kosten verschiedener neuer Krebsmedikamente bei Patienten mit metastasierendem Tumor.

Produktname	Arzneistoff	Indikation/Erkrankung	Durchschnittliche Lebensverlängerung	Kosten pro Behandlung in Euro
Tarceva® Tabl.	Erlotinib	Bauchspeicheldrüsenkrebs	+ 24 Tage	24.000
Vectibix®	Panitumumab	Darmkrebs	+ 35 Tage	42.000
Erbix®	Cetuximab	Darmkrebs	+ 1,2 Monate	50.000
Alimta®	Pemetrexed	Lungenkrebs	+ 1,7 Monate	47.000
Tarceva® Tabl.	Erlotinib	Lungenkrebs	+ 2,0 Monate	30.000
Avastin®	Bevacizumab	Lungenkrebs	+ 2,0 Monate	70.000
Erbix®	Cetuximab	Krebs im Kopf-/Hals-Bereich	+ 2,7 Monate	45.000
Nexavar®	Sorafenib	Leberzellkarzinom	+ 2,8 Monate	58.000
Nexavar® Tabl.	Sorafenib	Nierenzellkarzinom	+ 3,4 Monate	58.000
Avastin®	Bevacizumab	Darmkrebs	+ 4,4 Monate	26.000
Herceptin®	Trastuzumab	Brustkrebs	+ 4,8 Monate	42.000
Avastin®	Bevacizumab	Brustkrebs	+ 6,6 Monate	67.000

Quelle: Claudia Wild, Brigitte Piso (Hg.): „Zahlenspiele in der Medizin“

Avastin geeignet für P4P-, Risk- oder Cost-Sharing Verträge?

U S Department of Health and Human Services
FDA, U S Food and Drug Administration

FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: Dec. 16, 2010

Media Inquiries: Erica Jefferson, 301-796-4988, erica.jefferson@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label

Drug not shown to be safe and effective in breast cancer patients (Zulassung 2008)

The U.S. Food and Drug Administration announced today that the agency is recommending removing the breast cancer indication from the label for Avastin (bevacizumab) because the drug has **not been shown to be safe and effective for that use. (Abstimmung 2011: 11 : 1 für die Zulassungsrücknahme!)**

Surrogatparameter in der Onkologie: Response, PFS, TTP

- EMA-Ergebnisse 1995-2006: 11 Wirkstoffe in 17 Indikationen für hämatologische Neoplasien (Bertele et al., 2007; van Luijn et al 2006)
Klinische Studien N = 25, 6.011 Patienten, Basis der Zulassung: **Single-Arm Trials N = 9**, RCT's N = 8
Endpunkte: „Response“ 12/17, Gesamtüberleben 2/17
„added value“ (harter Endpunkt, eindeutiger klinischer Effekt, adäquate Vergleichssubstanz) nur bei 4/11 Wirkstoffen
- „...the conduct of countless **small single-arm trials** is not an efficient use of patient or financial resources.“ (I.Tannock, 1983)
- **Surrogat endpoints for survival**, incl. biomarkers in trials of targeted therapy, should only be used if they have demonstrated to **correlate with overall survival.**“ (Booth et al., 2008)
- **Progression-free survival (PFS)** ist nur in wenigen Fällen korreliert mit dem Gesamtüberleben – PFS kann bedeuten Tod oder objektive Verschlechterung des Tumors (kombinierter Endpunkt), **Time-to-progression (TTP)** betrifft nur den zweiten Aspekt von PFS

Beispiele aus der Urologie (Lavallée et al., 2011) - PSA

- Einer der meist diskutierten Surrogatmarker: **PSA-Werte als prognostischer Faktor** für das prostate cancer-specific survival (PCSS)
- Die Realität: Viele Studien zeigen die **Inkonsistenz des Zusammenhangs**: Viele Interventionen zeigen ein Absinken des PSA-Wertes ohne eine Veränderung der Entwicklung des Prostata-Krebs (z.B. nach Mitoxantron oder Prednison bei castration resistant prostate cancer (androgenresistentes Prostatakarzinom)) (Tannock et al., 1996)
- Hohe PSA-Effekte haben wenig oder gar keine Effekte auf das PCSS – daher **inadäquater Surrogatendpunkt**
- Aber: Da es unwahrscheinlich ist, dass bei einer therapeutischen Intervention das PCSS positiv beeinflusst wird, wenn der PSA-Wert nicht sinkt, könnte der **PSA-Wert als frühes Signal** für eine Beendigung einer klinischen Studie bei Prostatakrebs genutzt werden

Effects of cancer drugs on survival: often poorly evaluated



● Overall survival is the gold-standard endpoint when evaluating the efficacy of cancer drugs.

● Progression-free survival is an endpoint that combines two very different components: death or objective worsening of the tumour. It is a heterogeneous endpoint and measurement of the second component is imprecise. There are few examples where a correlation has been established between progression-free survival and overall survival.

● Time to progression is an endpoint of limited interest: it only takes into account the second component of the progression-free survival composite endpoint.

● Disease-free survival is a variant of progression-free survival and is most frequently used for adjuvant treatments.

Rev Prescrire 2009; 29 (305): 218-221.



Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie

Auf Grundlage der eingeschlossenen Validierungsstudien wurde die Validität der Surrogatendpunkte sowohl für Brustkrebs als auch für Darmkrebs in jedem Fall als insgesamt unklar bewertet. In den meisten Fällen waren die Korrelationen der jeweiligen Effekte nicht ausreichend hoch, sodass damit die notwendige Bedingung für den Nachweis der Validität nicht erfüllt war. In allen Studien wurde außerdem die Aussagesicherheit als niedrig bewertet. Daher blieb die Validität bei allen untersuchten Surrogatendpunkten unabhängig von den statistischen Ergebnissen letztlich unklar.

Fazit und Schlussfolgerungen

- „Use of invalid surrogate end points causes illness and death.“
- „Clinical use of unproven surrogate end points is unscientific and potentially dangerous.“
- „Adoption and use of surrogate end points lacking validation, especially in cardiovascular medicine, have caused thousands of patients‘ death, a serious violation of the ethical principle of beneficence.“ (Grimes et al. 2010)
- „Ergebnisse aus Surrogatmarkerstudien sollten nur dann Eingang in ein Behandlungskonzept finden, wenn
 - die Krankheit lebensbedrohlich ist,
 - ein sehr hoher Leidensdruck des Patienten besteht,
 - die Effektgröße der Intervention auf den Surrogatendpunkt groß, präzise und klinisch relevant ist und
 - keine gute andere Behandlungsalternative vorliegt.“ (Bucher, 2008)
- Daher als Fazit mit Blick auf den Patientennutzen: **Nur sehr selten unverzichtbar, meist aber indiskutabel und schädlich und Klasseneffekte als cave!**

1991



* Skeptikämie: eine seltene Erkrankung mit geringer Ansteckungsgefahr. Ein Medizin-
studium bewirkt meist lebenslange Immunität.

...und das wäre schlecht für die
Patientinnen und Patienten!



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit...**

gglaeske@zes.uni-bremen.de

