

Surrogate in der Onkologie

Krebsmittel werden meist auf Basis von Surrogateffekten zugelassen.

Bisher ist unbewiesen, ob damit valide Vorhersagen zu Überleben und Lebensqualität der Patienten möglich sind.



Die meisten Onkologika werden auf Basis ihrer Effekte auf Surrogate zugelassen; sie dienen als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte. Surrogate reagieren schneller auf Therapien, sind einfacher zu bestimmen und verringern den Studienaufwand. Es drohen aber fatale Fehlschlüsse, wenn der Patientennutzen allein aus Effekten auf Surrogate abgeleitet wird: Antiarrhythmika wie Flecainid reduzieren Extrasystolen, erhöhen aber die Sterblichkeit; Fluoride steigern die Knochendichte, aber auch die Zahl der Frakturen; Rosiglitazon senkt den HbA1C-Wert, steigert aber die Infarktrate. Gemäß AMNOG muss künftig für Arzneimittel zur Preisfestsetzung innerhalb der GKV im Jahr nach Zulassung eine frühe Nutzenbewertung erfolgen. Nutzen ist dabei konkretisiert als Verlängerung des Überlebens, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verträglichkeit und der Lebensqualität. Die Diskrepanz zu den für Zulassungen verwendeten Surrogaten ist offenbar. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat deshalb das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die Vorhersagekraft

von Surrogaten für den patientenrelevanten Nutzen zu bewerten. Sein aktueller Bericht stellt den Erkenntnisstand zur Validierung von Surrogaten umfassend dar. Methodisch ist ein Verfahren der Wahl bisher nicht bekannt. Epidemiologisch ermittelte Assoziationen zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt reichen sicher nicht aus. Zentral für die Vorhersagekraft von Surrogaten ist der Beleg, dass aus Änderungen des Surrogats auf Änderungen des patientenrelevanten Endpunkts geschlossen werden kann. Am häufigsten angewandt und vom IQWiG präferiert werden korrelationsbasierte statistische Verfahren. Dazu sind in der Regel Metaanalysen mit individuellen Patientendaten aus mehreren randomisierten Studien mit hoher Ergebnissicherheit nötig.

Zunächst wird die Aussagesicherheit der Validierungsstudien geprüft. Kriterien sind Transparenz der Datengrundlage, Eingrenzung der Indikationen und Interventionen, Klarheit der Endpunktdefinitionen und Analysen zur Robustheit und Übertragbarkeit der Ergebnisse. Bei hoher Aussagesicherheit der Validierungsstudien hängt die Vorhersagekraft des Surrogats von der

Stärke der Korrelation zwischen Surrogat- und klinischem Effekt ab: bei Koeffizienten über 0,85 belegt ein Effekt auf das Surrogat einen klinischen Effekt; liegt er unter 0,70, taugt das Surrogat nicht zur Vorhersage klinischer Effekte. Bei mittleren Koeffizienten von 0,70-0,85 dient der „Surrogate-Threshold-Effect“ als Hilfe: er stellt den Effekt auf das Surrogat dar, der mindestens gezeigt werden muss, damit ein Effekt auf den klinischen Endpunkt als belegt gelten kann. Ist der Surrogateffekt größer, ist für das IQWiG auch bei mittlerer Korrelation ein klinischer Effekt gezeigt. Validierungsstudien mit eingeschränkter Aussagesicherheit erlauben abhängig von der Korrelation zwischen Surrogat- und klinischem Effekt nur noch Hinweise oder Anhalte für klinische Effekte. Liegen keine oder nur Validierungsstudien mit geringer Aussagesicherheit vor, bietet das Surrogat keine Hilfe. Wichtig: der Vorhersagewert eines Surrogats für einen klinischen Endpunkt ist weder zwischen Erkrankungen oder Stadien noch zwischen Arzneimitteln oder Arzneimittelklassen problemlos übertragbar.

Das IQWiG prüft exemplarisch den Vorhersagewert von DFS, ORR, TTP oder PFS für Effekte auf das Überleben beim Mamma- und Kolonkarzinom. Weder für frühe noch für fortgeschrittene Erkrankungen erweisen sich die Surrogate als geeignet. Für Onkologen ist das Ergebnis beim Kolonkarzinom überraschend. Gesamtüberleben, Beschwerden und Lebensqualität der Patienten sowie die Verträglichkeit bleiben die elementaren Endpunkte für eine valide Nutzenbewertung von Krebsmitteln. ■

Definitionen der EMA für Endpunkte in onkologischen Studien

OS (overall survival) Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod jedweder Ursache
DFS (disease-free survival) krankheitsfreies Überleben	Zeit bis zum Rezidiv oder Tod jedweder Ursache
ORR (objective response rate) objektive Ansprechrare	Anteil der Patienten mit objektiviertem Ansprechen (nach prädefinierter Vorgabe, z.B. komplett oder partiell)
TTP (time to progression) Zeit bis zur Tumorprogression	Zeit bis zur Tumorprogression (unter Ausschluss von Tod ohne Tumorprogression)
PFS (progression-free survival) progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur Tumorprogression oder Tod jedweder Ursache



Dr. Hans Wille,
Institut für Klinische Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte, Bremen