

Waren-
zeichen in
Österreich
und Schweiz
(Beispiele)

Salmeterol:
SEREVENT
(A, CH)

Tiotropium:
SPIRIVA
(A, CH)

Tabelle: Definitionen der EMA für Endpunkte in onkologischen Studien¹⁴ (Surrogatparameter hellrot gerastert)

Endpunkt	Definition
Gesamtüberleben OS = Overall Survival	Zeit bis zum Tod jedweder Ursache
Krankheitsfreies Überleben DFS = Disease-free Survival	Zeit bis zum Rezidiv oder Tod jedweder Ursache
Ereignisfreies Überleben EFS = Event-free Survival	Zeit bis zur Tumorprogression, Zweitumor oder tumorbedingtem Tod (studienspezifisch variable Definitionen)
Objektive Ansprechrates ORR = Objective Response Rate	Anteil der Patienten mit objektiviertem Ansprechen (nach prädefiniertem Vorgabe, z.B. komplett oder partiell)
Zeit bis zur Tumorprogression TTP = Time to Progression	Zeit bis zur Tumorprogression unter Ausschluss von Tod ohne Tumorprogression
Progressionsfreies Überleben PFS = Progression-free Survival	Zeit bis zu Tumorprogression oder Tod jedweder Ursache
Zeit bis zum Therapieversagen TTF = Time to Treatment Failure	Zeit bis zum Absetzen der Therapie oder Erweiterung der Tumorthherapie aus jedwedem Grund (Progression, Toxizität o.ä.) bzw. Tod

wenn umfangreiche Validierungsdaten für etablierte Arzneimittel bereits vorlägen, könnten diese allenfalls eine Hilfestellung bei der Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe bieten.¹⁵ Ein Vertreter des US-amerikanischen National Cancer Institute bringt das Dilemma der Surrogatvalidierung auf den Punkt: Nötig wären große, lang dauernde und aufwändige Studien – also genau solche, die mit Surrogaten vermieden werden sollen.⁶

Zu betonen ist, dass sich der IQWiG-Bericht ausschließlich mit der Validierung von Surrogaten für das Überleben befasst. Gerade in der Onkologie können aber je nach Situation die Beschwerden der Patienten, ihre Lebensqualität und vor allem die Verträglichkeit der Therapie von zumindest gleichwertiger Bedeutung sein – Nutzenkriterien also, denen auch im AMNOG eine besondere Relevanz beigemessen wird.³ Wie diese mit Hilfe von Surrogaten verlässlich erfasst und gegeneinander abgewogen werden können, ist überhaupt nicht erkennbar. Neben dem Gesamtüberleben bleiben Parameter für die Beschwerden und die Lebensqualität der Patienten die elementaren Endpunkte für eine verlässliche Nutzenbewertung von Krebsmitteln.³¹

Nach den Vorgaben der EMA, die für die Zulassung aller Krebsmittel zuständig ist, können „small molecules“ und Antikörper zur Tumorthherapie jedoch weiterhin auf der Basis von Effekten auf Surrogate zugelassen werden.^{14,32} Mit großen Unsicherheiten im Hinblick auf Nutzen und Schaden in den Jahren nach Marktzulassung muss bei diesen Mitteln auch künftig gerechnet werden – trotz der Bemühungen und Zugeständnisse des IQWiG, auf der Basis von Surrogaten zu verlässlichen Aussagen zu kommen. Wir sehen es daher als Aufgabe und Pflicht der Hersteller an, vor Zulassung neuer Arzneimittel den grundsätzlichen patientenrelevanten Nutzen und die ausreichende Sicherheit adäquat zu belegen. Ausnahmen bedürfen unseres Erachtens einer stichhaltigen Begründung.

■ Surrogate dienen als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte. Einen patientenrelevanten Nutzen für Arzneimittel aus Effekten auf Surrogate abzuleiten, hat in der Vergangenheit häufig zu fatalen Irrtümern geführt.

■ Ist mit adäquaten Methoden eine hohe Korrelation zwischen Änderungen des Surrogats und Änderungen des patientenrelevanten Endpunkts belegt, gelten Surrogate als validiert.

■ Validierungsverfahren für Surrogate sind verfügbar, aber aufwändig und erfordern Metaanalysen randomisierter Studien. Ihre Ergebnisse sind in der Regel nur indikations- und interventionsspezifisch einzusetzen.

■ Das Überleben, die Beschwerden und die Lebensqualität stellen die zentralen Kriterien zum Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens insbesondere in der Onkologie dar.

■ Parameter des Tumoransprechens wie krankheitsfreies oder progressionsfreies Überleben stellen nach derzeitigem Kenntnisstand zumindest bei soliden Tumoren keine validierten Surrogate dar.

■ Gerade für die Nutzenbewertung neuer Onkologika bleiben Überleben und Lebensqualität die zentralen patientenrelevanten Kriterien.

■ Zu fordern ist, dass ein patientenrelevanter Nutzen auch bei neuen Onkologika vor der Zulassung belegt wird. Ausnahmen bedürfen einer stichhaltigen Begründung.

(R = randomisierte Studie, M = Metaanalyse)

- APOLONE, G. et al.: Br. J. Cancer 2005; **93**: 504-09
- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG), vom 22. Dez. 2010 BGBl. I S. 2262 (Nr. 67); Geltung ab 1. Jan. 2011 <http://www.buzer.de/gesetz/9579/index.htm>;
- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV; vom 28. Dez. 2010 BGBl. I S. 2324 (Nr. 68); Geltung ab 1. Jan. 2011 <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>
- BUCHER, H. C.: Internist 2008; **49**: 681-7
- WITTES, J. et al.: Stat. Med. 1989; **8**: 415-25
- SCHATZKIN, A. (2009): Validation/Qualification of Surrogate End points: A Cancer Perspective; <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Research/BiomarkersChronicDisease/ValidationQualificationofSurrogateEndpointsACancerPerspective.pdf>
- ECHT, D.S. et al.: N. Engl. J. Med. 1991; **324**: 781-8
- RIGGS, B.L. et al.: N. Engl. J. Med. 1990; **322**: 802-9
- NISSEN, S.E. et al.: N. Engl. J. Med. 2007; **356**: 2457-71
- SVENSSON, S.: A collection of misleading surrogate end points; <http://www.healthskepticism.org/news/2009/Apr09.pdf>
- BUCHER, H.C. et al.: JAMA 1999; **282**: 771-8
- WILHELM, C., NEUBAUER, A.: Internist 2008; **49**: 581-92
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 19. Aug. 2010; <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1174/2010-08-19-IQWiG-Endpunkte%20Onkologie.pdf>
- EMA: Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, Dez. 2005; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf
- IQWiG: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie, Rapid Report vom 31. Jan. 2011; https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf
- WEIR, J.C., WALLEY, R.J.: Stat. Med. 2006; **25**: 183-203
- MANGIAPANE, S., VELASCO-GARRIDO, M.: „Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung“, 1. Aufl. 2009: DIMDI HTA-Bericht 91; http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf
- MÖLENBERGHS, G. et al.: Stat. Methods Med. Res. 2010; **19**: 205-36
- BURZYKOWSKI, T., BUYSE, M.: Pharm. Stat. 2006; **5**: 173-86
- BURZYKOWSKI, T. et al.: J. Clin. Oncol. 2008; **26**: 1987-92
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.: Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel, Diskussionspapier, Nov. 2010; <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf>
- GREEN, E et al.: Stat. Methods Med. Res. 2008; **17**: 477-86
- BUYSE, M. et al.: Stat. Methods Med. Res. 2008; **17**: 467-75
- SARGENT, D.J. et al.: J. Clin. Oncol. 2007; **25**: 4569-74
- BURZYKOWSKI T. et al.: Lifetime Data Anal 2008; **14**: 54-64
- SARGENT, D.J. et al.: J. Clin. Oncol. 2005; **23**: 8664-70
- SERTDEMIR, Y., BURGUT, R.: Contemp. Clin. Trials 2009; **30**: 8-12
- BUYSE, M. et al.: J. Clin. Oncol. 2007; **25**: 5218-24
- MONTAGNANI, F. et al.: J. Clin. Oncol. 2009; **27**: e132-3
- TANG, P.A. et al.: J. Clin. Oncol. 2007; **25**: 4562-8
- Anonymus: Rev. Prescrire 2009; **29**: 218-21
- EMA: Methodological Considerations for Using Progression-Free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration, Jan. 2008; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf

Therapiekritik

POET-COPD: TIOTROPIUM (SPIRIVA) SALMETEROL (SEREVENT U.A.) ÜBERLEGEN

Das in Leitlinien bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) empfohlene Stufenschema sieht ab GOLD*-Stadium II (mittelschwere COPD mit Einsekundenkapazität [FEV₁] zwischen 50% und 80% vom erwarteten Wert) eine Dauertherapie mit langwirkenden Bronchodilatoren zusätzlich zur Bedarfsmedikation mit kurzwirkenden Bronchodilatoren vor.¹⁻³ Bei schwerer und sehr schwerer COPD (GOLD-Stadium III und IV, FEV₁ < 50% bzw. < 30%) und wiederholten Exazerbationen werden zusätzlich

* GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease