

gmds e.V. · Industriestraße 154 · D-50996 Köln

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Dillenburger Str. 27  
D-51105 Köln

#### Geschäftsstelle

Industriestraße 154  
D-50996 Köln

Telefon: (0221) 37 99 47 55  
Telefax: (0221) 37 99 47 56

E-Mail: [info@gmds.de](mailto:info@gmds.de)  
Internet: [www.gmds.de](http://www.gmds.de)

#### Geschäftsführung

Beatrix Behrendt

28. April 2011

#### Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 „Aussagekraft von Surrogat- endpunkten in der Onkologie“ (Version 1.0, Stand: 31.01.2011)

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

generell wird vom Fachausschuss Biometrie der GMDS diese Initiative des IQWiG bezüglich der Validierung von Surrogatendpunkten sehr begrüßt, da eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der in der Onkologie verwendeten Surrogatendpunkte auch zu einer Vergleichbarkeit von Studienergebnissen führt und systematische Reviews ermöglicht.

Im vorliegenden Rapid Report wird eine indikations- und interventionspezifische (am besten wirkstoffspezifische) Validierung für Surrogatendpunkte gefordert, die in Form einer Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien durchgeführt werden sollte. Dies erscheint gerade für neue Arzneimittel eher problematisch und würde möglicherweise bedeuten, dass der Nachweis eines Zusatznutzens eines neuen Medikaments mehrere Jahre verzögert wird, bis eine Studie, die einen Effekt im Überleben zeigt, abgeschlossen ist. Eine wirkstoff-spezifische Surrogatendpunkt-Validierungsstudie nach Anforderungen dieses Berichts wäre, wenn überhaupt, erst noch viele weitere Jahre später verfügbar und dann obsolet, da die Wirksamkeit inzwischen auch für das Überleben (OS) gezeigt sein sollte. Für eine Surrogat-Endpunkt-Validierung werden in diesem Bericht mehr randomisierte Studien, die OS (und den Surrogatendpunkt) beobachten, gefordert, als für einen direkten Nutznachweis mittels OS. Die Verwendung eines Surrogatendpunkts wäre damit eher nachteilig. Die Forderung einer wirkstoffspezifischen Validierung von Surrogatendpunkten mag in manchen Fällen von Biomarker-Surrogaten verständlich sein, im Rahmen von Surrogatendpunkten wie PFS (progressionsfreies Überleben) oder DFS (krankheitsfreies Überleben) ist dies wahrscheinlich übertrieben.

#### Präsidium

Prof. Dr. Johannes Haerting  
(Halle/Saale), Präsident

Prof. Dr. Heike Bickeböller  
(Göttingen), 1. Vizepräsidentin

Prof. Dr. Klaus A. Kuhn  
(München), 2. Vizepräsident

Prof. Dr. Harald G. Schweim  
(Köln), Schatzmeister

PD Dr. Andreas Wienke  
(Halle/Saale), Schriftführer

Prof. Dr. Armin Koch  
(Hannover), Beisitzer

Prof. Dr. Andreas Ziegler  
(Lübeck), Beisitzer

Prof. Dr. Petra Knaup-Gregori  
(Heidelberg),  
Fachbereichsleiterin

Prof. Dr. Dieter Hauschke  
(Freiburg), Fachbereichsleiter

PD Dr. Antje Timmer  
(Bremen),  
Fachbereichsleiterin

Susanne Stolpe  
(Bochum), Sektionsleiterin

Sabine Kapsammer  
(Mannheim), Sektionsbeisitzerin

#### Bankverbindung

Deutsche Apotheker-  
und Ärztebank e.G. Köln  
BLZ: 300 606 01  
KTO: 160 18 22

IBAN DE97 3006 0601 0001 6018 22  
BIC (Swift Code) DAAEDED3

Das Problem, dass gerade in der Onkologie bei Studien zur First-Line-Therapie von Patienten nach Progression individuell angepasste Second-Line-Therapien erfolgen, welche einen Einfluss auf das OS haben, wird in dem Bericht nicht erwähnt. Damit gibt es auch keine Hinweise im Bericht, wie in einem solchen Fall PFS als Surrogatendpunkt im Vergleich zu OS zu bewerten ist, und was in einem solchen Fall bzgl. der Validierung eines Surrogatendpunkts zu berücksichtigen wäre.

Anstatt eines strikten Forderungskatalogs zur Nutzenbewertung erscheint ein Vorgehen analog des „accelerated approval“ der FDA bzw. „conditional approval“ der EMA eine bessere Option. Wenn der Nutzen für einen allgemein akzeptierten Surrogatendpunkt wie PFS gezeigt ist und eine (temporäre) Zulassung erfolgt ist, sollte die Nutzenbewertung zunächst in Bezug auf diesen Surrogatendpunkt erfolgen, bis zu einem späteren Zeitpunkt die Ergebnisse einer Studie zum OS vorgelegt werden.

Das vorgeschlagene Bewertungsschema basiert stark auf dem Konzept des STE (Surrogate Threshold Effect). Leider wird nicht begründet, warum die Grenzen für den Effektschätzer für das Surrogat in Kombination zum STE so gewählt wurden, und was diese Kombination zweier Schätzintervalle bedeutet.

Die Forderung, dass für eine Surrogatendpunkt-Validierungsstudie, welche in Form einer Meta-Analyse durchgeführt werden soll, eine Generalisierbarkeit mittels Test und Trainingsdaten zu zeigen sei ist im Zusammenhang mit Meta-Analysen eher etwas unpassend. Es handelt sich hier um die Schätzung eines Parameters und nicht um die Validierung eines auf Patienten einer Studie angepassten Algorithmus. Bei einer Meta-Analyse sollte man nach einem systematischen Review möglichst alle Studien einschließen. Eine Untersuchung auf Robustheit (Abhängigkeit der Ergebnisse von einzelnen Studien) durch Kreuz-Validierung ist zu empfehlen. Eine künstliche Aufteilung in Test und Trainingsdaten hingegen wäre wenig sinnvoll bzw. nur eine spezielle Form der Kreuz-Validierung.

Die Autoren des Berichts diskutieren kritisch die Integrität aller zu den gewählten Beispielen gefundenen Meta-Analysen. Jedoch ist auffällig, dass der Zusammenhang zwischen PFS bzw. DFS und OS zumeist recht gut ist. Die Endpunkte PFS und DFS werden immer nur als Surrogatendpunkte gesehen. Diese können jedoch auch klinisch relevant sein, da eine relevant verlängerte krankheitsfreie Zeit für den Patienten wertvoll ist.

Prof. Dr. Johannes Haerting, Halle (Saale)  
- Präsident der GMDS -

Dr. Anja Victor, Darmstadt  
- Fachausschuss Biometrie -

Prof. Dr. D. Hauschke, Freiburg  
- Fachbereichsleiter Biometrie -