Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
Dr. med. Gisela Schott, MPH

Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten

Zusammenfassung

Etwa ein Drittel der in den letzten Jahren in Europa und den USA zugelassenen neuen Wirkstoffe betreffen onkologische Anwendungsgebiete. In der Onkologie erfolgt heute die Zulassung häufig im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren („conditional marketing authorisation") und/oder als „Orphan Drug" für seltene Leiden. Konkrete, kürzlich revidierte Empfehlungen für die Zulassung von onkologischen Wirkstoffen finden sich in den regulatorischen Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) – unter anderem zur Charakterisierung des Patientenkollektivs und der Tumorerkrankung, zur Art der klinischen Studie und deren Design, zu den Ein- und Ausschlusskriterien sowie zu den klinisch relevanten Endpunkten der Studie. Aufgrund der deutlichen Zunahme von beschleunigten Zulassungsverfahren bzw. Zulassung von „Orphan Drugs" in der Onkologie – sowohl in Europa als auch in den USA – haben Surrogatendpunkte an Bedeutung gewonnen, werden jedoch auch hinsichtlich ihrer Aussagekraft als patientenrelevante Belege für den Nutzen bzw. Zusatznutzen neu zugelassener Wirkstoffe in Frage gestellt. Unbestritten ist, dass der primäre Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin als Goldstandard in der Onkologie gilt. Demgegenüber konnte bisher für den heute am häufigsten verwendeten Surrogatendpunkt, das progressionsfreie Überleben, nur bei wenigen soliden Tumoren wie dem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom oder Ovarialkarzinom eine gute Korrelation zum Gesamtüberleben in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt werden. Gefordert wird inzwischen in der Onkologie zunehmend die Verwendung zusammengesetzter Endpunkte, wie beispielsweise die Kombination von PFS und den von Patienten berichteten Symptomen. Aufgrund der bei neuen onkologischen Wirkstoffen häufig geringen Effektstärken - beispielsweise Verlängerung des PFS um drei bis sechs Monate - sollte gleichzeitig in klinischen Studien eine deutliche Reduktion der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten häufig entscheidenden, tumorbedingten Symptome gezeigt werden. Eine Verbesserung der Datenlage zur Bewertung des Nutzens, aber auch der Kosten-Nutzen-Relation neu zugelassener Arzneimittel ist für die rationale Verordnung der meistens kostenintensiven Wirkstoffe in der Onkologie unverzichtbar. Dafür müssen Standards für die präklinische Krebsforschung erhöht, Empfehlungen der EMA hinsichtlich der Zulassungsstudien konsequenter beachtet und Mängel in den klinischen Studien vor der Zulassung weiter reduziert werden. Bei der Vielzahl der zu prüfenden neuen Arzneimittel und der immer häufiger verwendeten stratifizierenden Therapiestrategien ist darüber hinaus die Entwicklung und Benutzung innovativer Studiendesigns notwendig.

Schlüsselwörter

Zulassungsverfahren, Surrogatendpunkt, Studiendesign, Onkologie, Orphan Drug

Im Jahr 2011 wurden in den USA 30 und in Europa 22 neue Wirkstoffe zugelassen, darunter 8 bzw. 7 für die Behandlung onkologischer Indikationen (1). Dieser bereits über mehrere Jahre zu beobachtende Trend hin zu einem steigenden Anteil onkologischer Arzneimittel setzt sich auch im Jahr 2012 fort, wie aktuelle Zahlen der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) belegen: ein Drittel – 13 der insgesamt 39 neu zugelassenen Wirkstoffe – betreffen onkologische Anwendungsgebiete (2). Häufig erfolgt die Zulassung in der Onkologie im Rahmen beschleunigter Zulassungsverfahren („conditional marketing authorisation" bzw. „accelerated approval") und/oder als „Orphan Drug" für seltene Leiden. Als Gründe für die deutliche Zunahme onkologischer Wirkstoffe werden vor allem genannt: Fortschritte in der molekularbiologischen Charakterisierung des Tumorwachstums, Entwicklung einer Vielzahl neuer „zielgerichteter" Wirkstoffe, großer Bedarf an besser wirksamen medikamentösen Therapieoptionen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, demografische Entwicklung, Auslaufen der Patente für Blockbuster zur Behandlung der Volkskrankheiten und ein sehr lukrativer Markt für onkologische Arzneimittel.

>> Die Zulassung bzw. Erweiterung der Indikation(en) für alle onkologischen Arzneimittel erfolgt heute in Europa entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in einem zentralisierten Verfahren der European Medicines Agency (EMA) – basierend auf klinischen Studien der Phase III bzw. II. In einer kürzlich revidierten „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", deren Inkrafttreten für den 1. Juli 2013 vorgesehen ist, werden von der EMA regulatorische Vorgaben detailliert beschrieben und an aktuelle Entwicklungen bei Arzneimitteln in der Onkologie (z. B. Biomarker, neue Designs klinischer Studien) angepasst (3). Sowohl für explorative Phase-I/II-Studien als auch für konfirmatorische Phase-III-Studien werden Empfehlungen ausgesprochen, unter anderem zur Charakterisierung des Patientenkollektivs und der Tumorerkrankung, zur Art der klinischen Studie und deren Design, zu den Ein- und Ausschlusskriterien und zu den klinisch relevanten Endpunkten der Studie (3). Darüber hinaus werden in Appendizes methodische Betrachtungen angestellt, unter anderem zur Verwendung des progressionsfreien bzw. erkrankungsfreien Überlebens („progression-free survival" bzw. „disease-free survival", PFS bzw. DFS) in konfirmatorischen Phase-III-Studien und zu den von Patienten berichteten Symptomen bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität („patient reported outcome", PRO, bzw. „health related quality of life", HRQoL).

Von der FDA wurden zwischen Januar 1990 und November 2002 insgesamt 71 onkologische Wirkstoffe zugelassen bzw. eine Erweiterung der Indikation(en) erteilt. Bei mehr als zwei Drittel dieser Wirkstoffe basierte die reguläre Zulassung nicht auf einer Verlängerung des Gesamtüberlebens („overall survival", OS), sondern auf Endpunkten wie objektiver Ansprechrate („objective response rate", ORR), PFS oder Verminderung tumorspezifischer Symptome (4). Auch eine 2005 publizierte Analyse der von der EMA erteilten Zulassungen für 14 onkologische Wirkstoffe und 27 onkologische Anwendungsgebiete ergab, dass nur 7 % dieser Zulassungen auf dem primären Endpunkt basierten und für etwa 90 % der Zulassungen als Nachweis der Wirksamkeit Surrogatendpunkte wie PFS, Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und (O)RR herangezogen wurden (5).

Tabelle 1 zeigt die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kürzlich aktualisierte Auswertung der im Zeitraum zwischen 1. Januar 2009 und 28. Februar 2013 erteilten Zulassungen von Arzneimitteln zur Behandlung hämatologischer Neoplasien bzw. solider Tumore. Die Angaben in Tabelle 1 wurden aus den öffentlich zugänglichen Bewertungsberichten („European Public Assessment Report",

Charakteristika von Studien für die Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung maligner Erkrankungen	
	Anzahl (in %)
Zulassungen/Zulassungserweiterungen neue Wirkstoffe Indikationserweiterungen	47 (100) 20 (43) 27 (57)
Studien pro Zulassung/Zulassungserweiterung nur 1 Zulassungsstudie > 1 Zulassungsstudie	1–3 42 (89) 5 (11)
Zulassungsstudien insgesamt	53 (100)
offene RCT doppelt verblindete RCT offene einarmige Studie	29 (55) 21 (40) 3 (6)
Art des primären Endpunkts:	
progressionsfreies Überleben	25 (47)
Gesamtüberleben	10 (19)
erkrankungsfreies Überleben	4 (8)
progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	3 (6)
rezidivfreies Überleben	1 (2)
Ansprechrate	5 (9)
ereignisfreies Überleben	1 (2)
komplette Remission	1 (2)
Erniedrigung Testosteronspiegel	1 (2)
sehr gutes molekulares Ansprechen	1 (2)
komplettes zytogenetisches Ansprechen	1 (2)
Erhebung zur Lebensqualität	ja: 25 (47) nein: 28 (53)
Vergleichstherapie:	
Wirkstoff vs. Placebo[1]	21 (40)
Wirkstoff vs. Standardtherapie	15 (28)
Wirkstoff zusätzlich zur Standardtherapie	11 (21)
Wirkstoff vs. BSC bzw. Beobachtung[2]	3 (6)
keine Vergleichstherapie	3 (6)
Patienten pro Studie < 1.000 Patienten pro Studie > 1.000 Patienten pro Studie	102–3222 37 (70) 16 (30)

Tab. 1: Charakteristika von Studien für die Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung maligner Erkrankungen (EPAR erschienen zwischen 01.01.2009 und 28.02.2013); EPAR = European Public Assessment Report; RCT = randomisierte kontrollierte Studie. Legende: 1 beinhaltet auch Standardtherapie + Placebo vs. Standardtherapie + zu prüfender Wirkstoff, 2 beinhaltet auch Wirkstoff vs. Entscheidung durch Arzt über die Therapie („Best Supportive Care", BSC, oder Cytarabin).

EPAR) der EMA extrahiert. Zur Therapie hämatologischer Neoplasien und solider Tumore erschienen im Auswertungszeitraum EPARs zu 34 Wirkstoffen in 47 Indikationen. Es handelte sich vorwiegend um Erweiterungen der Indikation(en) (57 %). Insgesamt wurden 53 klinische Studien („pivotal trials") vorgelegt, deren Ergebnisse durch weitere (häufig unkontrollierte) klinische Studien gestützt wurden. Die von der EMA und FDA als Belege für die Wirksamkeit („benefit") empfohlenen primären Endpunkte – OS bzw. PFS – wurden in insgesamt 38 klinischen Studien untersucht. Weiterhin dominiert als primärer Endpunkt das PFS (25/53 Studien) gegenüber dem OS (10/53 Studien). Der früher häufiger verwendete, als Surrogatendpunkt in randomisierten kontrollierten Studien („randomized controlled trials", RCT) jedoch ungeeignete Parameter der ORR wurde nur noch in 5/53 Studien als primärer Endpunkt gewählt.

Diese aktuelle Auswertung der AkdÄ verdeutlicht Fortschritte hinsichtlich der Qualität von Zulassungsstudien in der Onkologie – insbesondere bei der Auswahl der Endpunkte. Es fallen allerdings auch weiterhin Mängel in den Zulassungsstudien auf. So basierten beispielweise 89 % der Zulassungen auf den Ergebnissen von nur einer zulassungsrelevanten klinischen Studie, die häufiger zudem als offene und nicht als doppelt verblindete RCT durchgeführt wurde. Trotz eindeutiger Empfehlungen der EMA und FDA wurden Daten zu den für onkologische Patienten sehr relevanten PROs bzw. der HRQoL (6; 7) in weniger als der Hälfte der klinischen Zulassungsstudien erhoben. Mehr als zwei Drittel (70 %) der zulassungsrelevanten Studien rekrutierten weniger als 1.000 Patienten (Tab. 1).

Surrogatendpunkte – Vor- und Nachteile

Gute Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit neuer onkologischer Wirkstoffe basiert auf RCT und/oder Metaanalysen bzw. systematischen Übersichten klinischer Studien, in denen aussagekräftige und patientenrelevante Endpunkte wie OS, HRQoL - insbesondere PROs - untersucht werden sollten (6). Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch ergeben, dass infolge des Designs und der Durchführung von RCT in der Onkologie sowie der Interpretation ihrer Ergebnisse häufig positive Effekte wie Wirksamkeit überschätzt und negative Effekte, vor allem Nebenwirkungen, unzureichend erfasst werden (1). In der Onkologie werden Surrogatendpunkte als Ersatz für klinische und patientenrelevante Endpunkte verwendet, da sie rascher eine Aussage zu neuen Wirkstoffen erlauben und mitunter auch leichter zu untersuchen sind. Dies bedeutet für die Sponsoren klinischer Arzneimittelstudien, ganz überwiegend pharmazeutische Unternehmer (pU), eine kürzere Studiendauer, kleinere Patientenzahlen sowie geringere Kosten klinischer Studien und ermöglicht darüber hinaus einen rascheren Marktzugang (8). In einer kürzlich veröffentlichten „metaepidemiologischen" Untersuchung wurden 84 klinische Studien mit Surrogatendpunkten und 101 klinische Studien mit patientenrelevanten Endpunkten - darunter auch onkologische Studien - analysiert, die in den Jahren 2005 und 2006 in führenden medizinischen Fachzeitschriften publiziert wurden (7). Der Vergleich dieser Studien ergab, dass in klinischen Studien, die als primäre Endpunkte Surrogatparameter heranziehen, über deutlich größere Therapieeffekte berichtet wird als in solchen mit patientenrelevanten Endpunkten (8). Entscheidend bei der Verwendung von Surrogatendpunkten besonders in der Onkologie ist aber, dass sie positive Effekte neuer onkologischer Wirkstoffe korrekt vorhersagen und das ihr prädiktiver Wert hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte - vor allem Überleben und PROs - anhand von Metaanalysen tatsächlich validiert werden konnte (9–12).

Tabelle 2 vergleicht die in der Onkologie im Rahmen von Zulassungsstudien häufig verwendeten Endpunkte hinsichtlich ihrer Aussagekraft für reguläre oder beschleunigte Zulassungen und ihrer Anforderungen an das Studiendesign. Darüber hinaus werden in Tabelle 2 Vor- und Nachteile von Endpunkten stichwortartig dargestellt. Die Tabelle wurde einer Übersichtsarbeit von Wissenschaftlern der FDA entnommen (6). Aufgrund der deutlichen Zunahme von beschleunigten Zulassungsverfahren bzw. Zulassung von „Orphan Drugs" in der Onkologie - sowohl in Europa als auch in den USA - haben Surrogatendpunkte an Bedeu-

tung gewonnen, werden jedoch auch hinsichtlich ihrer Aussagekraft als patientenrelevante Belege für den Nutzen bzw. Zusatznutzen neu zugelassener Wirkstoffe in Frage gestellt (10-12). Unbestritten ist, dass der primäre Endpunkt OS weiterhin als Goldstandard in der Onkologie gilt (6). Metaanalysen der in onkologischen Studien verwendeten Surrogatendpunkte und Untersuchungen zum Ausmaß der Korrelation zwischen Surrogatendpunkten und dem OS bei unterschiedlichen soliden Tumoren haben ergeben, dass das PFS als der heute am häufigsten verwendete Surrogatendpunkt nur bei wenigen soliden Tumoren wie dem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom oder Ovarialkarzinom eine gute Korrelation zum Gesamtüberleben in RCT zeigt. Das PFS kann somit derzeit nur bei diesen Tumorerkrankungen auch als validierter Surrogatendpunkt gelten (10–12). Demgegenüber fehlt bei anderen häufigen soliden Tumoren, wie beispielsweise Mamma-, nicht-kleinzelligem Bronchial-, Nierenzell- und Prostatakarzinom, weiterhin gute Evidenz dafür, dass als primäre Endpunkte verwendete Surrogatmarker für Patienten relevante, positive Effekte neuer Wirkstoffe in Zulassungsstudien verlässlich voraussagen (10). Gefordert wird deshalb auch in der Onkologie zunehmend die Verwendung zusammengesetzter Endpunkte, wie beispielsweise die Kombination von PFS und PROs, da bei geringen Effektstärken eines neuen Wirkstoffs hinsichtlich der Verlängerung des PFS (z. B. um drei bis sechs Monate) unbedingt eine deutliche Reduktion der für die Lebensqualität des Patienten häufig entscheidenden, tumorbedingten Symptome (PROs) gezeigt werden muss (11).

Statistische Modellierungen zur Beziehung zwischen PFS und OS lassen vermuten, dass eine hoch signifikante Verlängerung des PFS bei einer medianen Verlängerung des Überlebens nach Fortschreiten der Tumorerkrankung („survival post-progression", SPP) von zwei Monaten mit hoher Wahrscheinlichkeit (90 %) auch mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS assoziiert ist und somit einen validen Surrogatendpunkt darstellt. Demgegenüber beträgt die Wahrscheinlichkeit nur 20% bei einem SPP von 24 Monaten für eine korrekte Vorhersage einer signi-

Literatur

1. Ludwig W-D, Schott G: Neue Arzneimittel in der Onkologie: Merkmale klinischer Zulassungsstudien und Argumente für die rasche Durchführung unabhängiger klinischer Studien nach der Zulassung. Onkologie 2013; 36 (Suppl. 2): 17-22.
2. Mullard A: 2012 FDA drug approvals. Nature Rev Drug Discov 2013; 12: 87-90.
3. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Doc. Ref. No.: EMA/CHMP/205/95/Rev.4, London, 13. Dezember 2012.
4. Johnson JR, Williams G, Pazdur R: End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. J Clin Oncol 2003; 21: 1404-1411.
5. Apolone G, Joppi R, Bertele' V, Garattini S: Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. Br J Cancer 2005; 93: 504-509.
6. McKee AE, Farrell AT, Pazdur R, Woodcock J: The role of the U.S. Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. Oncologist 2010; 15 (Suppl. 1): 13-18.
7. Rock EP, Scott JA, Kennedy DL et al.: Challenges to use of health-related quality of life for Food and Drug Administration approval of anticancer products. J Natl Cancer Inst Monogr 2007; 27-30.
8. Ciani O, Buyse M, Garside R et al.: Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. BMJ 2013; 346: f457.
9. Broglio KR, Berry DA: Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1642-1649.
10. Sherrill B, Kaye JA, Sandin R et al.: Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. Onco Targets Ther 2012; 5: 287-296.
11. Amir E, Seruga B, Kwong R et al.: Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? Eur J Cancer 2012; 48: 385-388.
12. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG): Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: https://www.iqwig.de/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der.986.html?tid=1325&phlex_override_command=element&random=536726. Auftrag: A10-05, Version: 1.0, IQWiG-Bericht Nr. 80/2011, Stand: 31. Januar 2011.
13. Begley CG, Ellis LM: Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. Nature 2012; 483: 531-533.
14. Schott G, Gökbuget N, Pachl H, Ludwig W-D: Klinische Studien in der Onkologie – Defizite und Lösungsvorschläge. Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 2011; 105: 657-664.
15. Rubin EH, Gilliland DG: Drug development and clinical trials – the path to an approved cancer drug. Nat Rev Clin Oncol 2012; 9: 215-222.
16. Ludwig W-D: Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und ,,zielgerichteten" medikamentösen Therapien in der Onkologie. Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen 2012; 106: 11-22.
17. Moher D, Jones A, Lepage L: Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. JAMA 2001; 285: 1992-1995.
18. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC et al.: Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004; 141: 781-788.
19. Booth CM, Tannock I: Reflections on medical oncology: 25 years of clinical trials - where have we come and where are we going? J Clin Oncol 2008; 26: 6-8.
20. Duijnhoven RG, Strauss SMJM, Raine JM et al.: Number of patients studied prior to approval of new medicines: A database analysis. PLoS Med 2013; 10: e1001407
21. Ocana A, Tannock IF: When are „positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst 2011; 103: 16-20.
22. Cherny NI, Abernethy AP, Strasser F et al.: Improving the methodologic and ethical validity of best supportive care studies in oncology: lessons from a systematic review. J Clin Oncol 2009; 27: 5476-5486.
23. Duff JM, Leather H, Walden EO et al.: Adequacy of published oncology randomized controlled trials to provide therapeutic details needed for clinical application. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 702-705.
24. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K et al.: Delivering affordable cancer care in high-income countries. Lancet Oncol 2011; 12: 933-980.
25. Bundesministerium für Gesundheit: Handlungsfelder Nationaler Krebsplan: Handlungsfeld 3: Sicherstellung einer effizienten onkologischen Behandlung: http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/handlungsfeld-3-sicherstellung-einer-effizienten-onkologischen-behandlung.html. Stand: 2012.
26. Gesprächskreis Versorgungsqualität in der Onkologie: Versorgungsqualität in der Onkologie: Herausforderungen und Lösungsansätze am Beispiel der Arzneimitteltherapie: http://www.krebsgesellschaft.de/download/Versorgungsqualitaet_in_der_Onkologie_2011.pdf. Stand: 2011.

Ein Vergleich wichtiger Endpunkte onkologischer Zulassungsstudien				
Endpunkt	**Zulassungsevidenz**	**Studiendesign**	**Vorteile**	**Nachteile**
Gesamtüberleben	klinischer Nutzen für reguläre Zulassung	• randomisierte Studien notwendig • Verblindung nicht notwendig	• allgemein akzeptiertes, direktes Maß für den Nutzen • einfach und präzise zu ermitteln	• z. T. größere Studien erforderlich und Beeinflussung durch parallele und anschließende Therapien • umfasst auch Todesfälle nichtonkologischer Ursache
Symptome als Endpunkt (Ergebnisse aus Patientensicht)	klinischer Nutzen für reguläre Zulassung	• randomisierte verblindete Studien	• Patientensicht auf den direkten klinischen Nutzen	• Verblindung ist oft schwierig • Daten fehlen oft oder sind unvollständig • validierte Instrumente fehlen
krankheitsfreies Überleben	Surrogat für beschleunigte oder reguläre Zulassung[a]	• randomisierte Studien notwendig • Verblindung bevorzugt, verblindete Auswertung empfohlen	• verglichen mit Überlebensstudien geringere Probandenzahl und kürzeres Follow-up notwendig	• nicht in allen Studiensettings statistisch validiert als Surrogat für das Überleben • nicht genau messbar; unterliegt einem Bias, insbesondere in offenen Studien
objektive Ansprechrate	Surrogat für beschleunigte oder reguläre Zulassung[a]	• einarmige oder randomisierte Studien geeignet • Verblindung in vergleichenden Studien bevorzugt, verblindete Auswertung empfohlen	• kann in einarmigen Studien geprüft werden • verglichen mit Überlebensstudien frühere Prüfung und kleinere Studien	• kein direktes Maß für den Nutzen und kein umfassendes Maß für die Wirksamkeit
vollständiges Ansprechen	Surrogat für beschleunigte oder reguläre Zulassung[a]	• einarmige oder randomisierte Studien geeignet • Verblindung in vergleichenden Studien bevorzugt, verblindete Auswertung empfohlen	• kann in einarmigen Studien geprüft werden • dauerhaftes vollständiges Ansprechen kann den klinischen Nutzen abbilden	• kein direktes Maß für den Nutzen und kein umfassendes Maß für die Wirksamkeit
progressionsfreies Überleben (beinhaltet alle Todesfälle) oder Zeit bis zur Progression (Todesfälle vor Progression zensiert)	Surrogat für beschleunigte oder reguläre Zulassung[a]	• randomisierte Studien notwendig • Verblindung in vergleichenden Studien bevorzugt, verblindete Auswertung empfohlen	• verglichen mit Studien zum Gesamtüberleben geringere Probandenzahl und kürzeres Follow-up notwendig • Erfassung unveränderter Erkrankung eingeschlossen • nicht beeinflusst von parallelen und anschließenden Therapien	• nicht in allen Studiensettings statistisch validiert als Surrogat für das Überleben • nicht genau messbar; unterliegt einem Untersuchungsbias, insbesondere in offenen Studien • häufige radiologische und andere Untersuchungen

Tab. 2: Ein Vergleich wichtiger Endpunkte onkologischer Zulassungsstudien. Legende: a = Die Eignung von Surrogatendpunkten für die beschleunigte oder für die reguläre Zulassung ist in hohem Maße von anderen Faktoren abhängig wie zum Beispiel Effektstärke, Effektdauer oder dem Nutzen anderer verfügbarer Therapien. Aus: FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, s. Rockville, May 2007.

fikanten Verlängerung des OS anhand des PFS (9). Diese Aussage konnte kürzlich auch bestätigt werden anhand von Analysen zum Zusammenhang zwischen PFS und OS in Kontroll- bzw. experimentellen Armen von RCT, die in den zurückliegenden zehn Jahren im Rahmen der Zulassung neuer onkologischer Wirkstoffe durch die FDA durchgeführt wurden (11). Sie bestätigen, dass die Verwendung des PFS einen wenig aussagekräftigen Ersatz für den Goldstandard OS darstellt, wenn Patienten nach Progress ihres soliden Tumors lange (> 24 Monate) überleben, jedoch das PFS bei relativ kurzem Überleben nach Progress mit dem OS gut korreliert. Dabei ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Auswahl und Aussagekraft von Surrogatendpunkten beeinflusst wird durch Art und natürlichen Verlauf der Tumorerkrankung, Stärke und Dauer der in klinischen Studien beobachteten Effekte, aber auch durch das Vorhandensein wirksamer medikamentöser Therapieoptionen nach Progress der Erkrankung (10).

Verbesserungsvorschläge: Was sollte sich ändern vor und nach der Zulassung?

Eine Verbesserung der Datenlage zur Bewertung des Nutzens, aber auch der Kosten-Nutzen-Relation neu zugelassener Arzneimittel ist für eine rationale Verordnung kostenintensiver Wirkstoffe in der Onkologie unverzichtbar. Dafür müssen sowohl Standards für die präklinische Krebsforschung erhöht (13), als auch die heute (noch) gültigen Empfehlungen in der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 strenger beachtet (3) und Mängel in den klinischen Studien vor der Zulassung weiter abgebaut werden (14). Bei der Vielzahl der zu prüfenden neuen Arzneimittel und der immer häufiger verwendeten, stratifizierenden Therapiestrategien ist die Entwicklung und Benutzung innovativer Studiendesigns notwendig (15; 16). Gerade für Studien bei seltenen Erkrankungen sind alternative Studiendesigns und validierte Surrogatendpunkte besonders wichtig. Dies bedeutet jedoch, dass nach der Zulassung – in Europa meistens als „conditional marketing authorisation" – rasch die mit der Zulassung verknüpften Auflagen erfüllt und die für die Versorgung onkologischer Patienten unter Alltagsbedingungen häufig noch fehlenden Erkenntnisse in weiteren Studien erhoben werden.

Für eine weitere Verbesserung der Qualität von RCT in der Onkologie sind zahlreiche Vorschläge entwickelt worden. Wesentliche Punkte sind:

- die Beachtung der CONSORT-Empfehlungen zum Studiendesign und zur Veröffentlichung von Studienergebnissen, einschließlich unerwünschter Ereignisse (17; 18);
- die verstärkte Förderung sowie Durchführung von Phase-IV-Studien

bzw. „post-authorisation safety and efficacy studies“ (PASS/PAES) mit dem Potenzial, die ärztliche Versorgungspraxis zu verbessern (19, 20);
- der Nachweis von Unterschieden in den Endpunkten zwischen Kontrollarm und experimentellem Arm, die nicht nur statistisch signifikant, sondern vor allem für Patienten relevant sind (21);
- die Standardisierung der optimalen supportiven Therapie („Best Supportive Care“, BSC) (22);
- die detaillierte Beschreibung praktischer Details der Therapie, die für die Umsetzung der Studienergebnisse in die klinische Praxis wesentlich sind: beispielsweise die Prämedikation, der Einsatz von Wachstumsfaktoren oder Anpassungen der Dosis (23).

Eine ausführliche Diskussion der Herausforderungen und Lösungsansätze für die Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie findet sich unter anderem in einer Publikation der „Lancet Oncology Commission“ (24), in einem Gutachten, das im Rahmen des Nationalen Krebsplans für das Bundesministerium für Gesundheit erstellt wurde (25), und in einem Arbeitspapier eines informellen Gesprächskreises (26). Behandelt werden in diesen Stellungnahmen auch weitere wichtige Aspekte zu Post-Zulassungsstudien, wie die Ausgestaltung bzw. Verbesserung ihrer regulatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen sowie die Verminderung ihres administrativen Aufwands (25). <<

Autorenerklärung

Dr. Schott ist Referentin bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Berlin. Prof. Dr. Wolf-Dieter Ludwig ist Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch. Die Autoren haben unentgeltlich an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Beide Autoren haben keine Interessenkonflikte.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dipl.-Biol. Henry Pachl, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, für die Unterstützung bei den Literaturrecherchen sowie bei der Erstellung der Tabellen und des Literaturverzeichnisses.

Drug development in oncology: Status quo and outlook with special consideration of surrogate endpoints

In recent years, about a third of the new drugs approved in Europe and the United States were for oncological indications. New drugs in oncology are frequently approved via an accelerated approval process („conditional marketing authorisation“) and / or as „orphan drugs“ for rare diseases. Recently revised recommendations for the approval of oncology drugs are found in the regulatory requirements of the European Medicines Agency (EMA) - including the characterization of the study population and the disease, the type of clinical study and its design, criteria for inclusion and exclusion of patients as well as the clinically relevant endpoints of the study. Due to the significant increase of the accelerated approval process and of the approval of „orphan drugs“ in oncology - both in Europe and in the United States – surrogate end points have gained in importance, but are also questioned in terms of their significance as patient-relevant evidence of the benefits and added value of new drugs. There is no doubt that the primary endpoint of overall survival is still considered the gold standard in oncology. In contrast, progression-free survival (PFS) as the most commonly used surrogate end point has shown a good correlation to overall survival in randomised controlled trials in only a few solid tumors such as colorectal cancer or advanced ovarian cancer. The use of composite endpoints, such as the combination of PFS and patient-reported symptoms, is now increasingly required in oncology. Due to the often small effect sizes of new oncology drugs - for example, extending the PFS by three to six months - a significant reduction of the tumor-related symptoms should be shown simultaneously in clinical studies, since they are often decisive for the Health Related Quality of Life (HRQoL) of patients. For the evaluation of the benefits, but also the cost-benefit ratio of newly approved drugs, improved data are essential to enable a rational use of the often expensive drugs in oncology. Standards for preclinical cancer research have to be improved, the EMA recommendations regarding approval studies have to be observed and deficiencies in clinical trials prior to approval need to be further reduced. Given the large number of new drugs to be tested and the increasing use of stratifying therapeutic strategies, the development and implementation of innovative study designs is also necessary.

Keywords

drug-approval process, surrogate endpoints, study design, oncology, orphan drug

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig
ist Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie im HELIOS-Klinikum Berlin-Buch. Ludwig ist Mit-Herausgeber des unabhängigen Informationsblatts DER ARZNEIMITTELBRIEF, Fachredakteur für das Gebiet „Arzneimitteltherapie“ der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion des Deutschen Ärzteblattes sowie Herausgeberbeirat von „Monitor Versorgungsforschung“. Seit Dezember 2012 ist er Mitglied des Management Boards der EMA. Kontakt: wolf-dieter.ludwig@helios-kliniken.de



Dr. med. Gisela Schott, MPH
ist Referentin bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
Sie ist Fachärztin für Innere Medizin und Magistra Public Health.
Interessens- und Forschungsschwerpunkte: rationale Arzneimitteltherapie, Pharmakovigilanz und Interessenskonflikte.

