

Surrogatparameter und patientenrelevante Endpunkte

§ 35 b SGB V

"Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ... berücksichtigt werden."

G-BA Verfahrensordnung § 20, Absatz 2

"Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein."

§ 34, Absatz 1, SGB V

„Von der Versorgung sind außerdem Arzneimittel ausgeschlossen, bei deren Anwendung eine Erhöhung der Lebensqualität im Vordergrund steht.“

„Die Regelung stellt sicher, dass die Finanzierung von Arzneimitteln, deren Einsatz im Wesentlichen durch die Art der persönlichen Lebensführung bedingt ist, durch die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten selbst zu gewährleisten



IQWiG-Nutzendefinition, Methodenpapier

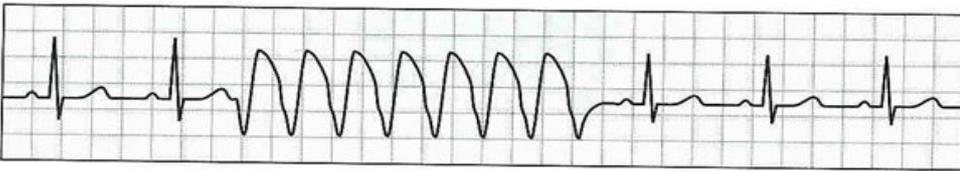
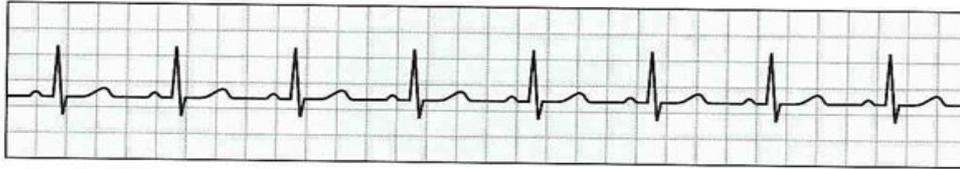
- **Mortalität**
- **Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)**

- **gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- **interventionsbezogener Aufwand**
- **Patientenzufriedenheit**

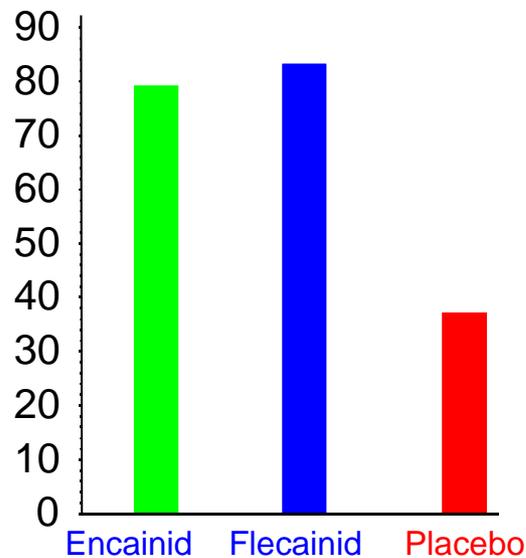
„Ein Surrogat-Endpunkt ist ein Biomarker [*Merkmal*], der als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt werden soll. Von einem Surrogat-Endpunkt wird erwartet, dass er den klinischen Nutzen vorhersagt.,,

„Ein klinischer Endpunkt ist ein Merkmal, das ausdrückt, was ein Patient fühlt [*Lebensqualität*], wie er funktioniert [*Morbidität*] oder überlebt [*Mortalität*].“

Nach "Biomarker Definitions Working Group" der NIH (2001)
Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89-95



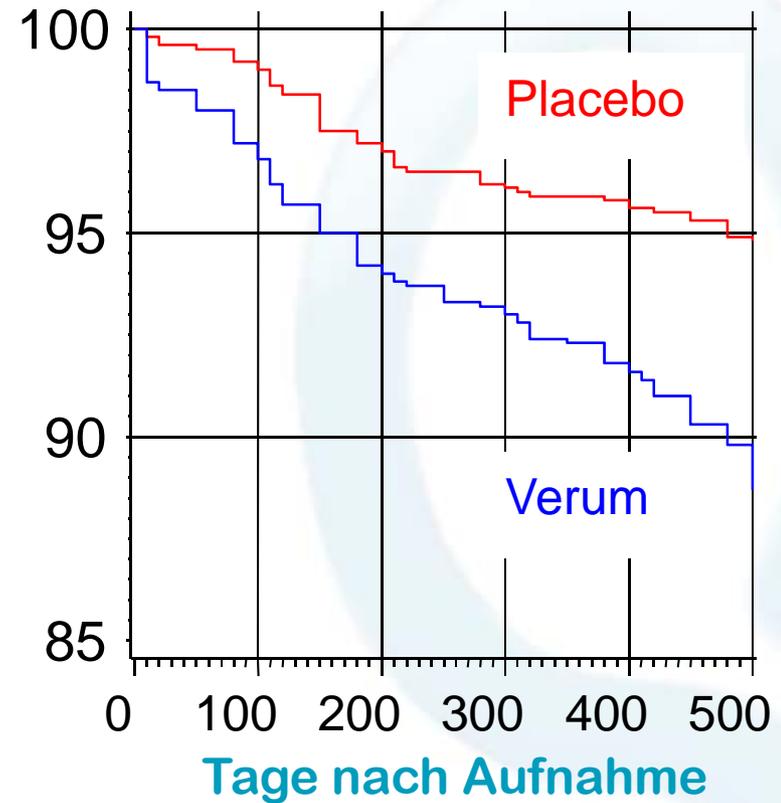
Reduktion Arrhythmien [%]



Am J Cardiol 1988; 61: 501-9.

Surrogat-Schaden

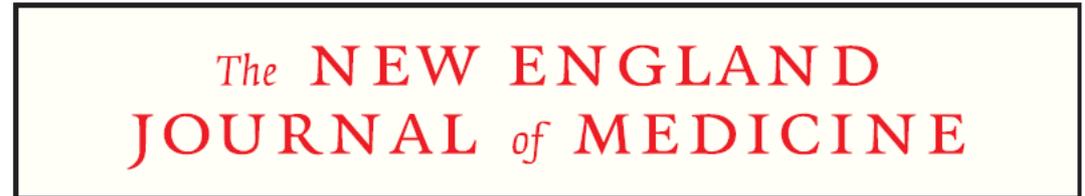
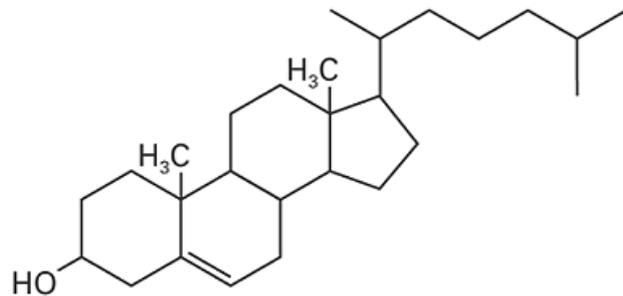
Anteil lebender Patienten [%]



New Engl J Med 1989; 321: 406-12.

Surrogat-Schaden

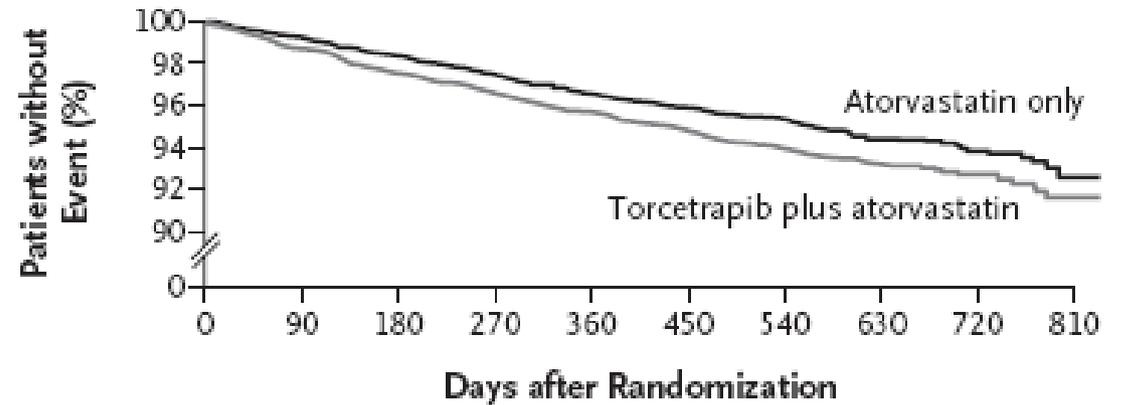
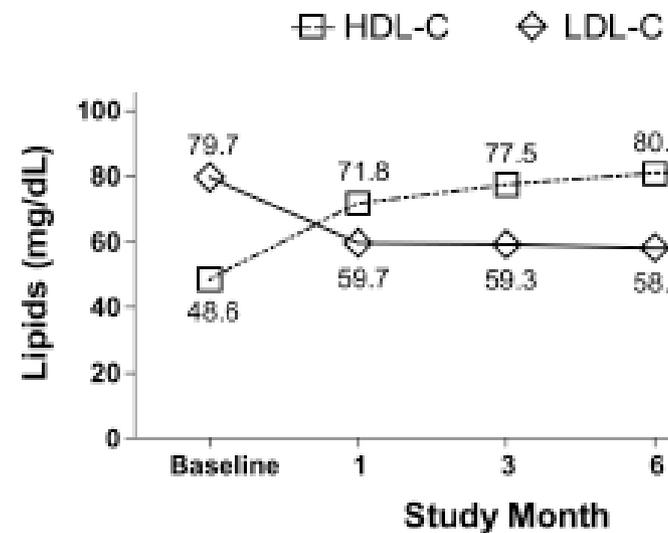
Cholesterin



ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 22, 2007 VOL. 357 NO. 21

Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events

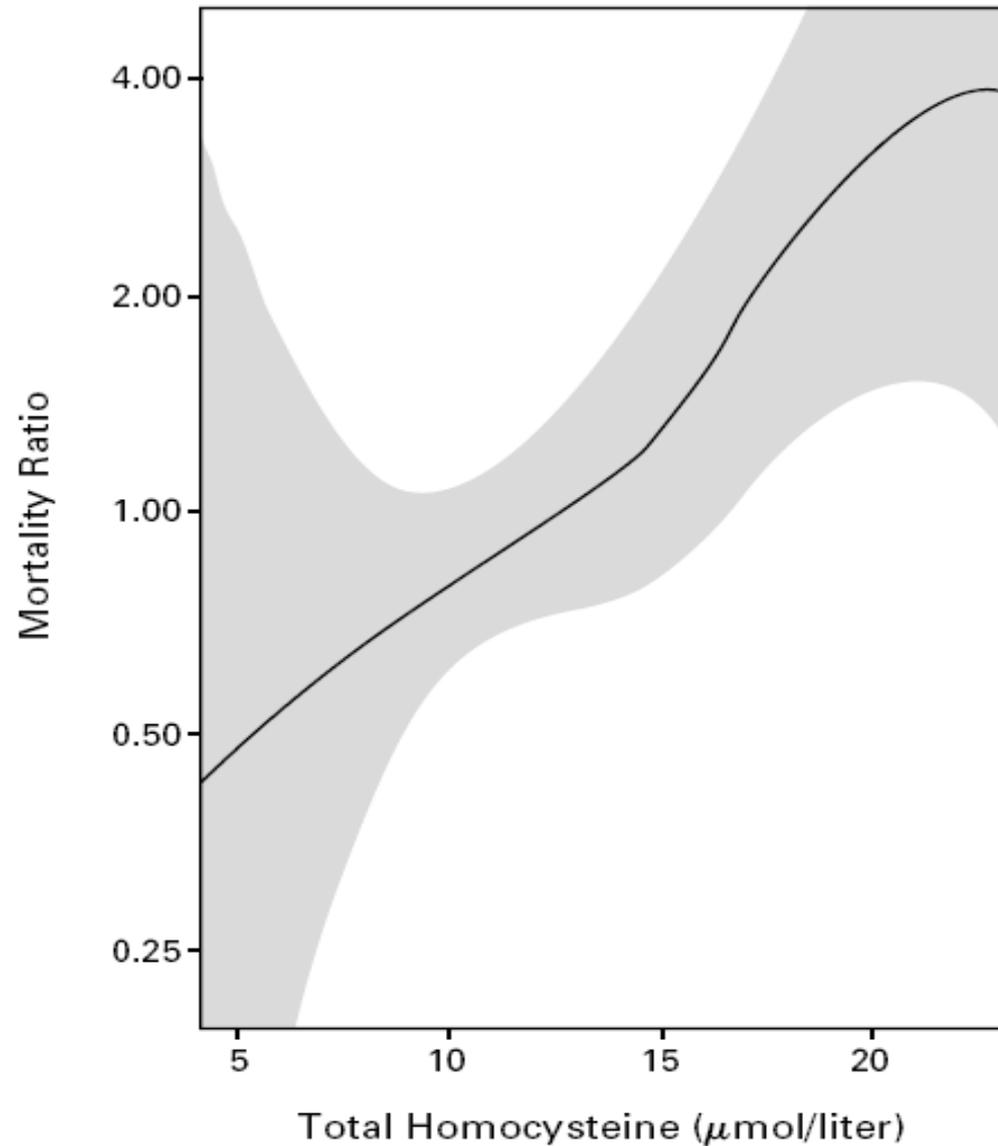
Major Cardiovascular Events



No. at Risk

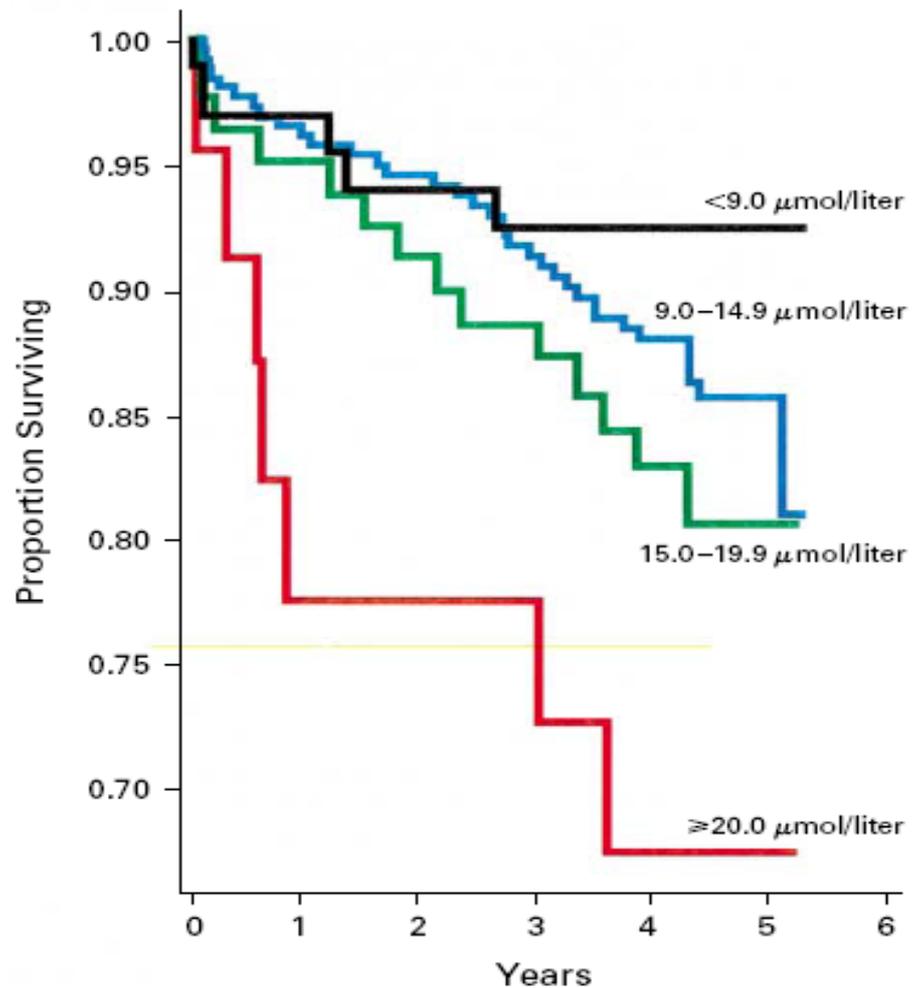
Atorvastatin only	7534	7479	7406	7340	7255	5627	3872	1965	898	103
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7434	7345	7267	7177	5567	3838	1953	888	107

Kausalität und Assoziation: Homocystein



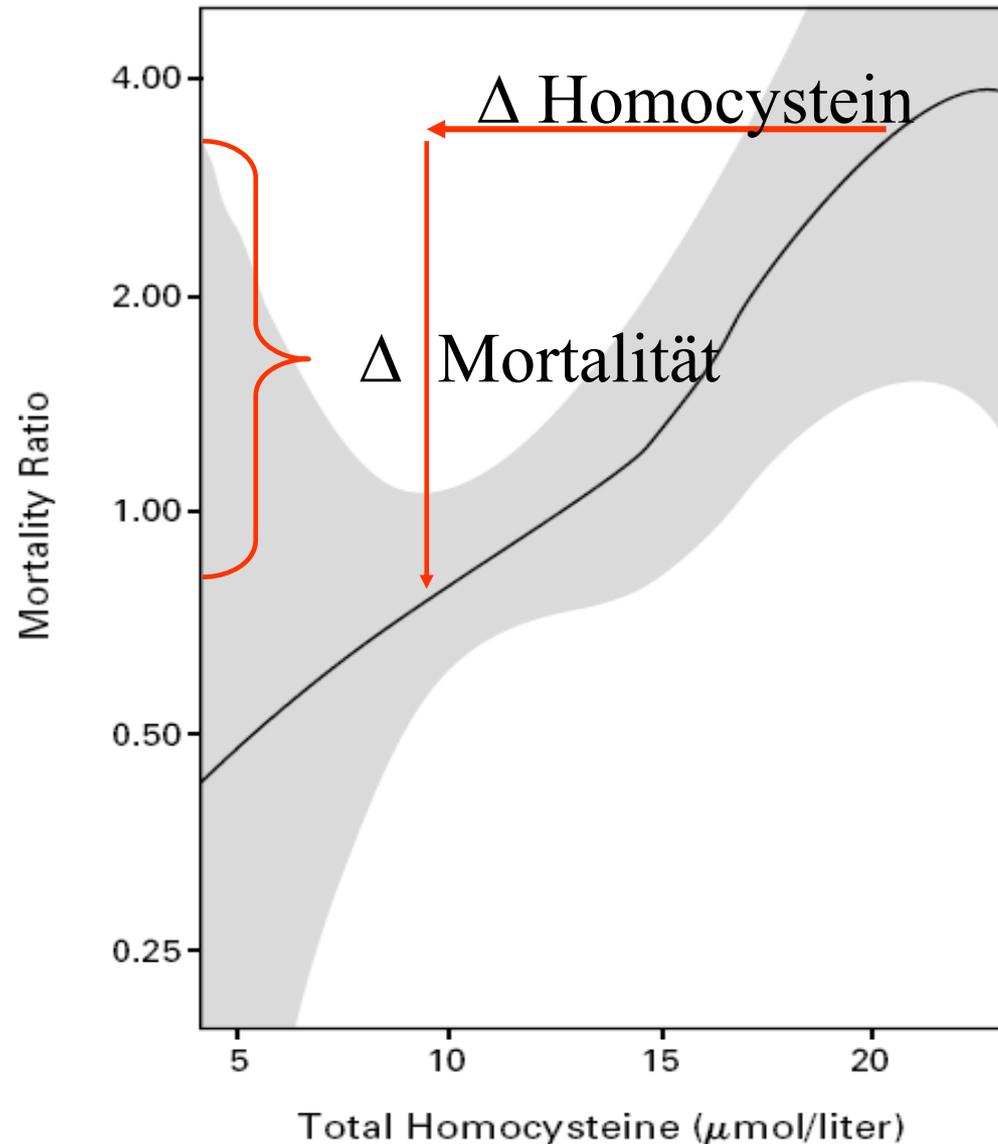
N Engl J Med 1997

Kausalität und Assoziation: Homocystein



N Engl J Med 1997

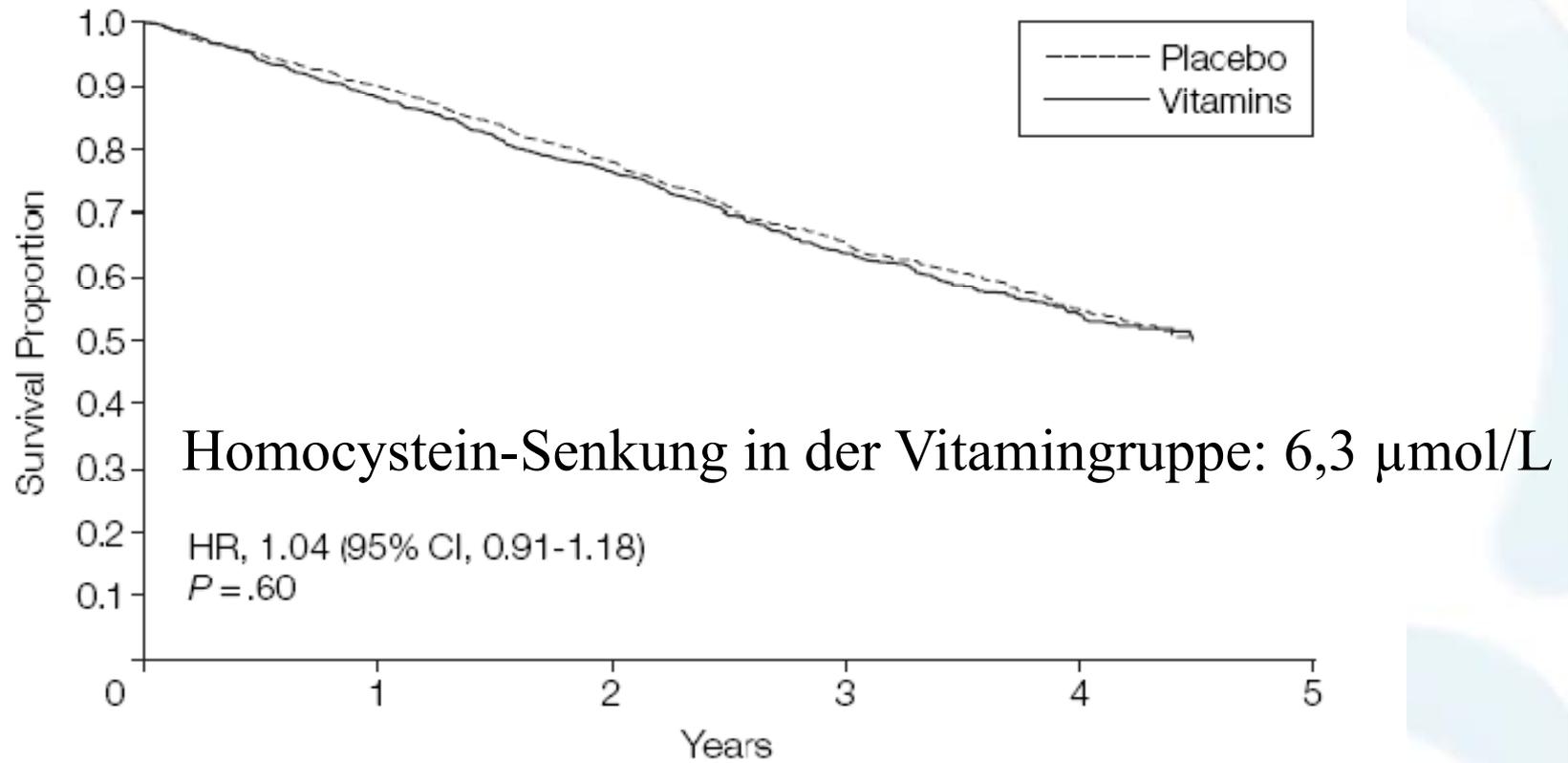
Kausalität und Assoziation: Homocystein



N Engl J Med 1997

Homocystein: Effekt in kontrollierter Interventionsstudie

Kaplan-Meier Estimates of Survival



Jamison et al. JAMA 2007

Hormontherapie bewirkt in Surrogatstudien:

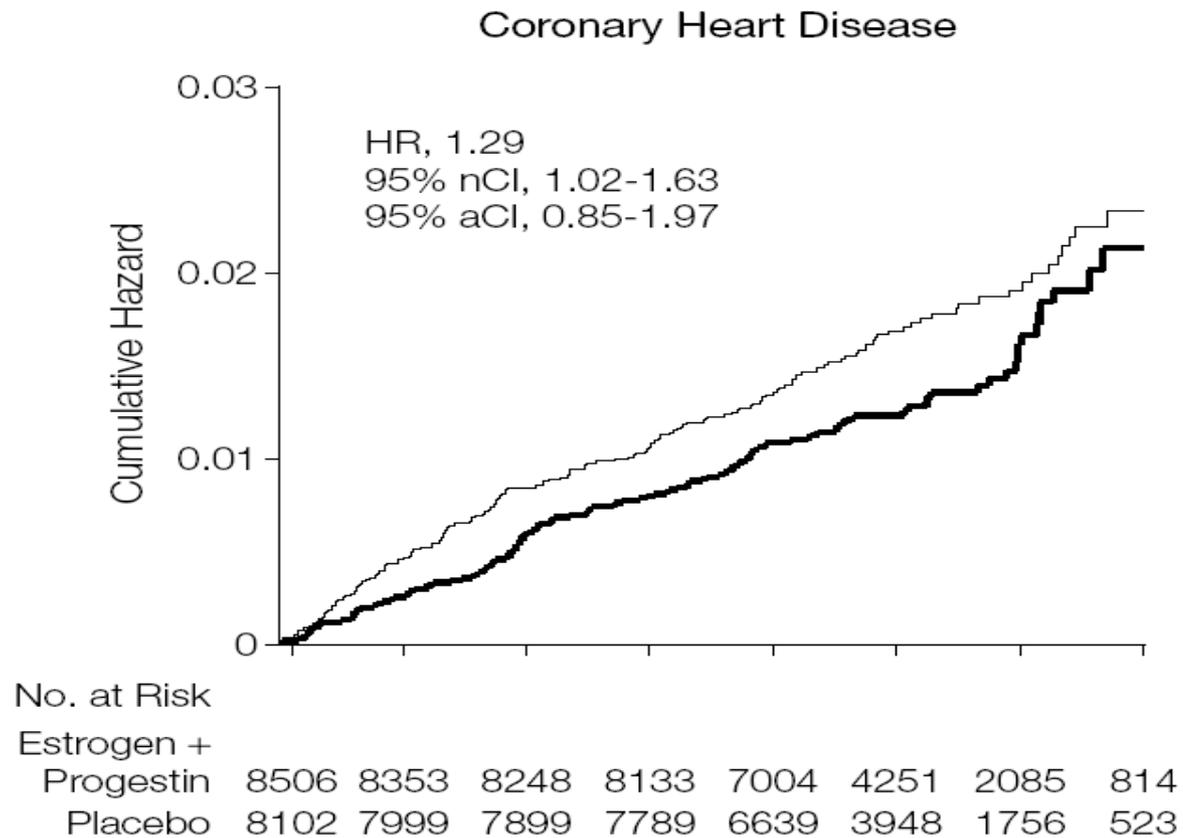
- Anstieg des HDL-Cholesterins
- Abfall des LDL Cholesterins
- Anstieg von NO
- Verbesserung der Endothelfunktion
- Anstieg von Prostaglandin I₂
- Reduktion von Thromboxan A₂
- Blockade der Endothelin Rezeptoren
- Blockade der Kalzium Kanäle
- Öffnung der Kaliumkanäle
- Steigerung der Insulinsensitivität
- Blutzuckersenkung
- Reduktion von Fibrinogen
- Reduktion von PAI
- einen antioxidativen Effekt auf die Gefäße
- Einbau von Prokollagen, Kollagen und Elastin
- Steigerung des angiogenetischen Effektes des Wachstumsfaktors
- und ... und ... und ...

Surrogat-Schaden

***„Hormonersatztherapie nützt
zweifelsfrei zur Primärprävention;
wovon ZNS, Herzkreislaufsystem
und Knochen profitieren.“***

Deutsches Ärzteblatt **97**, 28. April 2000

Surrogat-Schaden



WHI-Studie: JAMA 2002; 288: 321-33

IQWiG-Anforderung an Surrogate

"Surrogatendpunkte werden daher im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nicht als Beleg für den Nutzen einer Intervention herangezogen, es sei denn, **eindeutige Belege aus Interventionsstudien für einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts sind vorhanden.**

...

Surrogatendpunkte von unklarer oder umstrittener Validität können zwar in den Berichten des Institutes dargestellt werden. Derartige Endpunkte sind aber nicht als Belege für den Nachweis des Nutzens einer Intervention geeignet."

Schlussfolgerungen

- **Nutzen orientiert sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)**
- **Surrogate besitzen keine unmittelbare Patientenrelevanz**
- **Surrogate haben ein nicht unerhebliches Schadenspotenzial**
- **Validierung von Surrogaten ist problematisch**
- **In Ausnahmefällen (besondere Dringlichkeit) können Entscheidungen/Empfehlungen auf Surrogaten beruhen. Dann ist ggf. eine nachträgliche Validierung erforderlich**