

Der neu entflammte Streit über Surrogatendpunkte

Peter Kleist



Sogar die Gesundheitsbehörden sind sich uneinig

Innerhalb von 24 Stunden wurde offensichtlich, dass die Europäer und die Amerikaner unterschiedliche Wege gehen: Am 30. Juni 2011 erweiterte die Europäische Kommission die für den Angiogenesehemmer Avastin® (Bevacizumab) bestehende Zulassung zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses. Ganz anders in den USA: Nur einen Tag zuvor, am 29. Juni 2011, empfahl ein Expertenkomitee der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA einstimmig, die 2008 erteilte Brustkrebsindikation von Avastin® komplett wieder zu streichen [1]. Überraschend kam diese Empfehlung nicht. Bereits im Dezember 2010 hatte die FDA Massnahmen zum Widerruf der Brustkrebsindikation des Präparates angekündigt, da sie das Nutzen/Risiko-Verhältnis unter Einbezug der von ihr zusätzlich eingeforderten Studiendaten nicht als positiv erachtete [2]. Nur aufgrund der Beschwerde der Herstellerin tagte das Expertenkomitee nochmals im Juni 2011. Die FDA, der als Behörde das letzte Wort zukommt, wich nicht von ihrer zuvor geäusserten Meinung ab und hat am 18. November 2011 die Brustkrebsindikation von Avastin® definitiv widerrufen [3].

Die Kontroverse

Wie ist es möglich, dass die weltweit führenden Gesundheitsbehörden zu völlig unterschiedlichen Schlussfolgerungen gelangen? Vereinfacht zusammengefasst: Die vorhandenen Studien belegen für die Zusatzbehandlung mit Bevacizumab gegenüber alleiniger Chemotherapie einen signifikanten Vorteil bezüglich des sogenannten progressionsfreien Überlebens (*Progression-free Survival*; PFS). Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt und bedeutet: kein radiologischer Nachweis für das Fortschreiten der Erkrankung, und die Patientinnen sind am Leben, d.h., es gehen auch Todesfälle ohne vorherige Tumorprogression in die Auswertung ein. Bei alleiniger Betrachtung des Gesamtüberlebens der Patientinnen (*Overall Survival*) zeigte sich jedoch keine Verbesserung. Verschiedene Gründe kommen dafür in Frage – einer davon ist: Es gibt tatsächlich keinen Effekt von Bevacizumab auf die Überlebenschancen der Patientinnen. Dass die europäische Gesundheitsbehörde die Verlängerung der Zeitspanne ohne Fortschreiten der Erkrankung als ausreichenden Wirksamkeitsnachweis für die Substanz betrachtet, stösst jenseits des Atlantiks auf Unverständnis.

Als Zulassungsbedingung hält die amerikanische FDA – im Gegensatz zur europäischen Behörde – strikter an solchen Endpunkten fest, die einen direkt fassbaren Nutzen für die Patienten widerspiegeln. Darunter fallen die Abnahme krankheitsbezogener Symptome, die Verbesserung der Lebensqualität oder eben die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für Bevacizumab sei aber bisher weder das eine noch das andere gezeigt worden [2]. Aus Sicht der FDA kommt einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, im Wesentlichen abgestützt auf bildgebende Verfahren, als «Surrogatendpunkt» höchstens ein indirekter Nachweis für einen klinischen Nutzen zu. Konkret heisst das: ausschliesslich als Indikator für eine mögliche Verbesserung des Gesamtüberlebens. Entsprechend hatte die 2008 in den USA erteilte Zulassung nur provisorischen Charakter und wurde auf Basis eines beschleunigten Verfahrens (*accelerated approval*) erteilt, welches vielversprechenden Arzneimitteln zur Behandlung lebensbedrohlicher Erkrankungen einen raschen Marktzutritt ermöglichen soll. Eine provisorische Zulassung ist jedoch mit der Auflage verknüpft, den Nachweis für einen direkten Nutzen nachzuliefern; ist dies nicht möglich, kann die Zulassung widerrufen werden – und damit sind wir wieder am Ausgangspunkt der Diskussion in den USA angelangt.

Doch lösen wir uns vom Avastin®-Beispiel, halten aber am progressionsfreien Überleben als Paradebeispiel für einen umstrittenen Surrogatendpunkt fest. Die Frage, die sich stellt, ist: Soll ein Arzneimittel auf Basis dieses Surrogatendpunkts zugelassen werden oder nicht? Was spricht für dafür? Und was dagegen?

Pro

Wenn drei Voraussetzungen gegeben sind, nämlich:

1. die Verwendung innerhalb einer randomisierten Studie,
2. exakt festgelegte radiologische Untersuchungszeitpunkte und
3. ein Review-Verfahren der radiologischen Aufnahmen durch unabhängige, bezüglich der Behandlung verblindete Gutachter,

dann weist der Endpunkt «progressionsfreies Überleben» eine Menge Vorteile auf [4]:

- geringere Patientenzahl in den Studien;
- kürzere Nachbeobachtungszeit;
- keine Beeinflussung des Endpunkts durch Behandlungs-Cross-Over;
- objektivierbare Messungen;
- frühzeitiges Vorliegen der Studienergebnisse;



Peter Kleist

Interessenbindungen: Der Autor ist kein Freund von Surrogatendpunkten.

- schnellere Zulassung und Marktverfügbarkeit des betreffenden Arzneimittels.

Kontra

Allerdings stehen diesen Vorteilen entscheidende Nachteile gegenüber:

- Da es sich um einen Endpunkt vor allem auf Basis bildgebender Verfahren handelt, ergeben sich grundsätzliche Einschränkungen: Der Tumor bzw. dessen Progression muss radiologisch bestimmbar sein – was nicht immer der Fall ist; negative Befunde schliessen nicht mit Sicherheit Metastasen aus; und man kann sich die Frage stellen, ob die prozentuale Grössenzunahme eines Tumors immer das Gleiche bedeutet, unabhängig von seiner Ausgangsgrösse und der Tumorlast des Patienten [5].
- Aufgrund einer möglichen systematischen Verzerrung der Resultate (Bias) können die Behandlungseffekte überschätzt werden. Da der genaue Zeitpunkt einer Tumorprogression unbekannt ist, ist der Endpunkt nicht präzise zu ermitteln. Wir wissen nur, dass die Progression irgendwann zwischen zwei Visiten auftrat. Je grösser das Intervall zwischen den radiologischen Untersuchungen, umso grösser die Unsicherheit. Legt man für die Progression den Zeitpunkt ihres Nachweises fest, führt dies zwangsläufig zu einer Überschätzung des Effekts [6], der bei fehlenden Messdaten noch verstärkt wird und der die Untersuchungsgruppen nicht zwangsläufig in genau gleicher Weise betreffen muss. Bei relativ kurzen Gesamtüberlebenszeiten und grosszügigen Untersuchungsintervallen ist es theoretisch möglich, dass ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung bei konservativer Datenauswertung nicht mehr nachweisbar ist. Es bedarf daher auf jeden Fall einer adäquaten Statistik, die jedoch die fehlende Messpräzision auch nicht vollständig ausgleichen kann.
Ein zusätzlicher Bias kann durch das Zensieren der weiteren Beobachtungszeit bei Therapieabbruch zustande kommen, denn ein solches Vorgehen begünstigt die mehr toxische und weniger effektive Therapie [7].
- Der wichtigste Nachteil ist jedoch, dass progressionsfreies Überleben in vielen Indikationsbereichen kein validierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist. Über die Zeitspanne zwischen Progression und Tod der Patienten wird nichts ausgesagt. So ist nicht auszuschliessen, dass zwar die Zeit bis zur Progression verlängert, die Gesamtüber-

lebenszeit aufgrund toxischer Effekte der Behandlung aber verkürzt wird. Mit Hinblick auf die zuvor beschriebenen zusätzlichen Limitationen müssen die Effekte auf das progressionsfreie Überleben schon sehr ausgeprägt und robust sein, um überhaupt als Indikator für ein verlängertes Gesamtüberleben eine Rolle zu spielen. Doch eine Beweiskraft kommt dem Surrogatendpunkt auch dann nicht zu.

Pro oder kontra progressionsfreies Überleben als Zulassungs-relevanter Endpunkt? Bilden Sie sich Ihre eigene Meinung!

Die potentielle Gefahr

Dass bei lebensbedrohlichen Erkrankungen mehr Kompromissbereitschaft seitens der Zulassungsbehörden erwartet werden kann, bleibt unbestritten. Eine potentielle Gefahr darf jedoch nicht übersehen werden: dass ein Arzneimittel, allein auf Basis eines Surrogatendpunkts zugelassen, nutzlos oder gegebenenfalls sogar schädlich ist. Die Frage nach dem direkten klinischen Nutzen für Patienten ist gerade bei onkologischen Therapien frühzeitig zu stellen, da sie sich später kaum noch beantworten lässt. Würde beispielsweise der Surrogatendpunkt «progressionsfreies Überleben» zum Zulassungsstandard beim metastasierten Brustkrebs (so die Sorge einiger Experten), verzichteten die Hersteller unter Umständen ganz auf die Untersuchung des Gesamtüberlebens [8]; auf jeden Fall wäre es kaum noch ethisch zu rechtfertigen, Studienpatienten unter Placebo, deren Tumor-erkrankung (erneut) progredient verläuft, eine Weiterbehandlung mit aktiver Therapie vorzuenthalten. Letztlich läuft es auf das Gleiche hinaus: Potentielle Unterschiede zwischen den Behandlungen werden durch den Behandlungs-Cross-Over verwischt und Aussagen über Effekte der untersuchten Behandlung auf das Gesamtüberleben massgeblich erschwert, ggfs. sogar unmöglich gemacht. Zusätzliche Brisanz erfährt dieser Umstand, wenn bereits andere Behandlungsoptionen mit nachgewiesenem Überlebensvorteil verfügbar sind.

Korrespondenz:

Dr. med. Peter Kleist
GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
CH-3053 Münchenbuchsee
[peter.m.kleist\[at\]gsk.com](mailto:peter.m.kleist[at]gsk.com)

Literatur

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Der neu entflammte Streit über Surrogatendpunkte / Le débat sur les critères de substitution s'enflamme depuis peu

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Couzin-Frankel J, Ogale Y. Once on “fast track”, Avastin now derailed. *Science*. 2011;333:143–4.
- 2 FDA Center for Drug Evaluation and Research. Memorandum to the file BLA 125085 Avastin (bevacizumab). December 15, 2010.
www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf.
- 3 FDA. News Release. November 18, 2011.
www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm.
FDA Department of Health and Human Services. Proposal to withdraw approval for the breast cancer indication for Avastin (bevacizumab). Decision of the Commissioner, November 18, 2011.
www.fda.gov/downloads/NewsEvents/Newsroom/UCM280546.pdf.
- 4 McKee AE, Farrell T, Pazdur R, Woodcock J. The role of the US Food and Drug Administration review process: clinical trial endpoints in oncology. *Oncologist* 2010;15 (suppl 1):13–8.
- 5 Fleming TR, Rothmann MD, Lu HL. Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products. *J Clin Oncol* 2009;27:2874–80.
- 6 Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, et al. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:428–32.
- 7 Carroll KJ. Analysis of progression-free survival in oncology trials: Some common statistical issues. *Pharmaceutical Statistics*. 2007;6:99–113.
- 8 D’Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med*. 2011;doi:10.1056/NEJMp1106984.