



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Biomarker und Surrogat-Endpunkte

Was leisten Biomarker in der Arzneimittel-Entwicklung

Dr. med. Claus Kori-Lindner, München

Biomarker gewinnen im Entwicklungsprozess neuer Arzneimittel an Bedeutung. Da sie häufig jedoch nicht in der Lage sind, den tatsächlichen klinischen Wert und die Sicherheit eines Arzneimittels widerzuspiegeln, ist ihr Stellenwert im Rahmen der Marktzulassung gering. Für die Gesundheitsbehörden ist generell der auf Daten zu harten klinischen Endpunkten abgestützte Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses maßgeblich. Nur in sehr wenigen Indikationsbereichen existieren verlässliche Biomarker, die einen hohen Vorhersagewert für einen relevanten klinischen Endpunkt aufweisen, so dass sie sich als so genannte Surrogat-Endpunkte eignen. Eine Zulassung allein auf der Basis von Studien mit einem Surrogat-Endpunkt stellt daher die Ausnahme dar.

Die Forderung nach Studien, die den harten Kriterien der auf Evidenz basierten Medizin genügen, hat ebenfalls dazu geführt, dass harte klinische Endpunkte in den Mittelpunkt gerückt sind und die Akzeptanz von Surrogat-Endpunkten eng begrenzt ist.

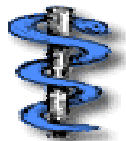
Definitionen

Biomarker • Ein biologischer Marker (Biomarker) ist ein objektiv messbarer und auswertbarer Indikator eines normalen biologischen Prozesses, eines pathologischen Prozesses oder einer pharmakologischen Antwort auf eine therapeutische Intervention. Klassische Beispiele für Biomarker, wie sie auch im klinisch-praktischen Alltag vorkommen, sind Laborwerte, Knochendichte oder EKG-Parameter. Biomarkern kommt eine diagnostische oder prognostische Bedeutung zu, sie haben jedoch an sich keinen Wert für den Patienten.

Klinischer Endpunkt • Ein klinischer Endpunkt ist ein Ereignis oder eine Eigenschaft, die das Befinden eines Patienten (z.B. Schmerzempfindung oder ganz allgemein Lebensqualität) oder seine biologische Funktion (z.B. Puls, Blutdruck oder allgemein Belastbarkeit) beschreibt. Bei schwer verlaufenden Erkrankungen wird als Endpunkt meistens die Mortalität gewählt; dieser Endpunkt spiegelt dann wider, ob sich die Therapie das Überleben verlängert bzw. die Überlebenschancen verbessert. Ein klinischer Endpunkt beinhaltet somit einen direkten Wert für den Patienten.

Statistische Trennschärfe (Power) • Ein Problem von Studien mit mehreren Endpunkten besteht u.a. darin, dass die Kalkulation der statistischen Trennschärfe (Power) in der Regel nur auf einen Endpunkt bezogen ist. Bei Studien zur Überprüfung des Nutzens von Gefäß-Stents ist der primäre Endpunkt z.B. der Wiederverschluss des behandelten Gefäßes – dahingehend wurde die Fallzahl kalkuliert, die der Studie ausreichend Power verleiht. Für andere Endpunkte wie z.B. die Zahl von Herzinfarkten oder die Mortalität, alles Ereignisse, die wesentlich seltener auftreten als ein Wiederverschluss des behandelten Gefäßes, besitzt die Studie nicht genügend statistische Trennschärfe (Power). Die Auswahl und sorgfältige Definition klinischer Endpunkte sind demnach maßgeblich für die Validität und den Erfolg einer klinischen Prüfung.

Intermediärer (klinischer) Endpunkt • Intermediärer (klinischer) Endpunkt ist die Messung einer klinisch relevanten Veränderung, die aber noch nicht den späten Krankheitsverlauf oder den endgültigen Krankheitsausgang widerspiegelt. Beispiele hierfür sind der Angina-pectoris-Schmerz bei koronarer Herzerkrankung oder die eingeschränkte Belastungstoleranz bei Herzinsuffizienz.



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
 medizinisch-wissenschaftlicher Service

Harter (klinischer) Endpunkt • Ein harter (klinischer) Endpunkt charakterisiert den endgültigen Ausgang einer Erkrankung, d.h. die Heilung des Patienten oder seinen Tod, oder das Auftreten schwerer Krankheitskomplikationen.

Surrogat-Endpunkt • Surrogat-Endpunkt ist ein Biomarker oder ein intermediärer Endpunkt, der einen hohen Vorhersagewert für einen harten klinischen Endpunkt aufweist. Die Wirksamkeit von Therapien wird in vielen klinischen Studien daran ermittelt, ob sich ein Surrogat-Endpunkt zum besseren ändert; dabei soll der Effekt einer Therapie auf Surrogat-Endpunkte die Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte wie Morbidität und Tod voraussagen und ersetzen. Der Vorteil ist, dass die Gruppengröße in solchen klinischen Studien, ihre Dauer und die Kosten unter Verwendung von Surrogat-Parametern beträchtlich reduziert werden können. Allerdings müssen solche Surrogat-Endpunkte zuvor im Vergleich mit harten klinischen Endpunkten validiert werden, so dass ihr Wert verlässlich ist (siehe Tabelle 1).

Therapie	Surrogat-Endpunkt	Harte klinische Endpunkte
Antihypertensiva	Blutdrucksenkung	Schlaganfälle, Myokardinfarkte ↓
Statine	Senkung des Serum LDL-Cholesterols	Myokardinfarkte ↓, Überleben ↑
Orale Antidiabetika	Senkung des HbA _{1c}	Kardiovaskuläre Komplikationen ↓
Bisphosphonate	Erhöhte Knochendichte	Frakturen ↓

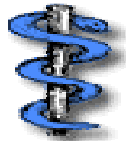
Tabelle 1:

Validierte und seitens der Zulassungsbehörden akzeptierte Surrogat-Endpunkte

Therapie	Indikation	Einfluss auf den Surrogat-Endpunkt	Einfluss auf klinische Endpunkte
Encainid, Flecainid, Moricizin (Klasse-IC-Antiarrhythmika)	Ventrikuläre Rhythmusstörungen nach Myokardinfarkt	Reduktion ventrikulärer Extrasystolen	2,5-fache Erhöhung der Mortalität
Milrinon (Phosphodiesterasehemmer)	Herzinsuffizienz	Verbesserte kardiale Funktion (Herzindex ↑)	28%ige Erhöhung der Mortalität
Hochdosis-Diuretikatherapie	Blutdruck ↑	Blutdrucksenkung	Erhöhung des KHK-Risikos
Fibrate	Cholesteroll ↑	Cholesterolsenkung	Gesamtmortalität ↑
Dexfenfluramin	Übergewicht	Gewichtsverlust	Herzklappenschäden, pulmonale Hypertonie
Natriumfluorid	Postmenopausale Osteoporose	Knochendichte ↑	Frakturrate ↑

Tabelle 2:

Nicht-validierte Surrogat-Endpunkte



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Probleme mit Surrogat-Endpunkten

Surrogat-Endpunkte erfassen das Sicherheitsprofil einer Substanz nicht immer ausreichend. Obwohl eine Korrelation zwischen dem Surrogat-Endpunkt und dem klinischen Endpunkt vorhanden sein kann, ist auf der Basis eines Surrogat-Endpunktes keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung für ein Arzneimittel möglich.

Ein Beispiel für diese Schwäche von Surrogat-Endpunkten lieferte die Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST-Studie). Von der Annahme ausgehend, dass die Reduktion ventrikulärer Extrasystolen grundsätzlich mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit in der Postinfarktphase verbunden ist, zeigte die CAST-Studie im Gegenteil eine Erhöhung der Mortalität durch die in der Studie verwendete Klasse-1C-Antiarrhythmika. Dies hat in der Kardiologie zu einem Umdenken geführt – einerseits hinsichtlich der Notwendigkeit des Einsatzes einer antiarrhythmischen Therapie und andererseits hinsichtlich der Verwendung von Surrogat-Markern.

Surrogat-Endpunkte sind zumeist substanz- und dosisspezifisch. So konnte unter der Therapie mit Statinen eine hohe Korrelation zwischen Cholesterinsenkung und Mortalitätsreduktion gezeigt werden, während das auf eine Therapie mit Fibraten nicht zutrifft, sondern im Gegensatz ist die Fibrattherapie mit einer Erhöhung der Mortalität assoziiert. Auch kennt man verschiedene Substanzen, die bei Osteoporose die Knochendichte vergrößern, eine Reduktion von Frakturen wurde im Rahmen kontrollierter Untersuchungen jedoch nur für wenige dieser Substanzen belegt.

Surrogat-Endpunkte sind auch indikationsspezifisch. So besitzt beispielsweise der Nachweis einer Mikroalbuminurie einen relativ hohen Vorhersagewert für die renale Morbidität und die kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetikern; der diesbezügliche Vorhersagewert für nicht-diabetische Patienten, z.B. Hypertoniker, ist jedoch gering. Das deutet darauf hin, dass Surrogat-Endpunkte unter Umständen nicht alle Wirkeigenschaften einer Substanz erfassen.

An einen verlässlichen Surrogat-Endpunkt werden eine Reihe von Anforderungen gestellt:

- Er muss eine hohe biologische Plausibilität aufweisen.
- Er spiegelt den Wirkungsmechanismus des Arzneimittels wider.
- Er ist idealer Weise spät im Krankheitsprozess angesiedelt.
- Er basiert auf konsistenten epidemiologischen Daten.
- Er ist durch Daten von verschiedenen Vertretern der gleichen therapeutischen Klasse, noch besser durch Vertreter verschiedener therapeutischer Klassen validiert.
- Er hat eine hohe Sensitivität, Spezifität und Reliabilität – d.h. eine niedrige Variabilität und eine hohe Reproduzierbarkeit.
- Er besitzt einen hohen Vorhersagewert in Bezug auf den klinischen Endpunkt.

Diese Liste an Forderungen lässt ahnen, warum zurzeit nur wenige Surrogat-Endpunkte von den Zulassungsbehörden als valide angesehen werden. Sollte es in Zukunft gelingen, neue Biomarker im Rahmen von Interventionsstudien als Surrogat-Endpunkte für harte klinische Endpunkte zu validieren, könnte ihr genereller Stellenwert im Zulassungsprozess steigen. Die Menge und Vielfalt von neuen Biomarkern allein ändert deren Rolle für die Arzneimittelzulassung aber noch nicht. Insofern wird die Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf Basis harter klinischer Endpunktdaten auch weiterhin die Grundlage für die Zulassung wirksamer und sicherer neuer Arzneimittel sein.

Dr. med. Claus Kori-Lindner nach einem Beitrag von Dr. med. P. Kleist, Novartis Pharma Schweiz AG, in der Schweizerischen Ärztezeitung.