

Wissenschaftliche Medizin und frühe Nutzenbewertung neuer Medikamente

Fokus Endpunkte

**Zur Bedeutung von Surrogatparametern
(z.B. Laborparametern) als Endpunkte**

Wissenschaftliche Medizin und frühe Nutzenbewertung neuer Medikamente

**chronische (nicht übertragbare)
Volks-Krankheiten:**

kein/ohne identifiziertes kausales Agens

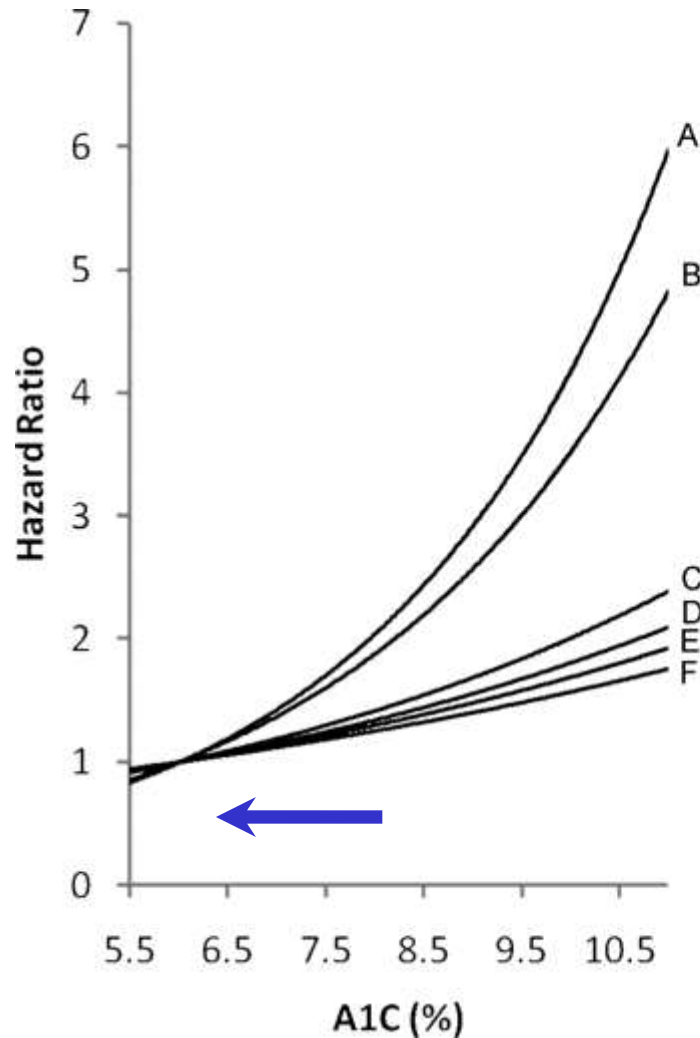
**Multikatorielle (unklare) Pathogenese
(nur) Risikofaktoren**

Heilung versus „Linderung“

Surrogatparameter (für)Endpunkte bei „früher“ Nutzenbewertung

1. Korrelation mit akuten sowie Spätkomplikationen und weiteren noch unbekanntem Folgen (Demenz, Herzinsuffizienz, Krebs, etc.)
- Beziehung definieren und bewerten
1. Therapiesicherheit (Hypoglykämie und Gewicht) als Innovation
2. Spätkomplikationen und Zeit:
Kardiovaskuläre Sicherheit und mikrovaskuläre Nicht-Unterlegenheit?
4. Krankheits- und Risiko-bezogen:
Verlauf mit konsekutiven Parametern, z.B. Reduktion ektopen Fetts?
Subgruppe, Responder?
5. Mechanismus der Beeinflussung eines Surrogatparameters

Beziehung zwischen HbA1c und mikro- sowie makrovaskulärer Komplikationen



B: Mikro- RP und NP

E: Makro- MI/CVTod

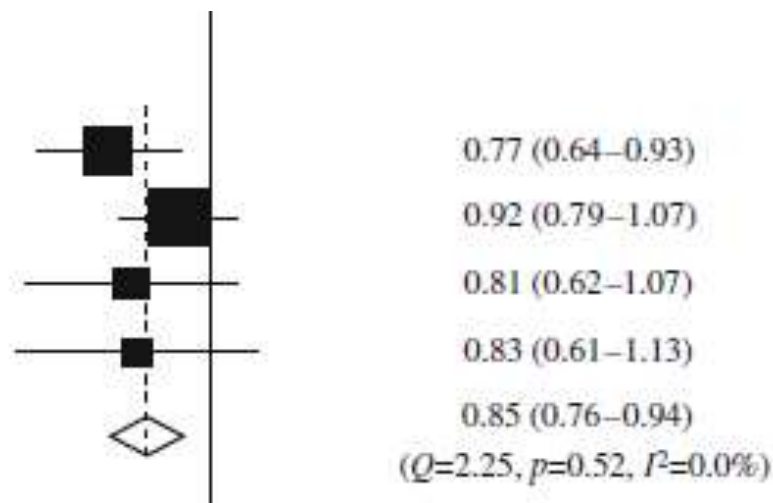
META-ANALYSIS

Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes

F. M. Turnbull • C. Abraira • R. J. Anderson • R. P. Byington • J. P. Chalmers •
W. C. Duckworth • G. W. Evans • H. C. Gerstein • R. R. Holman • T. E. Moritz •
B. C. Neal • T. Ninomiya • A. A. Patel • S. K. Paul • F. Travert • M. Woodward

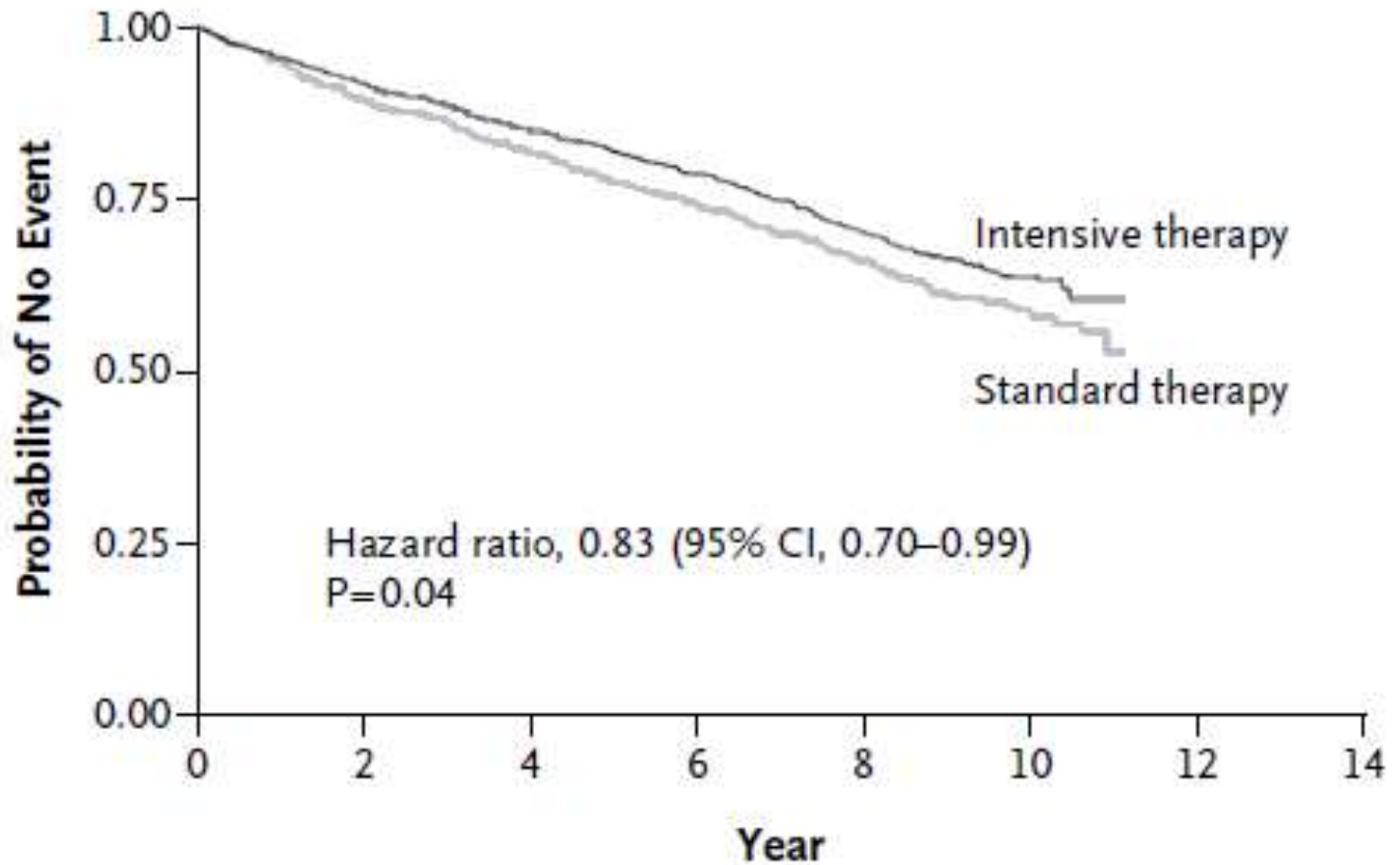
Myocardial infarction

ACCORD	198 (1.18)	245 (1.51)	-1.01
ADVANCE	310 (1.18)	337 (1.28)	-0.72
UKPDS	150 (1.20)	76 (1.40)	-0.66
VADT	72 (1.65)	87 (1.99)	-1.16
Overall	730	745	-0.88



Langzeit-Effekt von Blutzuckersenkung und CVR bei VADT

Primary Outcome



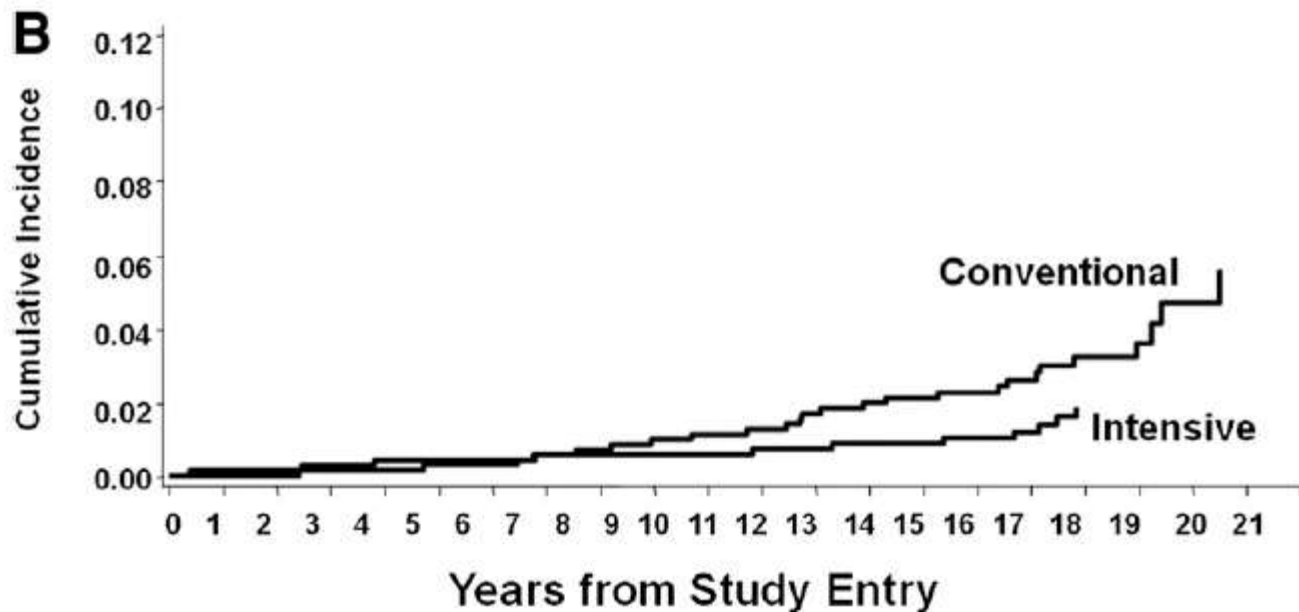
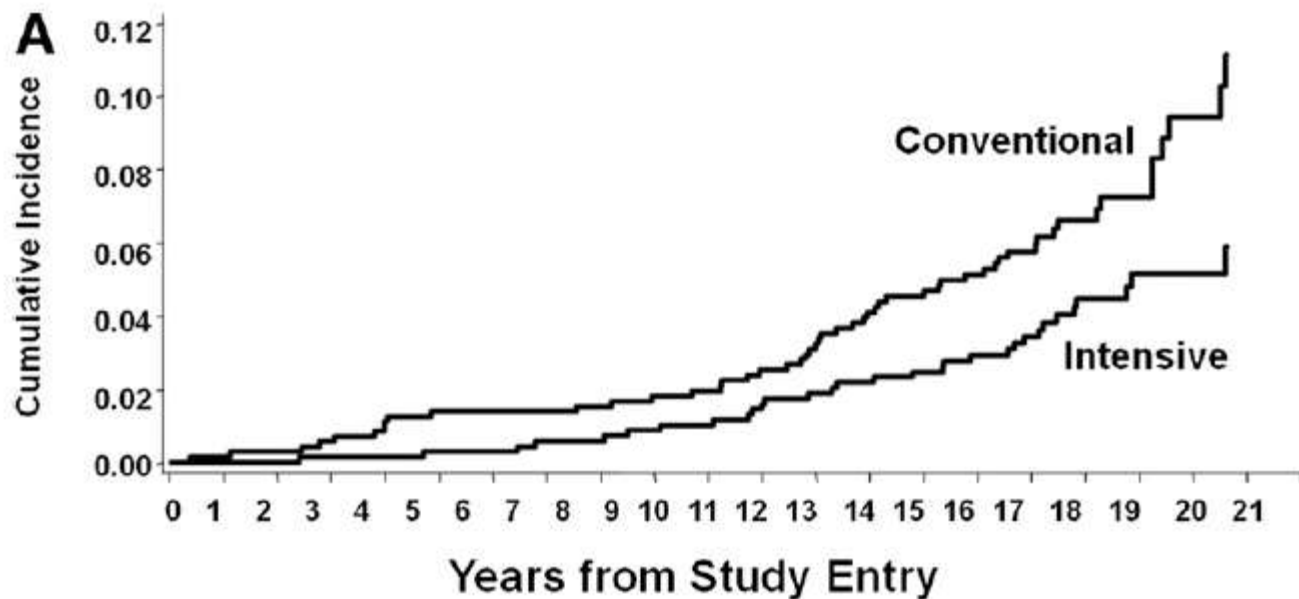
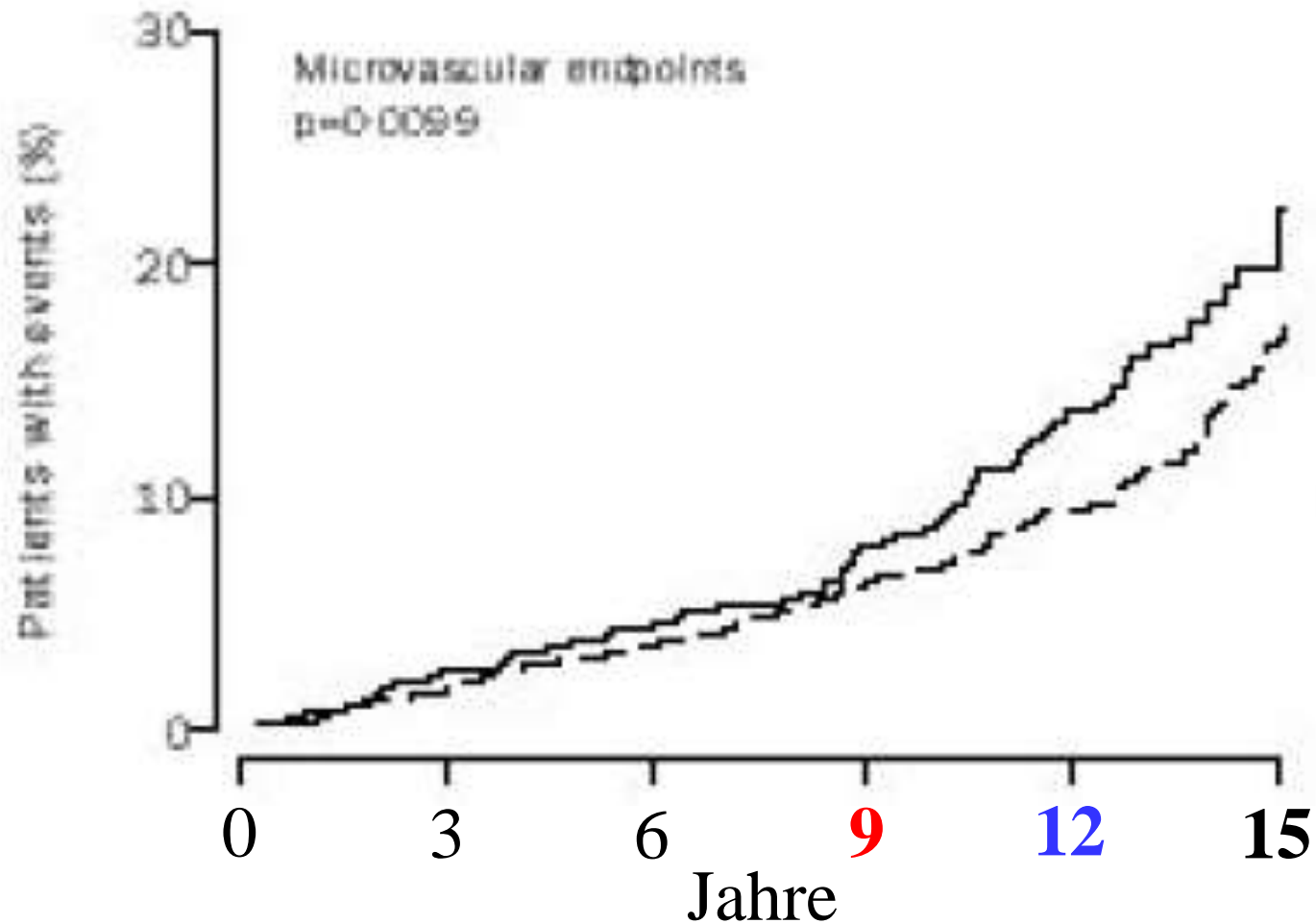


Figure 2—The cumulative incidence of clinical CVD outcomes during DCCT/EDIC. A: Any qualifying primary outcome event. B: MACE. Reprinted with permission from Nathan et al. (9).

Blutzuckersenkung zur Vermeidung von Mikroangiopathie braucht auch lange Zeit !!!



Design kardiovaskulärer Endpunkt-Studien

- *kardiovaskuläre Überlegenheit*
- *kardiovaskuläre Sicherheit*
- *Vergleich von Therapie-Strategien*

Kardiovaskuläre Sicherheitsstudien bei T2DM

Trial Name	Drug	Target Enrollment	Timing*
DPP-4 Inhibitors			
SAVOR	Saxagliptin	N=16,492	Began 2010; Complete
EXAMINE	Alogliptin	N=5384	Began 2009; Complete
TECOS	Sitagliptin	N=14,000	Began 2008; Ending 2014
CAROLINA	Linagliptin	N=6000	Began 2010; Ending 2018
CARMELINA	Linagliptin	N=8300	Began 2013; Ending 2018
MK-3102 trial	Omarigliptin	N=4000	Began 2012; Ending 2017
GLP-1 Agonists			
ELIXA	Lixisenatide	N=6000	Began 2010; Ending 2014
EXSCEL	Exenatide	N=9500	Began 2010; Ending 2017
LEADER	Liraglutide	N=9340	Began 2010; Ending 2016
REWIND	Dulaglutide	N=9622	Began 2011; Ending 2019
SUSTAIN 6	Semaglutide	N=3260	Began 2013; Ending 2016
SGLT-2 Inhibitors			
CANVAS	Canagliflozin	N=4410	Began 2009; Ending 2018
C-SCADE 8	Empagliflozin	N=7000	Began 2010; Ending 2015
DECLARE	Dapagliflozin	N=17,150	Began 2013; Ending 2019
Ertugliflozin trial	Ertugliflozin	N=3900	Began 2013; Ending 2020

Vorschläge der DDG zu „Surrogaten“ bei „früher“ Nutzenbewertung

1. Therapiesicherheit (Hypoglykämie und Gewicht) anerkennen, dann
2. Spätkomplikationen: erst Sicherheit und dann Überlegenheit
Nicht-Unterlegenheit gegenüber der VT (Zeitraum)
3. „Ergänzung versus Alternative“ zur Vergleichstherapie
4. Vorläufige ZN mit Forderungen des Nachweises, z.B. mit Registern
Prozedurale Berücksichtigung von Register- und Versorgungsdaten
5. „Preisanker“, Kontrolle der Preisverhandlung,
„Plausibilitätskontrolle“ des Ergebnisses eines prozeduralen Verfahrens,
gemeinsame Diskussion/ Festlegung der Rolle von Surrogaten