

# Bewertung und Bedeutung von Studienendpunkten in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Überblick und Beispiele

---

3. Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen, GFR und IQWiG, 26.01.2010

Prof. Dr. C. Ohmann  
Koordinierungszentrum für Klinische Studien,  
Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

## Ziel des Vortrags

- **Einleitung**
- **Allgemeine Bemerkungen**
- **Beispiele:**  
(Onkologie, Chirurgie, Rheumatologie/Schmerzen)
- **Aktuelle Entwicklungen und Herausforderungen**
- **Zusammenfassung/Schlussfolgerungen**

# Vielfalt und Verwirrung

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Einleitung: „Messung der involvierten Körperfläche bei atopischer Dermatitis“\*

Method used to assess disease extent	No. of studies
• Scale of 0%-100% using rules of nines	27
• Scale of 0%-100% using transparent shapes of 100-1000 cm <sup>2</sup> nines	1
• Scale of 0%-100% using body schema of 1044 squares	1
• Scale of 0%-100% using series of area scales 1-300 cm <sup>2</sup>	1
• Scale of 0%-100% (method not specified)	3
• Scale of 0-3	1
• Scale of 1-3	2
• Scale of 0-6	2
• Scale of 0-10	1
• Colo-coded drawing using grid of parallel lines 2cm apart	1
• 4 body zones - % area assessed in each zone	1
• 4 body zones - area assessed 0-6 in each zone	5
• 5.5 body zones - area assessed 1-3 in each zone	1
• 6 body zones - area defined in thirds in each zone	2
• 10 body zones – area assessed 0-3 in each zone	5
• 14 body zones - % area assessed in each zone	1
• 16 body zones - area assessed 0-3 in each zone	1
• 20 body zones - area assessed 1-3 in each zone	1
• 20 body zones - % area assessed in each zone	1
• 32 body zones - % area assessed in each zone	2
• Disease extent classified as localized, limited, or generalized	2
• Assessment method not specified	3

\*Charman et al.,  
*J Invest Dermatol*, 2003; 120:932-941  
Review, 93 Studien

## Einleitung: „Messung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Diabetes“\*

- Appraisal of Diabetes Scale (ADS)
- Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL)
- Diabetes-39 (D-39)
- Diabetes Care Profile (DCP)
- Diabetes Distress Scale (DDS)
- Diabetes Health Profile (DHP)
- Diabetes Impact Measurement Scale (DIMS)
- Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire-Revised (DQLCTQ-R)
- Diabetes Quality of Life Measure (DQOL)
- Diabetes Specific Quality Of Life Scale (DSQLS)
- Elderly Diabetes Burden Scale (EDBS)
- Insulin Delivery System Rating Questionnaire (IDSRQ)
- Quality of Life with Diabetes questionnaire (LQD)
- Problem Area in Diabetes Scale (PAID)
- Questionnaire on Stress in patients with Diabetes-revised (QSD-R)
- Well-being Enquiry for Diabetes (WED)

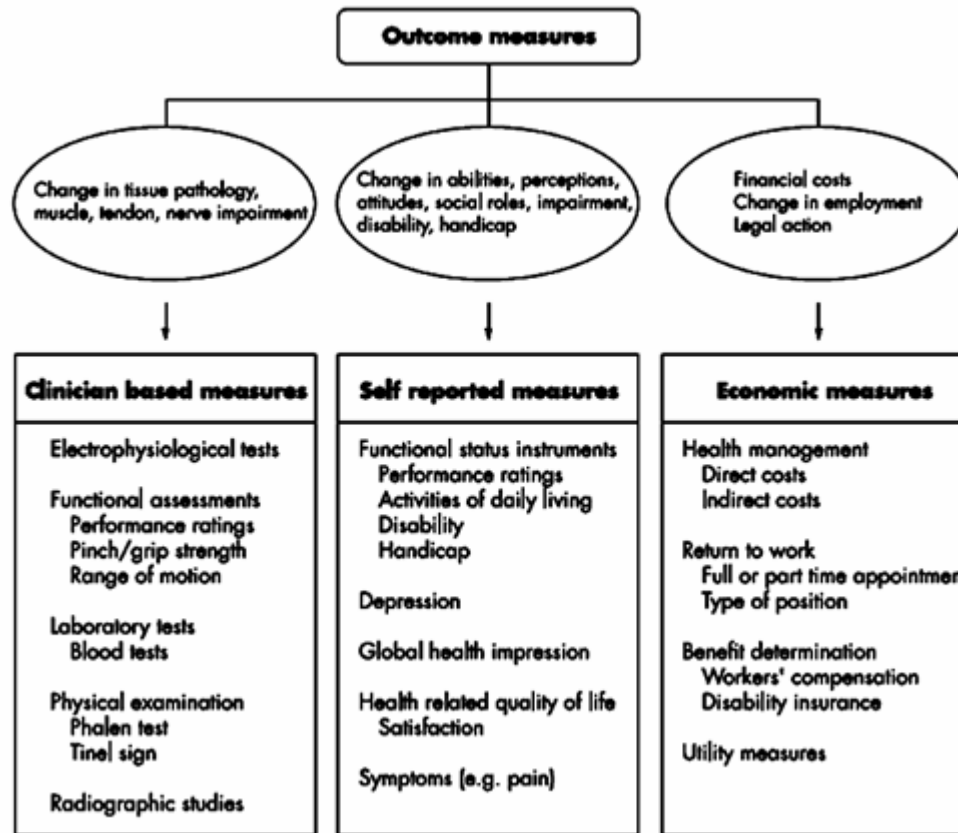
\* El Achhab et al.,  
*Diab Res Clin Pract*, 2008; 80: 171-184  
systematisches Review, 16 Instrumente

## Allgemeine Bemerkungen

- unterschiedliche Anforderungen und Interessen für Endpunkte
- sehr breites Spektrum unterschiedlicher Arten von Endpunkten
- standardisierte Kriterien für die Bewertung der Qualität von Endpunkten und Evaluierungsstudien verfügbar
- methodische und praktische Probleme bei der Anwendung von Endpunkten
- Trend zur vergleichenden Bewertung von Endpunkten und für Empfehlungen/Standardisierung

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Bemerkungen: klinischer Endpunkt versus „patient-reported outcome“(PRO)\*



klinisch

PRO

\* Salerno et al.,  
*Occup Environ Med*,  
 2002; 59: 664-670

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Allgemeine Bemerkungen: generischer versus krankheitsspezifischer Endpunkt\*

*„Generic health status measures purport to be broadly applicable across types and severities of disease, across different medical treatments or health interventions and across demographic and cultural subgroups“*

*„Condition-specific health status measures are measures designed to assess specific diagnostic groups or patient populations, often with the goal of measuring responsiveness or clinically important changes“*

\* Atherly, p. 165-183

In: Kane: Understanding Health Care in Outcome Research,  
Jones & Bartlett Publishers, 2006



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Bemerkungen: generischer versus krankheitsspezifischer Endpunkt\*

## Interview/Beobachtung

Klasse	Instrument
generisch	Barthel Index
krankheitsspezifisch ➔ Rückenmarks- verletzung	Spinal Cord Independence Measure (SCIM)
krankheitsspezifisch ➔ Rückenmarks- verletzung ➔ Tetraplegie	Quadriplegia Index of Function (QIF)

## PRO

Klasse	Instrument
generisch	SF-36
krankheitsspezifisch ➔ Onkologie	EORTC QLQ-C30
krankheitsspezifisch ➔ Onkologie ➔ Brustkrebs	EORTC QLQ-B23
Krankheitsspezifisch ➔ Onkologie, problemspez.	FACT-BRM

\* Anderson et al.,  
*J Spinal Cord Med* 2008; 31:133-144

\* Lipscomb et al.,  
*Cancer J Clin* 2007; 57: 278-300

Allgemeine Bemerkungen: Auswahl von Endpunkten für klinische Studien\*

*„The choice of instrument depends on the clinical or research question, concerns about respondent burden, the phase of illness, and type of intervention being assessed“*

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Allgemeine Aspekte: Kriterien für die Auswahl von Endpunkten

- Anwendungsspektrum (z.B. *klinische Forschung, Entscheidungsfindung*)
- Interessen (z.B. *Zulassung, wissenschaftsgesteuerte Studie*)
- Krankheit (z.B. *Art, Phase, Schweregrad*)
- Art der Fragestellung (z.B. *Screening, kurative Behandlung, palliative Behandlung*)
- Art der Intervention (z.B. *Arzneimittel, Chirurgie, Radiologie, Psychotherapie*)
- spezifische Forschungsfrage
- andere Faktoren

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Aspekte: Anwendungsspektrum (*application arenas*)\*

Level	Anwendung
Macro	Population Surveillance
Meso	<ul style="list-style-type: none"><li>• „efficacy“ (<i>randomisiert</i>)</li><li>• „effectiveness“ (<i>Beobachtung</i>)</li><li>• Impakt</li><li>• Variation (<i>Inanspruchnahme, Durchführung</i>)</li><li>• klinische Modellierung, Evaluierung und Priorisierung</li></ul>
Micro	individuelle Entscheidungsfindung

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Aspekte: Interessenslage (*Beispiel PRO und onkologische Zulassungsstudien*)\*

EMA: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2006:

„in double-blind studies and especially in the palliative setting, HRQoL using general accepted instruments might be valuable (phase 3, secondary endpoints and explorative analyses)

FDA-Zulassungen basierend (mindestens teilweise) auf PROs:\*

9 Indikationen für 7 Medikamente (*Symptome, funktionaler Endpunkt*)

## Allgemeine Aspekte: Krankheit

---

- |                       |   |
|-----------------------|---|
| Pankreaskarzinom      | - Überleben, Tumorkontrolle, Symptome, PRO          |
| Schenkelhalsfraktur   | - postoperative Komplikationen, Funktionalität, PRO |
| Rheumatoide Arthritis | - Response, Remission, Krankheitsaktivität, PRO     |

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Allgemeine Aspekte: Art der Fragestellung (*Beispiel Brustkrebsstudien*)\*

Studienphase	PRO	Klinischer Endpunkt	Studien
Primäre Behandlung	STAI	lokale Kontrolle Überleben	8
Adjuvante Therapie	EORTC QLQ-C30 BCQ LASA Skalen PACIS	DFS OS Toxizität	7
Fortgeschrittene Krankheit	EORTC QLQ-C30 BSCL LASA Skalen FLIC	TTP/TTF Überleben Responsrate Responsdauer Toxizität Performancestatus	20
Symptomkontrolle	RSCL HADS	Erbrechen, Übelkeit Fraktur, Schmerzen Hyperkalzämie, etc.	8

\* Ganz et al., p. 93-125

In: Lipscomb et al.: Outcome assessment in Cancer,  
Cambridge, 2005

Review, 226 Studien

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Aspekte: Art der Intervention (*Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse*)\*

<b>Chirurgie</b>
postoperative Schmerzen
anästhesiologische Komplikationen
Wundinfektion
medizinische Komplikationen
Recovery

<b>Radiologie</b>
Entzündung
Fibrose
Morbidität

<b>Chemotherapie</b>
Alopecie
Myelosuppression
Übelkeit
Erbrechen
Stomatitis
Diarrhöe
Fatigue



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Aspekte: spezifische Forschungsfrage (*Beispiel Brustkrebs*)\*

## primär biomedizinische Endpunkte

- adjuvantes Setting,
- kurativer Ansatz (Unterschiede im biomedizinischen Outcome)
- Unterschiede in Toxizität und anderen klinischen Outcomes

## primär QoL-Instrumente

- biomedizinische Outcomes äquivalent
- psychosoziale Interventionen
- Langzeiteffekte

\* Lipscomb et al.,  
*CA Cancer J Clin* 2007; 57: 278-300

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Allgemeine Aspekte: andere Faktoren (z.B. Europa versus USA)

QoL in dem NCI-unterstützten „CCOP-Program“ *		QoL in Brustkrebsstudien**	
FACT	36	POMS	14
unidim.	19	<b>EORTC</b> QLQ C-30	<b>13</b>
SF-36	5	RSCL	9
SQLI	5	HADS	8
<b>EORTC</b>	<b>3</b>	FLIC	6
LASA	3	SF-36	5
SGIC	3	BCQ	2
etc .		CARES	2
		<b>FACT-B</b>	<b>2</b>

\* Buchanan et al.,  
*J Clin Oncol* 2005; 23: 591-598  
Review, 68 Studien

\*\*Ganz et al., p. 93-125  
In: Lipscomb et al.: *Outcome assessment in Cancer*,  
Cambridge, 2005  
Review, 66 Studien

## Allgemeine Bemerkungen: Kriterien für die Bewertung von Endpunkten\*

- **Validität**
  - Augenscheinvalidität („*face validity*“\*)
  - Inhaltsvalidität („*content validity*“)
  - Kriteriumsvalidität
  - Konstruktvalidität
- **Reliabilität**
  - interne Konsistenz
  - Stabilität
- **Änderungssensitivität**
- **Machbarkeit**

\* Hewlett et al.,  
*Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 429-439

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Allgemeine Bemerkungen: Bewertung von Endpunkten (*Beispiel atopische Dermatitis*)\*

Table 2. Published Quality Criteria for Severity Scoring Systems in Atopic Dermatitis\*

Scale and Year of Publication	Validity			Reliability			Responsiveness, Sensitivity to Change	Acceptability, Time to Administer
	Content	Construct	Criterion	Internal Consistency	Interobserver Variation	Intraobserver Variation		
ADAM 1999 <sup>8,9</sup>	● (8,9)	○ (9)	● (9)	● (8)	● (8)			
ADASI 1991 <sup>10,11</sup>	● (10)						● (12-14)	2 min (10)
ADSI 1998 <sup>15</sup>	● (15,16)						● (15)	
BCSS 1995 <sup>17</sup>	● (17)		● (18)		● (18)		● (17)	
Costa's SSS 1989 <sup>19</sup>	● (19)	● (20)			● (18,19)		● (21)	
EASI 1998 <sup>7</sup>	● (7)				● (7)	● (7)		
Leicester 1993 <sup>22</sup>	● (22,23)	○ (22)	○ (22)					
Nottingham Eczema Severity Score 1998 <sup>6</sup>	● (6)	● (6)	● (6)					
Rajka and Langeland 1989 <sup>24</sup>	● (24)	○ (25)						
SASSAD 1996 <sup>5</sup>	● (5)	○ (26-29)	○ (26-29)				● (5,26-28,30)	2-10 min (5)
SCORAD 1993 <sup>21</sup>	● (31)	● (32-34)	○ (35)	● (31)	● (18,31,36-38)	● (31)	● (35,39,40)	10 min (31,37,38)
SIS 1992 <sup>42</sup>	● (41-43)	● (41-43)					● (42-44)	
TBSA 1992 <sup>45</sup>	● (44-45)	○ (44-45)	○ (45)				● (45)	

\* Charman et al.,  
Arch Dermatol 2000;136: 763-769  
Review, 13 Skalen

## Allgemeine Bemerkungen: Probleme mit Endpunkten

- mangelnde Standardisierung (*Definition, Handhabung*)
- mangelnde methodische Qualität (*Validität, Reliabilität, etc.*)
- eingeschränkte Vergleichbarkeit zwischen Studien durch Verwendung unterschiedlicher Instrumente
- eingeschränkte Machbarkeit und hoher Aufwand
- mangelnde Eignung für spezifische Forschungsfragen

## Allgemeine Bemerkungen: Lösungsansätze \*

- vergleichende Bewertung von Endpunkten

**Systematic reviews of measurement properties of health status instruments**

This is a complete list of all systematic reviews of measurement properties of health status measurement instruments, published in PubMed, Embase or PsycINFO up to august 2008 (n=215).



Patient-Reported Outcomes Methods Group

- Standardisierungen Empfehlungen  
(Zulassungsbehörden, Fachgesellschaften, Arbeitsgruppen, Studiengruppen)

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Onkologie: Laufende Investigator-Initiated Trials (IITs) an der HHU Düsseldorf

<b>Studie</b>	<b>Indikation</b>	<b>Primäres Zielkriterium</b>
Azavatra	MDS, myeloische Neoplasie	Sicherheit/Toxizität (CDC)
Socrates	Hepatozelluläres Karzinom	„time to progression“ (TTP)
ACCRA	Kopf-/Halstumoren	2-Jahres-Überlebensrate & Toxizität (CDC)
Azarella	AML, MDS	bestes Ansprechen innerhalb 6 Monate (basierend auf CR,PR,SD,PD)
Valena	MDS	hämatologischer Erfolg (CR,PR,HI)
Success	Brustkrebs	„disease-free survival“
RAD001	urotheliales Karzinom	„overall response rate“ (RECIST)
LenaMain	multiples Myelom	„event-free survival“

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Onkologie: Historische Entwicklung bei Endpunkten in der FDA-Zulassung\*

1970s: objective response rate (*ORR*)

1980s: direct clinical benefit

*(survival, improved physical functioning, improved tumor-related symptoms, improvement in QoL)*

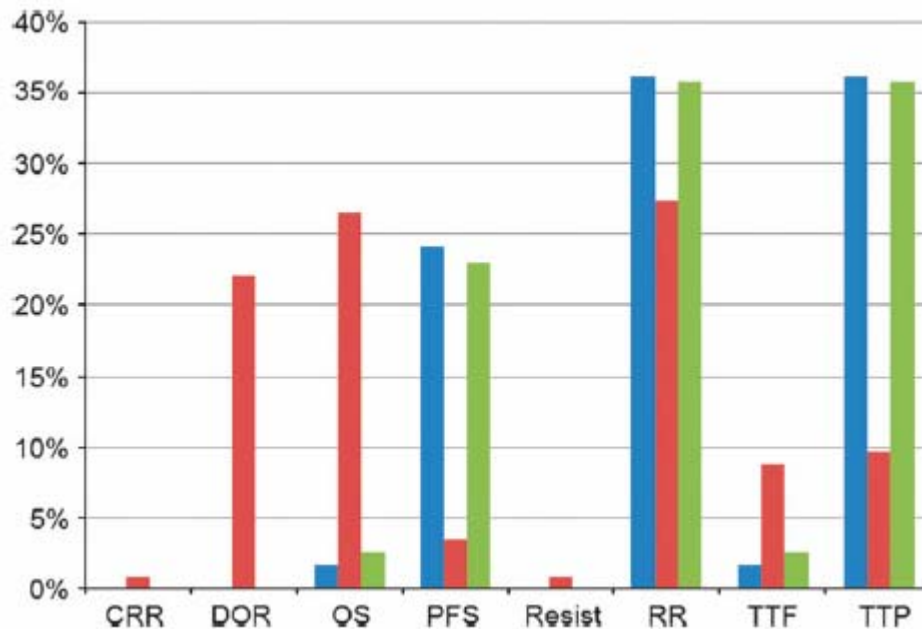
1990s: surrogates for clinical benefit

*(disease-free survival, durable complete response, high substantiated ORR)*



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Onkologie: Verwendete Endpunkte (*Beispiel Brustkrebs*)\*



CRR: complete response rate; DOR: duration of response; OS: overall survival  
PFS: progression-free survival; Resist: time to proven resistance to tamoxifen  
RR: response rate; TTF: time to treatment failure; TTP: time to tumor progression

\* Saad et al.,  
*Annals of Oncology* 2009; 20: 460-464  
Review, 58 Studien

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Onkologie: Verwendete Endpunkte (*Studien zum Management von Symptomen*)<sup>\*</sup>

**Table 4. Primary End Points by Time Period, 1987-2004**

Primary End Point	Time Period							
	1987-1994		1995-2000		2001-2004		Total	
	No. of Studies	%	No. of Studies	%	No. of Studies	%	No. of Studies	%
Pain	11	26	1	3	4	8	16	12
Cachexia	9	21	5	13	6	12	20	15
Stomatitis/mucositis	7	17	6	15	1	2	14	11
Psychological symptom	4	10	1	3	1	2	6	5
Hot flashes	3	7	4	10	5	10	12	9
Cutaneous	2	5	2	5	—	—	4	3
Nausea/vomiting	1	2	5	13	4	8	10	8
Diarrhea	1	2	3	8	2	4	6	5
Cognitive	1	2	—	—	5	10	6	5
Fatigue	—	—	3	8	6	12	9	7
Osteoporosis	—	—	—	—	3	6	3	2
Other	2*	5†	5	13	8‡	16	15	12
QOL	1	2	2	5	4	8	7	5
Total	—	42	—	39	—	49	—	130

Abbreviation: QOL, quality of life.  
<sup>\*</sup>Neutropenia, ocular toxicity.  
<sup>†</sup>Myeloma, necrosis, lymphedema, pleural effusions, ovarian failure.  
<sup>‡</sup>Organ graft, afterload, taste, home care, dyspnea, lymphedema, sexual functioning.

<sup>\*</sup> Buchanan et al.,  
*J Clin Oncol* 2005; 23: 591-598

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Onkologie: Probleme mit Endpunkten aus Sicht der FDA\*

Endpunkt	Vorteile	Nachteile
<b>Gesamt-Überleben</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akzeptiertes Maß für klinischen Nutzen</li> <li>• leicht und präzise messbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• möglicherweise größere Fallzahl nötig</li> <li>• beeinflusst durch Cross-over /sequentielle Therapie</li> <li>• nicht krebsbedingte Todesfälle einbezogen</li> </ul>
<b>PRO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenperspektive des direkten klinischen Nutzens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verblindung schwierig</li> <li>• häufig fehlende oder inkomplette Daten</li> <li>• klinische Signifikanz kleiner Änderungen unbekannt</li> <li>• multiple Analyse</li> <li>• Mangel an validierten Instrumenten</li> </ul>
<b>„disease-free survival“</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kleinere Fallzahl und kürzeres Follow-up notwendig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht statistisch validiert als Surrogate für Überleben in allen Settings</li> </ul>
<b>„progression-free survival“</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kleinere Fallzahl und kürzeres Follow-up notwendig</li> <li>• Messung von stabiler Erkrankung einbezogen</li> <li>• nicht beeinflusst durch Cross-over /sequentielle Therapie</li> <li>• allgemein basierend auf objektiver und quantitativer Messung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht statistisch validiert als Surrogate für Überleben in allen Settings</li> <li>• nicht präzise messbar (empfindlich für „assessment bias“)</li> <li>• unterschiedliche Definitionen im Gebrauch</li> <li>• häufig radiologische oder andere Erhebungen</li> <li>• balanziertes Timing von Erhebungen zwischen Therapiearmen</li> </ul>

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Onkologie: Probleme mit der Definition von Endpunkten (*adjuvante Therapie*)\*

Definition of endpoint*	Endpoint† (No. of studies)							
	DFS (n = 44)	DFI (n = 2)	RFS (n = 4)	RFI (n = 1)	TTR (n = 3)	DSS (n = 1)	EFS (n = 1)	RR (n = 1)
Recurrence, second primary cancer, death	13						1	
Recurrence, death	10		1		1			
Recurrence	4	2	2		1			
Recurrence, second primary colon cancer, death due to treatment-related toxicity or to colon cancer			1					
Recurrence of any malignancy				1				
Deaths not related to disease were censored						1		
Not specified	17				1			1

DFS=disease-free survival  
TTR=time to recurrence

DFI=disease-free interval  
DSS=disease-specific survival,

RFS=relapse-free survival  
EFS=event-free survival

RFI=relapse-free interval  
RR=recurrence rate

\* Punt et al.,  
J Natl Cancer Inst 2007; 99:998-1003  
Systematisches Review, 52 Studien

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Onkologie: Probleme mit der Qualität von Endpunkten (*Symptome*)\*

**Table 6. Symptom Assessment Instruments Compared With Ideal Symptom Instrument**

Instrument	Modification*	Flexible†	Comprehensive‡	Scale§	Reliability	Validity	Completion Time#	Decision Making**
SDS <sup>6,42</sup>	Yes	2	3	5	4	3	5	4
RSCL <sup>7</sup>	Yes	1	4	5	3	4	4	5
ESAS <sup>8,44,45</sup>	Yes	3	3	4	3	4	5	4
MSAS <sup>10</sup>	Yes	2	5	5	4	4	0	5
OTTAT <sup>60</sup>	Yes	1	5	5	3	3	3	5
A Computerized Symptom Assessment Instrument <sup>53</sup>	No	1	4	5	0	4	4	5
Worthing Chemotherapy Questionnaire <sup>56</sup>	Yes	1	5	4	3	4	0	5
Reduced E-STAS <sup>57</sup>	No	1	3	4	0	0	5	4
MDASI <sup>3</sup>	Yes	4	4	4	4	4	5	5
PSAR <sup>59</sup>	No	1	3	4	0	1	0	5
The Symptom Experience Scale <sup>60</sup>	No	1	3	3	0	0	0	3
CSS <sup>9</sup>	No	1	3	4	0	2	5	4
CAMPAS-R <sup>61</sup>	No	2	3	4	3	4	5	5
The Symptom Monitor <sup>64</sup>	No	2	3	4	2	1	5	4

1=poor, 5=good

\* Kirkova et al.,  
*J Clin Oncol* 2006; 24: 1459-1473  
 Systematisches Review, 21 Instrumente

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Onkologie: Empfehlungen der EMEA für Phase III-Studien\*

### Primäre Endpunkte

- akzeptabel: OS, PFS, DFS
- in Einzelfällen: TTP, TTF, EFS
- kein akzeptabler Endpunkt: ORR
- Spezialfälle (z.B. tumorassoziierte Symptome) Symptomenkontrolle

### Sekundäre Endpunkte

- gefordert: OS/PFS, ORR, „tumour stabilisation“
- doppelblinde Studien und speziell palliativ HRQoL

\* EMEA: *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2006*

\* EMEA: *Appendix 1 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration, 2007*

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Onkologie: Empfehlungen für die Evaluierung solider Tumoren (RECIST 1.1)\*

- beschreibt ein standardisiertes Vorgehen für die Messung solider Tumoren und definiert objektive Erhebungskriterien für Veränderungen in der Tumorgroße
- Zulassungsbehörden haben RECIST als geeignete Leitlinie für die Erhebung akzeptiert (z.B. EMEA)



\* Eisenhauer et al.,  
*Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Onkologie: Empfehlungen für die Definition von Endpunkten (*adjuvant*)<sup>\*</sup>

Event	Endpoint*					
	DFS	RFS	TTR	TTF	CSS	OS
Locoregional recurrence	E	E	E	E	I	I
Distant metastases	E	E	E	E	I	I
Second primary, same cancer	E	I	I	E	I	I
Second primary, other cancer	E	I	I	E	I	I
Death from same cancer	E	E	E	E	E	E
Death from other cancer	E	E	C	E	C	E
Non-cancer-related death	E	E	C	C	C	E
Treatment-related death	E	E	C	E	C	E
Loss to follow-up	C	C	C	C	C	C

- \* DFS = disease-free survival; RFS = relapse-free survival; TTR = time to recurrence; TTF = time to treatment failure; CSS = cancer specific survival; OS = overall survival; E = event; C = censor; I = ignore.



## Beispiel Onkologie: Empfehlungen für Endpunkte (*Beispiel hepatozelluläres Karzinom*)<sup>\*</sup>

### Recommended primary and secondary endpoints

**Survival:** Time from randomization to death. Patients alive at the end of follow-up are censored.

- Primary endpoint in phase 3 studies assessing primary treatments.
- Primary/secondary endpoint in phase 2/3 studies assessing adjuvant or neoadjuvant treatments.
- Secondary endpoint in phase 2 studies assessing primary treatments.

**Time to recurrence (TTR)\*:** Time from randomization to recurrence. Evidence of recurrence should follow the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) amendments (see text for details). Once evidence of hepatocellular carcinoma (HCC) recurrence is confirmed, TTR will be defined as the time that recurrence was first suspected.

- Primary/secondary endpoint in phase 2/3 studies assessing adjuvant or neoadjuvant treatments.

**Time to progression\*:** Time from randomization to radiological progression. Definition of progression is based on the RECIST amendments. Deaths during follow-up without evidence of radiological progression are censored.

- Primary endpoint in phase 2 studies assessing primary treatments.
- Secondary endpoint in phase 3 studies assessing primary treatments.

**Time to local recurrence\*:** Time from randomization to local radiological progression. Definition of progression is based on the RECIST amendments. Deaths during follow-up without evidence of radiological progression are censored.

- Secondary endpoint in studies assessing locoregional therapies.

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Chirurgie: Studien des Studienzentrums der DGC (SDGC)\*

<b>Trial(Acronym)</b>	<b>Indication</b>	<b>Primary Endpoint</b>
<i>Closed Trials</i>		
INSECT ISRCTN 24023541	Elective abdominal surgery	Incisional hernia within 1 year
CLIVIT ISRCTN 96901396	Benign thyroid diseases	Duration of surgery
DISPACT ISRCTN 18452029	Malignant and benign diseases of the pancreas	Pancreatic fistula and mortality within 7 days after surgery
<i>Recruiting Trials</i>		
TOPAR PILOT ISRCTN 86202793	Secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure	Recurrence of secondary hyperparathyroidism within 3 years
CONTINT Pilot NCT00544583	Emergency abdominal surgery	Incisional hernia within 1 year and burst abdomen within 1 month
ORCHID ISRCTN86202793	Comminuted intraarti-cular fractures of the distal radius (AO/ASIF 23 C1-3) in elderly ( $\geq 65$ years)	Quality of Life (1 year) SF-36 Physical Component Score
HASTA DRKS00000040	Reversal of loop ileostomy after rectal cancer resection	Bowel obstruction within 1 month
ChroPac ISRCTN38973832	Chronic pancreatitis of the head	Quality of Life (2 years) EORTC QLQ C30
<i>Trials open for recruitment within one year</i>		
DELORES	Full thickness rectal prolapse	Time to recurrence (2 year follow up)

## Beispiel Chirurgie: Chirurgische Wundinfektion\*

- 41 Definitionen, 13 Skalen identifiziert in 82 Studien
- wenig Literatur zu Inhalts-, Kriteriums- und Konstruktvalidität
- wenig Evidenz bzgl. systematischer Messung chirurgischer Wundinfektion nach Krankenhausentlassung
- Inkonsistenz im Reporting von Wundinfektionen
- keine einheitliche Definition oder Goldstandard verfügbar
- einheitliche standardisierte Definition erforderlich um studienübergreifende Vergleiche durchführen zu können (z.B. CDC, 1992)

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

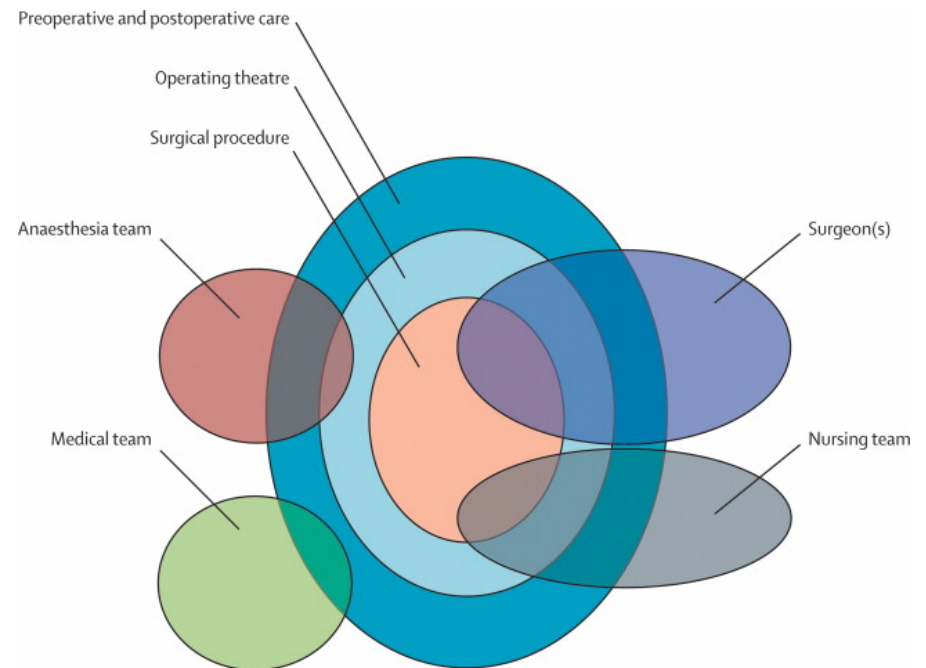
## Beispiel Chirurgie: Herausforderungen bei der Evaluation chirurgischer Interventionen

### Surgical Innovation and Evaluation 2

#### Challenges in evaluating surgical innovation

Patrick L Ergina, Jonathan A Cook, Jane M Blazeby, Isabelle Boutron, Pierre-Alain Clavien, Barnaby C Reeves, Christoph M Seiler, for the Balliol Collaboration\*

## THE LANCET



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Chirurgie: Clavien-Dindo Klassifikation chirurgischer Komplikationen\*

<b>Grade I</b>	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
<b>Grade II</b>	Requiring pharmacological treatment with drug other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are included
<b>Grade III</b> • Grade IIIa • Grade IIIb	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention • intervention not under general anaesthesia • intervention under general anaesthesia
<b>Grade IV</b> • Grade IVa • Grade IVb	Life-threatening complication (including CNS complications) requiring intermediate care or intensive-care unit management • single-organ dysfunction (including dialysis) • multi-organ dysfunction
<b>Grade V</b>	Death of a patient

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Schmerzen: Verwendete VAS-Skalen in Schmerzstudien\*

<b>Assessment</b>	<b>Coding</b>	<b>N</b>
<i>quality of pain studied</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intensity</li> <li>• general pain</li> <li>• severity</li> <li>• “Axial, peripheral, and global pain”</li> <li>• “Intensity, steady, brief (‘shock-like’) and skin pain</li> <li>• “Maximum, minimum, and current pain.</li> <li>• “Subjects’ overall perception of back pain.”</li> <li>• not provided</li> </ul>	12 8 2 1 1 1 1 4
<i>scale type</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100mm line</li> <li>• 10cm line</li> <li>• 0-100</li> <li>• 0-90mm</li> <li>• not provided</li> </ul>	12 9 4 1 4
<i>scale anchors</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anchors provided</li> <li>• anchors not provided</li> </ul>	13 17
<i>reporting period</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• current</li> <li>• previous week / Last 7 days</li> <li>• daily</li> <li>• “At rest and during activity”</li> <li>• hourly</li> <li>• morning, evening and mean</li> <li>• not provided</li> </ul>	5 5 2 1 1 1 15

\* Litcher-Kelly et al., *J Pain*, 2007; 8: 906-913, review, 50 trials

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Schmerzen: Standardisierung/Harmonisierung von Endpunkten\*

### Initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials (IMMPACT)

- Ziel: Verbesserung von Design, Durchführung und Interpretation von Schmerzstudien
- 9 Konsensustreffen seit 2002
- Teilnehmer: Wissenschaft, Zulassungsbehörden (*FDA, EMEA*), NIH, Patientenvertreter, Industrie
- beteiligte Disziplinen: Anästhesiologie, klinische Pharmakologie, Innere Medizin, Jura, Neurologie, Nursing, Onkologie, Outcome Forschung, Psychologie, Rheumatologie, Chirurgie
- Output: Erstellung von Konsensus-Statements und Empfehlungen

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel chronische Schmerzen: IMMPACT-Empfehlungen für „core outcomes“ \*

<b>Outcome</b>	<b>Instrument</b>
<b>pain</b>	11-point (0-10) numerical rating scale ( <i>alternatively categorical rating of pain intensity</i> ), usage of rescue analgesics
<b>physical functioning</b>	Multidimensional Pain Inventory Interference Scale Brief Pain Inventory Items
<b>emotional functioning</b>	Becks Depression Inventory Profile of Mood States
<b>participants ratings of global improvement and satisfaction with treatment</b>	patients global impression of change
<b>symptoms and adverse events</b>	passive capture of spontaneously reported open adverse events and symptoms and use of open-ended prompts
<b>participant disposition</b>	detailed information regarding participant recruitment and progress through the trial (CONSORT)



## Beispiel chronische Schmerzen: Konsensus-Statements von IMMPACT

- core outcome domains for chronic pain clinical trials  
(*Turk et al., Pain 2003; 106:337-345, Dworkin et al., Pain 2005; 113: 9-19*)
- identify important outcome domains for chronic pain clinical trials  
(*Turk et al., Pain 2008; 137: 276-285*)
- core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic recurrent pain clinical trials  
(*Mc Grath et al., J Pain 2008; 9: 771-7839*)
- analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments  
(*Turk et al., Pain 2008; 139: 485-493*)
- interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain trials  
(*Dworkin et al., J Pain 2008; 9: 105-121*)
- interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain trials  
(*Dworkin et al., Pain 2009; 146: 138-144*)

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Rheumatologie: Verwendete Endpunkte in Studien zur Hüftgelenkersatz\*

Measure	Clinical Trials (No.)
WOMAC	11
SF-36	5
Harris hip score	43
Charnley hip score	2
EQ-5D index	6
MACTAR	1
Oxford hip score	3
SF-12	3
AIMS	1
Pain scale measure	24
Knee strength	3
Balance	2
Hip strength	5
Hip ROM	5
Proprioception	1
Timed Get Up & Go test	2
6-minute walk test	8
Other timed walk test	12
Merle d'Aubigné and Postel score	10
Patient satisfaction	4
Other hip outcome measures	35

*\*Riddle et al.,  
Arthritis & Rheumatism, 2008; 59: 876-883  
Systematisches Review, 82 Studien*

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Rheumatologie: Endpunkte in Studien zur rheumatischen Arthritis\*

*„The present assessment found no consensus as to what represents a practical definition of treatment failure or clinical remission in the clinical studies assessed “*

\*Bergman et al.,  
Clin Ther, 2009; 31: 1219-1231  
Review, 33 Studien

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Beispiel Rheumatologie: Standardisierung/Harmonisierung bei rheumatischer Arthritis\*

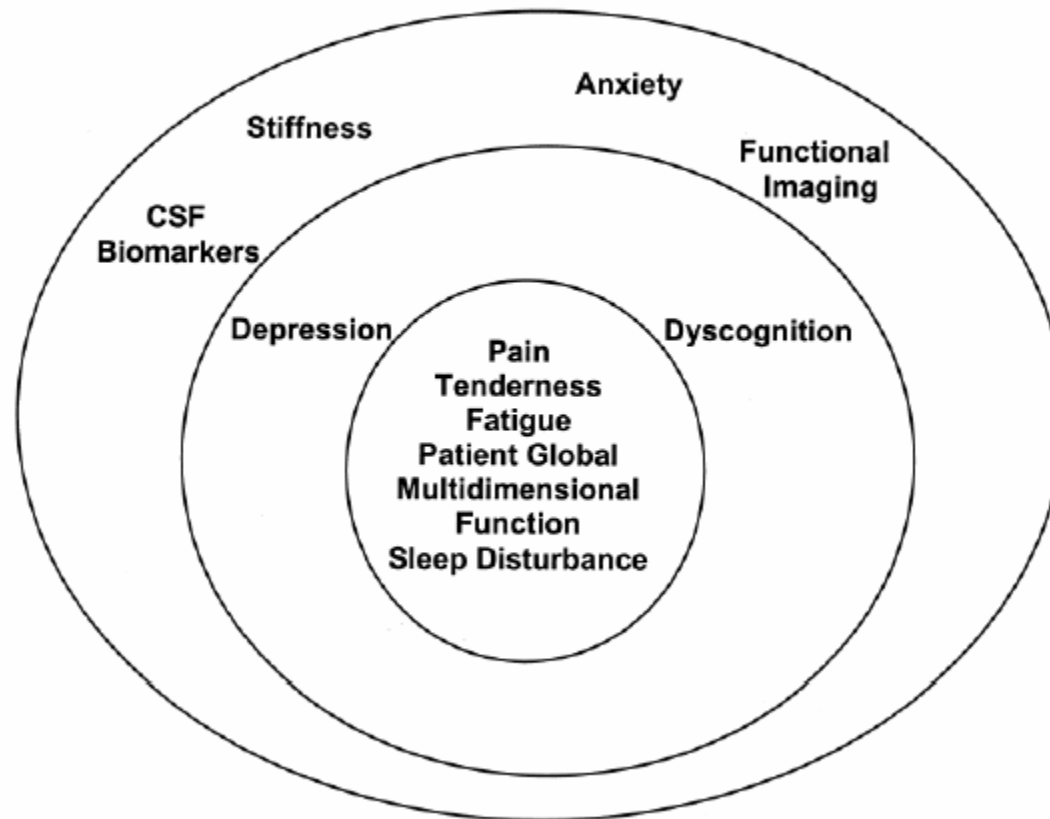
### Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT)

- Ziel: Verbesserung der Messung von Endpunkten mittels eines datengetriebenen iterativen Konsensusprozesses unter Berücksichtigung aller Beteiligten
- informelles Netzwerk von Experten mit Interesse in der Erhebung von Endpunkten bei rheumatologischen Interventionsstudien
- bisher 9 OMERACT-Konferenzen bisher (*etabliert in 1992*)
- Konsensus-Statements zu „core sets“ für Endpunkte bei rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, Psoriasis, psychosoziale Endpunkte
- 16 methodische Arbeitsgruppen, 7 krankheitsspezifische Arbeitsgruppen



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

Beispiel Rheumatologie: OMERACT- Empfehlungen für Studien zur Fibromyalgie\*



# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Aktuelle Entwicklungen und Herausforderungen

- Modell- und Konzeptbildung (*ICF „core sets“*)\*

*DIMDI, 2005*

*Stamm et al., Current Opinion in Rheumatology, 2007; 19: 184-189*

*Tschiesner et al., Oral Oncology 2009; 45: 849-855*

- Mapping von Endpunkten („*cross-talk*“)

*Brazier et al., Office of Health Economics, 3 May 2007*

*Review, 28 Studien*

- „head-to-head“-Vergleiche zwischen Endpunkten

*Ganz et al., p. 93-125*

*In: Lipscomb et al.: Outcome assessment in Cancer, Cambridge, 2005*

- neue Ansätze zur Entwicklung von Endpunkten (z.B.

*PR* *Garcia et al.,*

*J Clin Oncol 2007; 25: 5106-5112*

# Studienendpunkte in unterschiedlichen Bereichen der Medizin

## Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

- Vielzahl von generischen und krankheitsspezifischen Endpunkten verfügbar mit erheblicher Heterogenität in der Anwendung
- Bewertung von Endpunkten auf der Basis standardisierter Qualitätskriterien und zahlreicher aktueller Reviews möglich (z.B. *Cochrane-Liste*)
- erhebliche Probleme mit Endpunkten in vielen Bereichen der Medizin (*mangelnde Standardisierung, mangelnde methodische Qualität, eingeschränkte Machbarkeit, mangelnde Eignung für spezifische Forschungsfrage*)
- zahlreiche Aktivitäten zur Standardisierung und Harmonisierung von Endpunkten mit Empfehlungen zur Anwendung (z.B. *EMEA/FDA, RECIST, IMMPACT, IDEL, OMERACT*)
- Auswahl von Endpunkten in klinischen Studien (*in der Regel*) abhängig von der spezifischen Forschungsfrage (*Krankheit, Fragestellung, Intervention, etc.*) mit der Notwendigkeit der Berücksichtigung von Standardisierungen und Harmonisierungen und von Empfehlungen für Instrumente