

---

# GMDS 2012: 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

16. - 20.09.2012, Braunschweig

---

## Meeting Abstract

### Systematischer Review zu randomisierten kontrollierten Studiendesigns zur Validierung von prädiktiven Markern für zielgerichtete Krebstherapien

---

- **Anja Mayer-Zitarosa** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Petra Schnell-Inderst** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Agnes Luzak** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Ruth Schwarzer** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Theresa Hunger** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Stefanie Bühn** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich
- **Uwe Siebert** - Department of Public Health and Health Technology Assessment, UMIT – University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich; Oncotyrol Center for Personalized Cancer Medicine, Innsbruck, Österreich

## Text

**Einleitung und Fragestellung:** Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen in den Industrienationen und weist weltweit eine steigende Inzidenz auf. Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Krebstherapien können heterogen sein. Mit neu entwickelten, zielgerichteten Therapien soll die Effektivität erhöht und toxische Nebeneffekte vermindert werden. Dabei setzt ein Wirkstoff an einen bestimmten Krankheitsmechanismus an, z.B. wird ein überexprimierten Rezeptor blockiert, um dessen Wirkung zu unterbinden. Ein für den Krankheitsmechanismus spezifischer Biomarkertest (prädiktiver Marker) wird durchgeführt, um zu entscheiden, ob die Therapie indiziert ist.

Um die Effektivität (efficacy) solcher Test-Therapie Kombinationen (auch companion diagnostics genannt) in Phase III RCTs (randomized controlled trials) zu evaluieren, gibt es verschiedene Studiendesigns.

Der vorliegende systematische Review hatte zum Ziel, mögliche Studiendesigns für diese Evaluation zu identifizieren, zu beschreiben und auf ihre Fähigkeit hin zu überprüfen, valide Ergebnisse zu liefern.

**Material und Methoden:** In den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (bis Juni 2011). Für jede der verschiedenen identifizierten RCT-Designs wurden anhand eines standardisierten Extraktionsbogens folgenden Aspekte extrahiert: Forschungsfragen, die mit dem Design beantwortet werden können; ethische Aspekte; interne Validität; externe Validität; und Präzision

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 22 Artikel in den Review eingeschlossen. Im retrospektiven Ansatz wird der prädiktive Marker erst im Nachhinein in die Analyse miteinbezogen. Zudem wurden vier prospektive RCT-Designmöglichkeiten identifiziert, in denen zwischen zielgerichteter Therapie und standard of care randomisiert wird: a) Im Enrichment Design werden ausschließlich marker-positive Patienten eingeschlossen und randomisiert. b) Für das Biomarker-stratifizierte Design, das einem üblichen RCT gleicht, werden Patienten stratifiziert nach Markerstatus randomisiert. c) Im marker-basierten Design werden die Patienten entweder in den Kontrollarm (ohne zielgerichtete Therapie) randomisiert oder in den marker-basierten Arm, in dem nur Marker-positive die zielgerichtete Therapie erhalten, während d) Beim modifizierten marker-basierten Design auch in der Kontrollgruppe die Therapie randomisiert zugewiesen wird.

Die identifizierten RCT-Studiendesigns variieren in ihren Anwendungsmöglichkeiten. Dies gilt sowohl bezüglich der Forschungsfragestellung als auch hinsichtlich ethischer Rahmenbedingungen. Zudem müssen unterschiedliche Eigenschaften von Test und Therapie vorausgesetzt sein, um das jeweilige Design anwenden zu können. Verschiedene Faktoren können dabei die Validität, Generalisierbarkeit und Präzision der Ergebnisse beeinflussen und müssen bei einer Bewertung berücksichtigt werden.

**Diskussion:** Dieser systematische Review gibt einen Überblick über verschiedene RCT-Designs und kann als Basis für weitere Forschung im Bereich des Studiendesigns zur Evaluierung stratifizierender „test-treatment“ Strategien dienen. Zudem fließen die Ergebnisse in ein HTA Framework zur Evaluierung personalisierter Krebsmedizin ein, um die Erstellung zukünftiger HTA-Berichte in diesem Bereich zu unterstützen.