



IQWiG im Dialog 2015

"Wie konfirmatorisch ist HTA?"

Abstracts der Vorträge



Dr. Claudia Nicolay (Eli Lilly) & Friedhelm Leverkus (Pfizer)

HTA meets EMA – Methodische Spannungsfelder aus Sicht der Industrie

Klinische Zulassungsstudien dienen dem Nachweis der Wirksamkeit anhand prospektiv geplanter, confirmatorischer statistischer Tests. Es werden ein oder wenige primäre Endpunkte mittels Hypothesentesten nach Neyman und Pearson ausgewertet. Anhand dieser Ergebnisse wird eine dichotome Aussage getroffen. Fehler 1. und 2. Art sind dabei kontrolliert, sekundäre Endpunkte dienen nur zur Unterstützung und sind nicht Bestandteil des Testens.

Die Frühe Nutzenbewertung basiert gemäß AMNOG methodisch auf der evidenzbasierten Medizin. Sie hat zum Ziel, anhand der Daten der klinischen Zulassungsstudien quantifizierte Aussagen zum Zusatznutzen zu machen. Die hierbei angewandte Methodik umfasst retrospektive Analysen, wie sie auch im Cochrane-Handbuch beschrieben worden ist. Es wird eine Fülle patientenrelevanter Endpunkte und Subgruppen ausgewertet. Dabei wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, alle Endpunkte bekommen denselben Stellenwert. Die Schätzung von Effekten steht im Vordergrund. Fehler 1. und 2. Art sind dabei nicht kontrolliert. Der p -Wert ist im Sinne eines Signifikanztests von R.A. Fisher zu interpretieren.

Diese beiden unterschiedlichen Ansätze in der Betrachtung derselben Daten führen zu methodischen und interpretatorischen Spannungsfeldern, die aus Sicht der Industrie beleuchtet werden.

Dr. Jan Müller-Berghaus (Paul-Ehrlich-Institut)

Der regulatorische Prozess zwischen confirmatorischen Studien und Nutzen-Risiko Bewertung

Die confirmatorischen Zulassungsstudien belegen die Wirksamkeit des Arzneimittels in der Studienpopulation. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich Patienten der Studienpopulation und Patienten der Allgemeinbevölkerung unterscheiden, d. h. eine Extrapolation der Wirksamkeit muss in jedem Fall erfolgen. Die Zulassung, die sich vor allem im Indikationstext widerspiegelt, erfolgt nach weiterer Bewertung der Daten zu dem Arzneimittel in ihrer Gesamtheit und beinhaltet wichtige Elemente. Die wichtigsten zusätzlichen Bereiche neben der Bewertung der Wirksamkeit sind die Bewertung der Sicherheit und der Tolerabilität. Verschiedene Verfahren finden Anwendung, so z. B. Beurteilung der Studienqualität auf der Basis von Inspektionsergebnissen und Studienergebnissen, statistische Verfahren wie Subgruppenanalysen anhand bestimmter Populationscharakteristika und die Bewertung unter Einbeziehung präklinischer toxikologischer Ergebnisse. Weitere Faktoren stellen unter Umständen das Therapieumfeld dar, z. B. Erfahrung mit Arzneimittel der gleichen Klasse, unter welcher ärztlichen Versorgung die Therapie stattfindet und welche therapeutischen Alternativen existieren. Letztlich bestimmt die Nutzen-Risiko-Abwägung in der Population, die in der Fachinformation beschrieben wird, die Zulassungsentscheidung.

Prof. Dr. Amin Koch & Yvonne Ziert (Medizinische Hochschule Hannover)

Entscheidungsstrategien in Zulassung und Nutzenbewertung aus biometrischer Sicht

Das Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) zum 01.01.2011 provozierte eine Reihe von Diskussionen zwischen den unterschiedlichen Interessenvertretern im Gesundheitswesen. Der methodische Teil der Debatte fokussiert sich vor allem auf den Vergleich der statistisch-methodischen Entscheidungsstrategien, die durch die zuständigen Institutionen zur Beurteilung klinischer Studienergebnisse zur Anwendung kommen.

Dabei gilt die Kritik vor allem den entwickelten Methoden des IQWiGs, die an den etablierten Methoden der Arzneimittelzulassung gemessen werden. Die Abweichungen zwischen den statistischen Beurteilungsverfahren würden sich z. B. auf die unterschiedliche Interpretation von Subgruppenergebnissen oder auch die Akzeptanz und Gewichtung von Endpunkten beziehen.

In dem Vortrag soll gezeigt werden, dass sich die Bewertung der zuständigen Institutionen für die Arzneimittelzulassung und die Bewertung des Zusatznutzens unterschiedliche Ziele verfolgen, ihre statistisch-methodischen Entscheidungsstrategien jedoch ähnlich sind. Zu berücksichtigen ist auch, dass häufig die Anforderungen im Rahmen des formalen Wirksamkeitsnachweises mit dem Vorgehen bei der Bewertung eines prinzipiell positiven Nutzen/Risiko-Verhältnisses beziehungsweise der Bewertung des Zusatznutzens gleichgesetzt werden. Dann erscheint je nach Blickpunkt die Vorgehensweise der Zulassung beziehungsweise des IQWiG liberaler oder konservativer.

Gedankenmodelle werden entwickelt, unter welchen Bedingungen übereinstimmende Entscheidungen zu erwarten, oder konfirmatorische Schlussfolgerungen nötig oder möglich wären.

Prof. Dr. Gerald Gartlehner (Universität Krems)

Wie verlässlich sind HTA-Entscheidungen, die sich auf einzelne RCTs beziehen?

In den seltensten Fällen steht bei HTA-Entscheidungen ausreichend Evidenz mit hoher Qualität zur Verfügung, um Entscheidungen ohne wesentliche Unsicherheiten treffen zu können. Gelegentlich besteht die vorhandene Evidenz aus einer einzelnen randomisierten kontrollierten Studie (RCTs), die eine bestimmte Frage beantwortet. RCTs gelten zwar als jenes Studiendesign, das Bias und Confounding am besten minimieren kann, die Beurteilung der Qualität der Evidenz (z. B. nach GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation]) kann bei einzelnen RCTs jedoch schwierig sein, weil die Konsistenz der Ergebnisse mit anderen RCTs nicht bewertet werden kann.

Der Vortrag beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit einzelne RCTs verlässliche Evidenz für Entscheidungen liefern können. Es werden dabei Ergebnisse eines Methodenprojektes der US Agency for Healthcare Research and Quality präsentiert, das Behandlungseffekte von Meta-Analysen mit hoher Qualität der Evidenz (nach GRADE) mit jenen RCTs verglich, die zeitlich als erste zu einer bestimmten Fragestellung publiziert wurden. Ergebnisse werden im Kontext mit Beispielen aus der Literatur dargestellt und Einflussfaktoren auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse einzelner RCTs herausgearbeitet.