

IQWiG im Dialog

Replikation von Studienergebnissen

- Einführung -

Ralf Bender

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27 , 51105 Köln

15.11.2007

**IQWiG stellt die dritte Version
seiner Methoden zur Diskussion**

Institut bittet um Stellungnahmen /
Struktur des Dokuments
grundlegend geändert /
Methodenentwurf zur Bewertung
von Kosten-Nutzen-Verhältnissen
wird in getrenntem Dokument
publiziert



Allgemeine Methoden

Entwurf für Version 3.0 vom 15.11.2007

3.1.4 Zusammenfassende Bewertung

Die Nutzenbewertung und die Einschätzung der Stärke der Ergebnis(un)sicherheit (siehe Abschnitt 3.2.1) orientieren sich an internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin, ...

... Dafür wird zunächst für jeden vorher definierten patientenrelevanten Endpunkt einzeln aufgrund der Analyse vorhandener wissenschaftlicher Daten genau eine der fünf folgenden bewertenden Aussagen getroffen:

1. Der Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden liegt vor.
2. Hinweise liegen vor, ...

In der Regel wird an die Aussage eines „Belegs“ die Anforderung zu stellen sein, dass eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt. **Falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist, sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse).** Eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen hoher Ergebnisunsicherheit oder Einzelstudienresultate kann bzw. können trotz statistisch signifikanter Effekte demnach in der Regel allenfalls einen Hinweis liefern.

11 Stellungnahmen zu diesem Aspekt, z.B.

- Die Forderung des IQWiG, dass für den Fall, dass eine Metaanalyse nicht durchführbar ist, als "Beleg" für einen (Zusatz-) Nutzen bzw. Schaden mind. 2 voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit Endpunkt-bezogener geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechend statistisch signifikanten Effekt vorliegen müssen, **entspricht nicht internationalen Standards ...**
- Bei chronischen Erkrankungen ist für eine Endpunktstudie bei einer Behandlungsdauer pro Patient von mehreren Jahren und einer Patientenzahl von mehreren tausend auszugehen. Eine zweite Studie dieser Größenordnung parallel zur ersten durchzuführen, **ist ethisch kaum vertretbar.**
- ... dass die grundsätzliche Forderung von „2 unabhängig durchgeführten Endpunktstudien mit geringer Ergebnisunsicherheit“ zu einer identischen Fragestellung eine Forderung beinhaltet, welche ein ethisches Problem darstellen kann und in der **Realität schwer durchführbar sein wird.**

3.1.4 Zusammenfassende Bewertung

...

Falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist, sollten mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse). **Bei den zwei voneinander unabhängig durchgeführten Studien muss es sich nicht um solche mit exakt identischem Design handeln. Welche Abweichungen im Design zwischen Studien noch akzeptabel sind, hängt von der Fragestellung ab.** Eine Meta-Analyse von Studien mit endpunktbezogen hoher Ergebnisunsicherheit oder Einzelstudienresultate kann bzw. können trotz statistisch signifikanter Effekte demnach in der Regel allenfalls einen Hinweis liefern. **Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [76].**

76. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).

Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. London: EMEA; 2001.

III.2 Prerequisites for one pivotal study application

...

To summarize, there is no formal requirement to include two or more pivotal studies in the phase III program. However, in most cases a program with several studies is the most, or perhaps, only feasible way to provide the variety of data needed to confirm the usefulness of a product in the intended population. In the exceptional event of a submission with only one pivotal study, this has to be particularly compelling with respect to **internal and external validity, clinical relevance, statistical significance, data quality, and internal consistency.**

aus:

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP).

Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study. London: EMEA; 2001 .

Kriterien bezüglich Beurteilung von Ergebnissicherheit bei **Zulassung vs. Nutzenbewertung**

- gleich ?
- ähnlich ?
- völlig unterschiedlich ?