

# Entscheidungsstrategien in Zulassung und Nutzenbewertung aus biometrischer Sicht



Hannover Medical School

## Arzneimittelzulassung in der Kritik

Lange Zeit hat die Zulassung den Arzneimittelmarkt kontrolliert

... und ist damit in der Kritik gestanden:

- 1995: The Republican speaker of the House of Representatives, Newt Gingrich referred to the FDA as "job killers: its excessive reviews, he claimed, delayed the launch of new drugs and thereby forestalled growth for the pharmaceutical industry."
- Kleinke, J.D. (1998): Is the FDA approving drugs too fast? Probably not-but drug recalls have sparked debate. *BMJ* (317), 899.
- Singh, D. (2003): Medicines Control Agency slated by Commons committee: "... ...", (*BMJ* (327), 10)



## Das IQWiG in der Kritik

"... Im Kern stellt der Bericht fest, dass keine der Substanzen den anderen überlegen ist, in der Bewertung des staatlichen Instituts werden die Diuretika aber als Arzneimittel der ersten Wahl in der Hochdruck-Behandlung empfohlen... Die einseitige Empfehlung für die entwässernden Medikamente sei problematisch, so der Hamburger Pharmakologe..."  
(Experten-Kritik am IQWiG-Bericht: Schlechtere Versorgung von Hochdruck-Patienten? DGK e.V.)



"Leider hat der IQWiG-Methodenentwurf inhaltlich und formale grobe Mängel. Diese Fehler der Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung werden letztlich zu inkorrekten Rationierungsentscheidungen und der Verschwendung volkswirtschaftlicher Ressourcen führen. ..."  
(vfa-Stellungnahme zum Kosten-Nutzen-Papier)

**VfA**

Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

**BPI**

Kritik am [IQWiG](#)-Urteil zu Pirfenidon:  
Pirfenidon, ein Mittel für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, ist das erste nach AMNOG beurteilte Orphan Drug. "Kein Zusatznutzen belegt" war dabei das Urteil des [IQWiG](#).  
Der BPI kritisiert diese Bewertung.

# Zulassung und Erstattung im Widerspruch?

## Kritik an der „vierten Hürde“:



**JCE**  
JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY

Articles and Issues ▾ Collections For Authors ▾ Journal Info ▾ Subscribe More Periodicals ▾

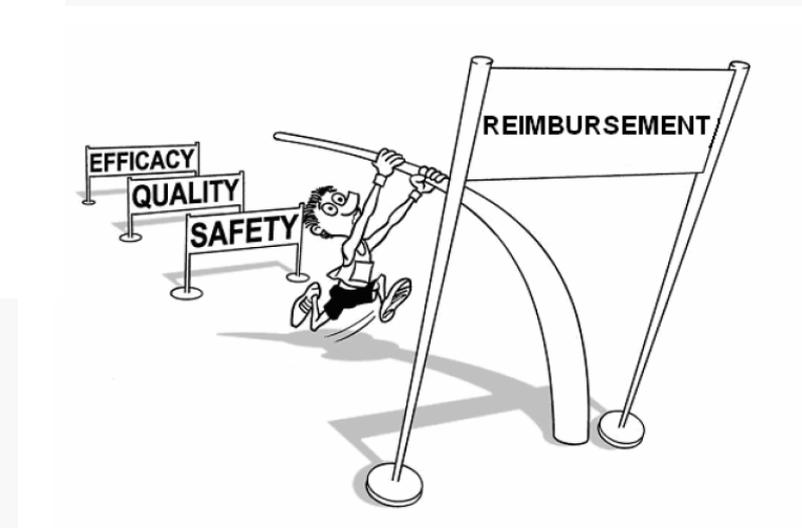
All Content ▾ Search [Advanced Search](#)

< Previous Article **December 2010** Volume 63, Issue 12, Pages 1298–1304 Next Article >

### Inconsistent trial assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence and IQWiG: standards for the performance and interpretation of subgroup analyses are needed

[J. Hasford](#)  [P. Bramlage](#), [G. Koch](#), [W. Lehmacher](#), [K. Einhäupl](#), [P.M. Rothwell](#)

Accepted: October 12, 2009; Published Online: February 22, 2010



# CAPRIE\*

## Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

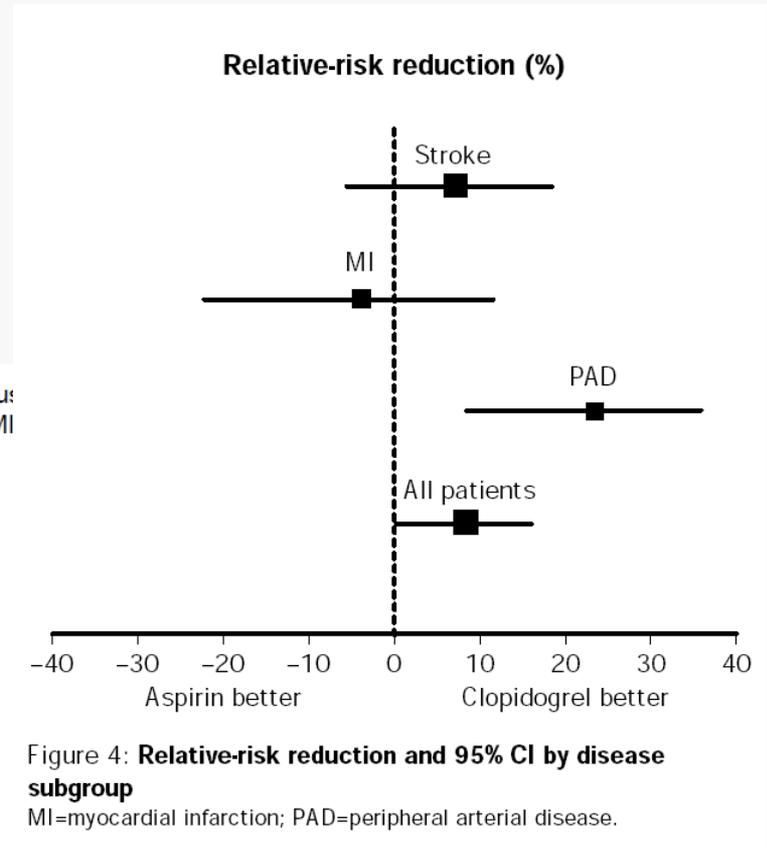
### Verkürzte Sicht auf die Zulassung:

Da Clopidogrel zugelassen wurde, ist die Überlegenheit über ASS akzeptiert worden (und Heterogenität stört nicht).

**Table:** Caprie-trial (Lancet, 1996): Comparison of ASS and Clopidogrel stratified for previous cardiovascular disease. Primary composite endpoint is a composite of CV-death, MI ischemic stroke:

population	Clopidogrel	ASS	Estimate (RD)	95%CI	P-value*
Full	939/9599	1021/9586	-0.0093	(-0.018; -0.001)	0.028
Prev. Stroke	433/3233 (13.4%)	461/3198 (14.4%)	-0.0102	(-0.027; 0.007)	0.236
Prev. MI	291/3143 (9,3%)	283/3159 (9,0%)	0.0030	(-0.011; 0.017)	0.679
Prev. PAOD	215/3223 (6,7%)	277/3229 (8,6%)	-0.0191	(-0.032; -0.006)	0.004

\* P-values are derived from tests for superiority!



Figures and numbers are taken from: CAPRIE Steering Committee. (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet, 348(9038), 1329–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918275>

# CAPRIE

## Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

Verkürzte Sicht auf die IQWiG-Entscheidung:

Obwohl Überlegenheit nachgewiesen wurde, wird ein Zusatznutzen nur in der Untergruppe der Patienten mit PAOD akzeptiert.

**Table:** Caprie-trial (Lancet, 1996): Comparison of ASS and Clopidogrel stratified for previous cardiovascular disease. Primary composite endpoint is a composite of CV-death, MI, ischemic stroke:

population	Clopidogrel	ASS	Estimate (RD)	95%CI	P-value*
Full	939/9599	1021/9586	-0.0093	(-0.018; -0.001)	0.028
Prev. Stroke	433/3233 (13.4%)	461/3198 (14.4%)	-0.0102	(-0.027; 0.007)	0.236
Prev. MI	291/3143 (9.3%)	283/3159 (9.0%)	0.0030	(-0.011; 0.017)	0.679
Prev. PAOD	215/3223 (6.7%)	277/3229 (8.6%)	-0.0191	(-0.032; -0.006)	0.004

\* P-values are derived from tests for superiority!

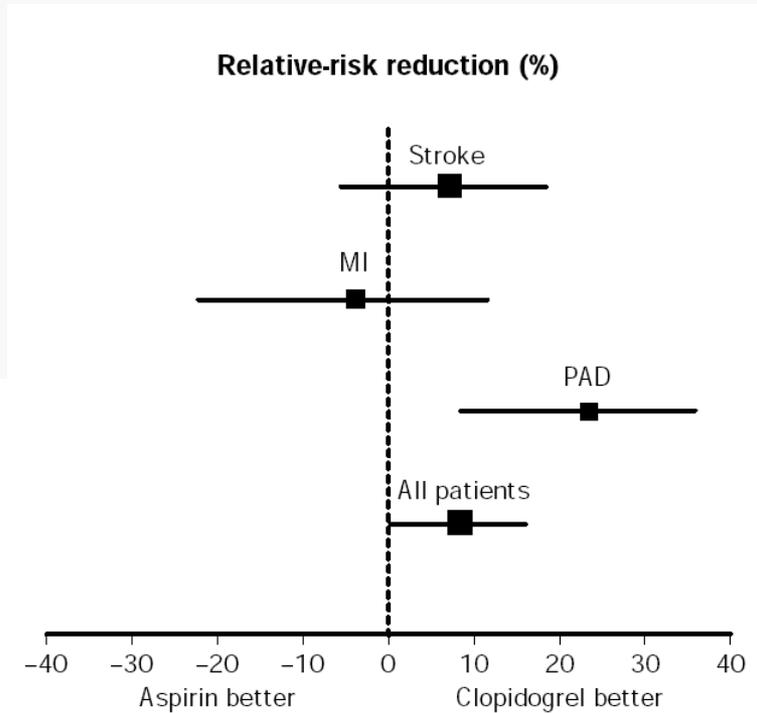
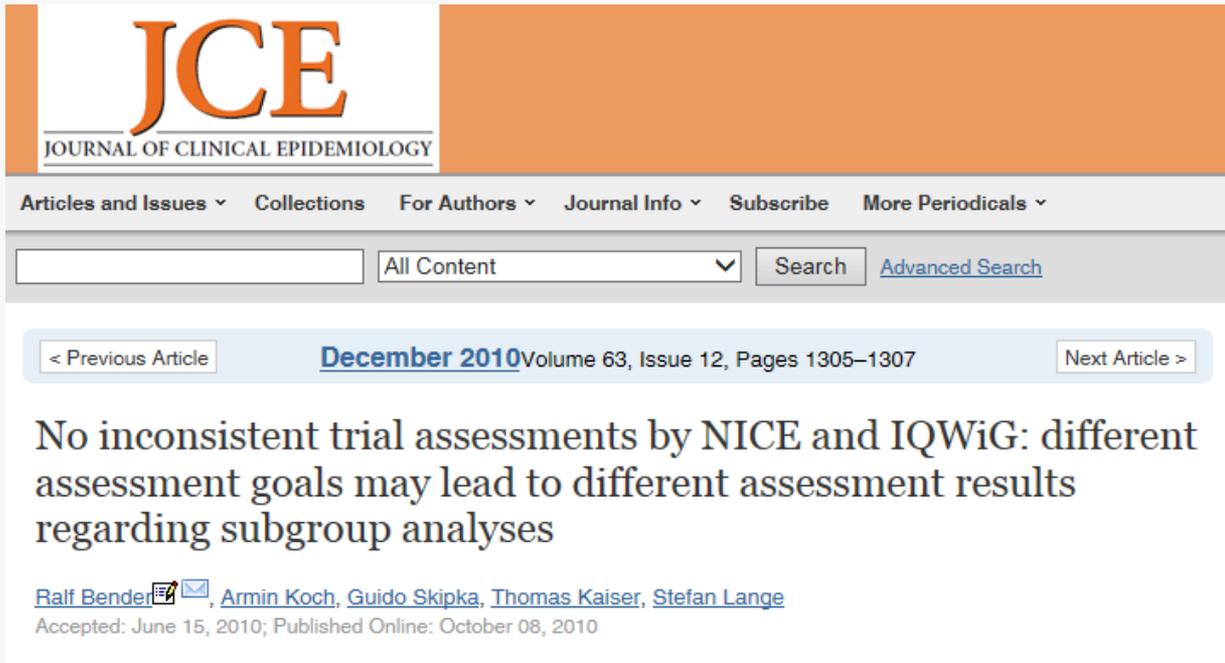


Figure 4: **Relative-risk reduction and 95% CI by disease subgroup**

MI=myocardial infarction; PAD=peripheral arterial disease.

## Zulassung und Erstattung im Widerspruch



The screenshot shows the JCE (Journal of Clinical Epidemiology) website. The header features the JCE logo and the text 'JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY'. Below the header is a navigation bar with links for 'Articles and Issues', 'Collections', 'For Authors', 'Journal Info', 'Subscribe', and 'More Periodicals'. A search bar is present with a dropdown menu set to 'All Content' and a 'Search' button. The article title is 'No inconsistent trial assessments by NICE and IQWiG: different assessment goals may lead to different assessment results regarding subgroup analyses'. The authors listed are Ralf Bender, Armin Koch, Guido Skipka, Thomas Kaiser, and Stefan Lange. The article was accepted on June 15, 2010, and published online on October 08, 2010.

Es ist jedenfalls nicht richtig, dass

- Nachweis der Wirksamkeit und Feststellung eines Zusatznutzens
  - Zulassung und Nutzenbewertung
- nach den gleichen Regeln funktionieren.

## AMG §25 Abschnitt (2): Versagung der Zulassung

Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen [...] unvollständig sind,
2. das Arzneimittel nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden ist [...],
3. das Arzneimittel nicht die [...] angemessene Qualität aufweist,
4. dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt oder diese nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse vom Antragsteller unzureichend begründet ist,
5. das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist,

[...].

§4, Abschnitt (28): Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem Risiko nach Absatz 27 Buchstabe a, [...].



# Zulassung und Nutzenbewertung im Widerspruch

Feststellung eines positiven Nutzen/Risiko-Verhältnisses:

Im eingeführten Zulassungskontext gibt es viele Guidelines die Aspekte des confirmatorischen Wirksamkeitsnachweises (methodisch und in Indikationen) behandeln. Zum Thema Nutzen/Risiko-Bewertung gibt es nicht so viel.

Spannende Fragen:

1. Unter welchen Bedingungen sollten die Entscheidungen übereinstimmen?
2. Sind die Entscheidungen des IQWiG zu konservativ oder zu liberal?
3. Wie confirmatorisch kann / soll / muss HTA sein?



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 23 January 2014  
2 EMA/CHMP/539146/2013  
3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

4 [Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials](#)  
5  
6 DRAFT

Draft Agreed by Biostatistics Working Party	September 2013
Adoption by CHMP for release for consultation	23 January 2014
Start of public consultation	03 February 2014
End of consultation (deadline for comments)	31 July 2014

7

## Wann sollten die Entscheidungen übereinstimmen?

1. Daten als Entscheidungsgrundlage
2. Gleiche Datenbasis
3. Gruppenvergleiche zur Bewertung
4. Fehler 1. Art als Entscheidungskriterium
5. Komparator als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert
6. Wirksamkeitsendpunkt liegt auch der Einschätzung des positiven Nutzen-/Risiko-Verhältnisses zugrunde und erfüllt die IQWiG-Kriterien

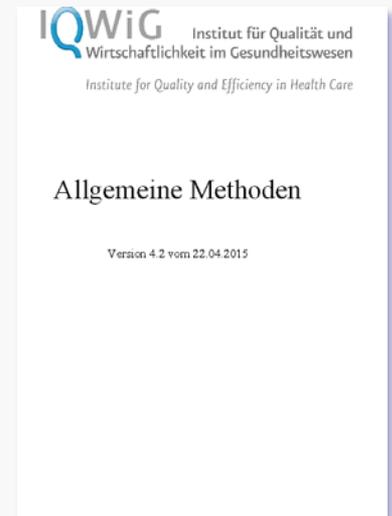


## Patientenrelevante Endpunkte gemäß des IQWiG\*

- Für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention werden Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Beeinflussung **patientenrelevanter Endpunkte** herangezogen.
- Folgenden Endpunkt werden als primär patientenrelevant erachtet (siehe, z.B. auch §35 Abs. 1b SGBV):
  1. Mortalität
  2. Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),
  3. gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL).

Morbidität und QoL sollen so definiert sein, dass sie direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustands abbilden.  
Nutzung von validierten Surrogatendpunkten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sollten eigentlich als Modell geeignet sein.



\* Allgemeine Methoden (Version 4.2 vom 22.04.2015)

# CAPRIE

## IQWiG-Entscheidung zu konservativ oder zu liberal?

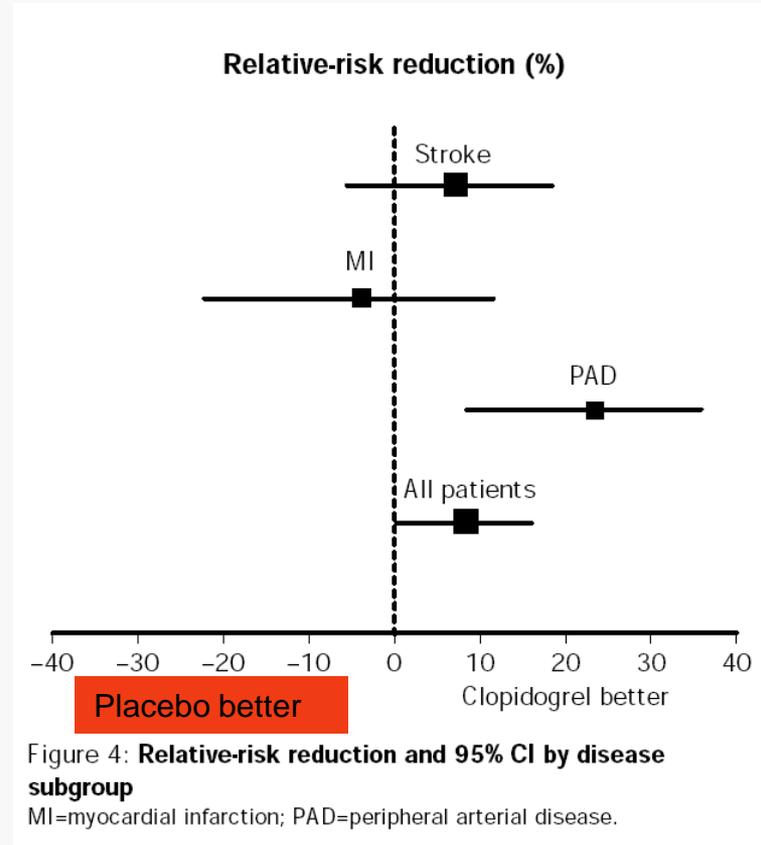
### Gedankenexperiment:

Man stelle sich vor, diese Studie hätte Clopidogrel mit Placebo verglichen (aber mit sonst gleichen Ergebnissen)

**Table:** Thinking experiment based on the CAPRIE-trial: Assume same results were observed in a Placebo comparison:

population	Clopidogrel	Placebo	Estimate (RD)	95%CI	P-value*
Full	939/9599	1021/9586	-0.0093	(-0.018; -0.001)	0.028
Prev. Stroke	433/3233 (13.4%)	461/3198 (14.4%)	-0.0102	(-0.027; 0.007)	0.236
Prev. MI	291/3143 (9.3%)	283/3159 (9.0%)	0.0030	(-0.011; 0.017)	0.679
Prev. PAOD	215/3223 (6.7%)	277/3229 (8.6%)	-0.0191	(-0.032; -0.006)	0.004

\* P-values are derived from tests for superiority!

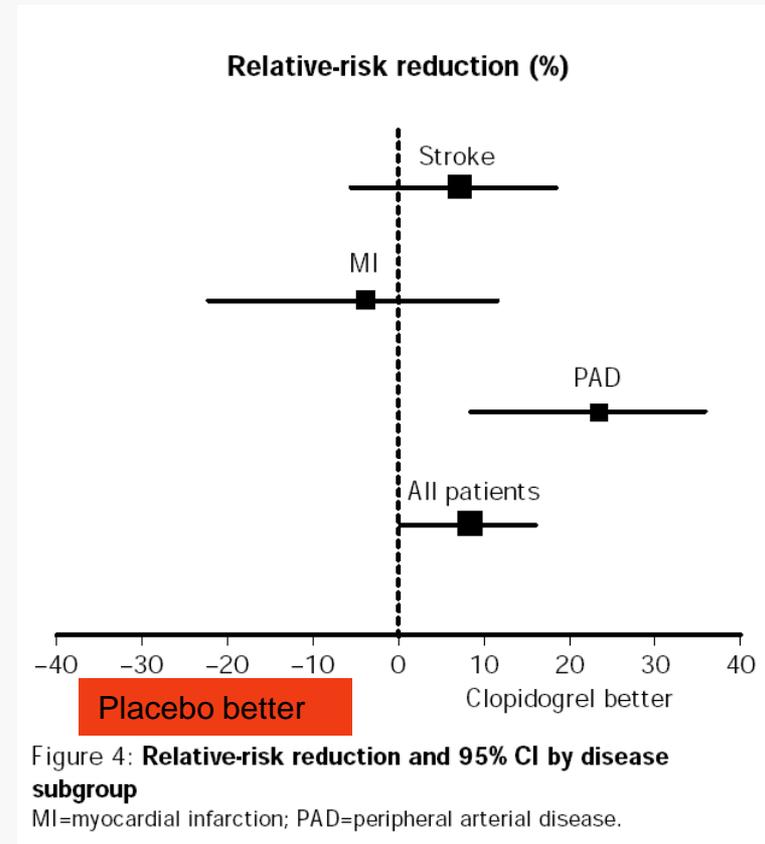


# CAPRIE

## IQWiG-Entscheidung zu konservativ oder zu liberal?

### Zusammenfassung:

- trotz globaler Überlegenheit ist in zwei relevanten Untergruppen keine Wirksamkeit zu besehen,
- Zulassung würde „bedenkliche Untergruppen“ ausschließen (keine WS -> B/R negativ),
- wenn ein Arzneimittel nur in einer von drei Untergruppen wirkt, könnte man aber auch denken, daß es ein Zufallstreffer gewesen ist,
- Das IQWiG (als Institut für "Besserwirksamkeit") hat gemäß diesen Kriterien eher „milde“ entschieden.



## CAPRIE:

Wie ein Modell für konfirmatorische Nutzenbewertung aussehen könnte

Die Entscheidungsfindung ist prinzipiell hierarchisch

1. In der Zulassung wird NU von Clopidogrel gegenüber ASS gezeigt.  
(global und für jede der Untergruppen wäre eine NU-Schranke festgelegt worden)
2. In jeder Untergruppe, in der Überlegenheit von Clopidogrel gezeigt wäre, wäre ein Zusatznutzen bestätigt.

Aber:

Der präspezifizierte, dann konfirmatorische nachgewiesene Zusatznutzen in einer Variablen ist aber noch keine konfirmatorische Nutzenbewertung, denn diese muss ja viele Variablen mit einbeziehen.

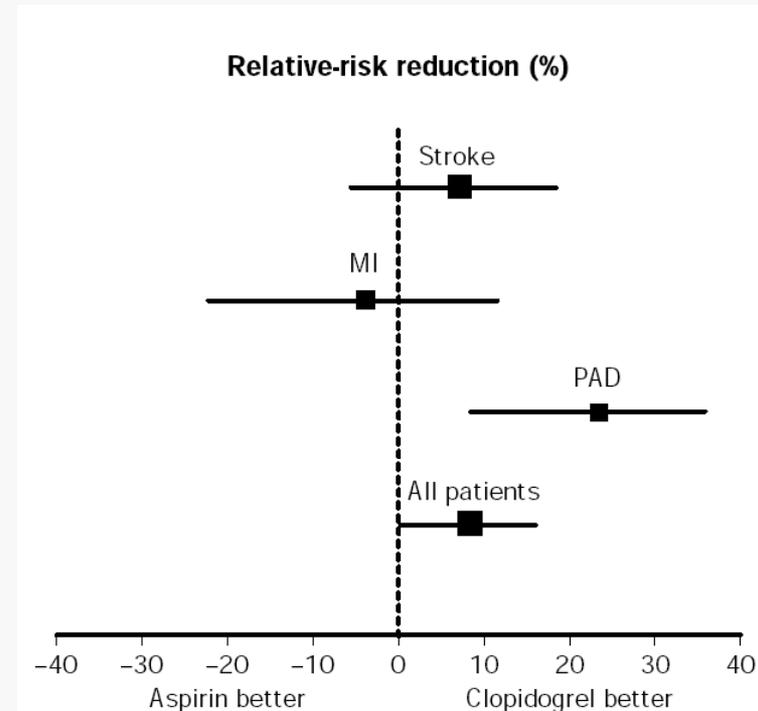


Figure 4: Relative-risk reduction and 95% CI by disease subgroup

MI=myocardial infarction; PAD=peripheral arterial disease.

# PLATO

Unterschiedlicher Fokus von Zulassung und Erstattung

DB RCT zum Nachweis der Überlegenheit von Ticagrelor + Aspirin gegen Clopidogrel + Aspirin bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei 18,624 Patienten mit ACS (IA / NSTEMI, STEMI)

Zulassung für die Gesamtpopulation in Kombination mit einer ASS-Erhaltungsdosis von 150mg/d.

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

IA/NSTEMI → Clopidogrel + Aspirin

STEMI → Clopidogrel + Aspirin

STEMI/PCI → Prasugrel + Aspirin

STEMI/CABG → Aspirin Monotherapie

Beleg für Zusatznutzen aus PLATO nur für die Indikation

**IA/NSTEMI** basierend auf einer **nicht-prästratifizierten Untergruppe** und **sekundärem Endpunkt** «all-cause mortality» in einer gegen die Studienpopulation **eingeschränkten Population**.

Wie konfirmatorisch muss / soll / kann HTA sein?

Man könnte (um nur mal beim muss zu bleiben) sagen:

- gar nicht: es geht ja nur ums Geld (prinzipielle Verfügbarkeit am Markt ist ja mit der Zulassung gegeben)
- total: falsch positive Leistungen belasten das Gesundheitssystem; falsch negative Entscheidungen mindern die Chance der Hersteller neue Arzneimittel zu entwickeln; wenn ein Arzneimittel eventuell vom (deutschen) Markt genommen wird, fehlt es doch und also müssen Entscheidungen konfirmatorisch abgesichert sein.

Konfirmatorische Entscheidungen:

Datenbasierte Entscheidungen, die für eine präspezifizierte Hypothese einen präspezifizierten Fehler 1. Art kontrollieren

## Wie konfirmatorisch muss / soll / kann HTA sein?

- Sowohl in der Zulassung als auch in der Nutzenbewertung MUSS es auch **nicht-konfirmatorischen Entscheidungen** geben: man kann nicht für alle Endpunkte (insbesondere Safety-Endpunkte) planen, die jeweils in die finale Bewertungen einfließen. Multiplizitätskorrekturen sind bei Sicherheitsbewertung kontraproduktiv.
- Zulassung: die konfirmatorische Bewertung bezieht sich „nur“ auf die präspezifizierten Endpunkte. Diese stellen die „Eintrittskarte“ dar, bevor dann das Nutzen-Risiko-Verhältnis analysiert wird: Prüfung der Konsistenz des Behandlungseffekts für sekundäre Endpunkte und relevante Subgruppen.
- Nutzenbewertung: mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Zusatznutzens:  
Bewertung der Evidenz der Daten (Anhaltspunkt, Hinweis, Beleg)  
Bewertung einzelner patientenrelevanter Endpunkte  
Zusammenfassende Bewertung der Endpunkte  
Dabei sind Entscheidungsregeln des IQWiG (z.B. Höhe des Effektschätzers) transparent im Methodenpapier dargestellt.

## Wie confirmatorisch muss / soll / kann HTA sein?

- Während es in der Zulassung auch nicht confirmatorisch abgesicherte Safety-Entscheidungen geben muss (weil...) könnte man natürlich die Auffassung vertreten, dass HTA-Claims über den Zusatznutzen nur möglich sind, wenn sie unter Kontrolle eines Fehlers 1. Art getroffen werden können.
- Präspezifikation wäre auch dahingehend hilfreich, als der Antragsteller ja klären kann, wo er seinen patientenrelevanten Zusatznutzen sieht (anstelle dass das IQWiG ihn sucht) und dann würde es sich auch lohnen, dafür zu planen.
- Auch Vertreter der Zulassung (Garratini et al.) haben dafür plädiert, dass schon die Zulassung nur auf der Basis einer nachgewiesenen Überlegenheit erteilt werden sollte.

## Anforderungen an und Bewertung von klinischen Studien

### Scheinbare oder reale Unterschiede?

	Zulassung	Nutzenbewertung
Endpunkt	klinisch relevant	patientenrelevant
Effekt	klinisch relevant	erheblich, beträchtlich, gering, kein
Qualität	adequate and well controlled trial	Anhaltspunkt, Hinweis, Beleg
Studiendesign	klinische Praxis	
Population	breit (in Phase III)	feingliedrig
Komparator	bester	zweckmäßige VT
Positive Untergruppe	0, nur wenn präspezifiziert	$P < 0,05$ und relevante Effekte für einen Claim
Negative Untergruppe	ggf. Ausschluss	0

## Zusammenfassung:

1. Entscheidung über Zulassung und Erstattung erfolgen sequentiell, können also (wenn auf Daten gestützt) als hierarchische Hypothesen abgebildet werden.
2. Der confirmatorische Test zum formalen Nachweis der Wirksamkeit, ist ein „gate keeper“ für weitere Untersuchungen:  
Die Feststellung eines prinzipiell positiven Nutzen/Risikoverhältnis ist (in aller Regel) kein Prozess der durch einen P-Wert abgesichert ist, aber (oft) zu einer Einschränkung der Patientenpopulation führt (precautionary principle).
3. Die Analyse von sekundären Endpunkten und Subgruppenanalysen spielen eine wesentliche Rolle (draft Guideline on SGA)
4. Für Empiriker schwer zu rationalisieren: „2nd line treatment“, „refinement“ durch Einschränkung der Population und die zweckmäßige Vergleichstherapie stören das Bild, in dem sonst recht konsistent entschieden wird.

## Disclaimer:

Armin Koch beschäftigt sich seit vielen Jahren mit Arzneimittelzulassung, ist Mitglied der Scientific Advice Working Party (SAWP) und der Biostatistics Working Party (BSWP) des Committee for Human Medicinal Products (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) und ist gegenwärtig Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des IQWiG.