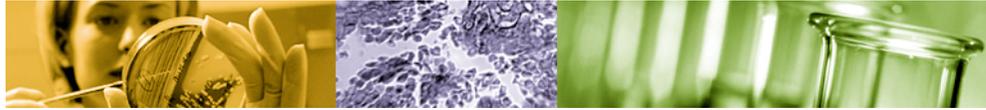


Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Konfirmatorische Nutzenanalyse unter besonderer Berücksichtigung des Zwei-Studien-Prinzips

**IQWiG im Dialog
Köln, 30.05.2008**

Friedhelm Leverkus, Julia Schiffner, Hans-Jürgen Lomp,
Marlis Herbold
VFA UA Biostatistik

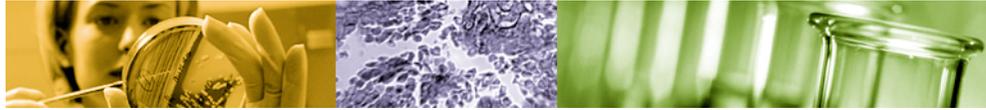


Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

- BfARM im Dialog
- IQWiG im Dialog

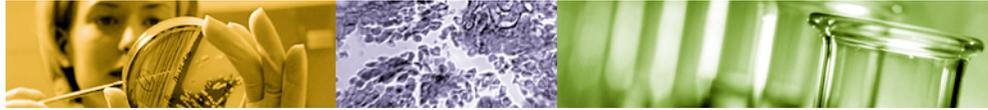
- Zwei-Studien-Prinzip FDA
- Zwei-Studien-Prinzip des IQWiG





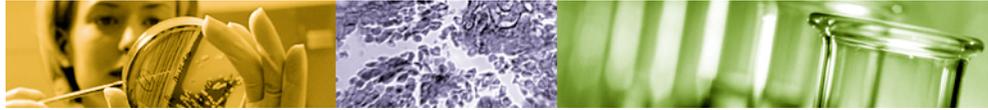
Gliederung

- Der Zulassungsprozess: Kernelemente
 - Fragestellung
 - Ablauf
 - Methodik
- Die Nutzenbewertung
 - Fragestellung
 - Ablauf
 - Methodik
- Das Zwei-Studien-Prinzip
 - Aspekte aus prospektiver Sicht
 - Unklarheiten aus retrospektiver Sicht



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

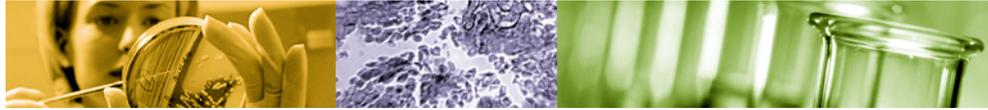
Der Zulassungsprozess



Gesetzlicher Hintergrund (AMG)

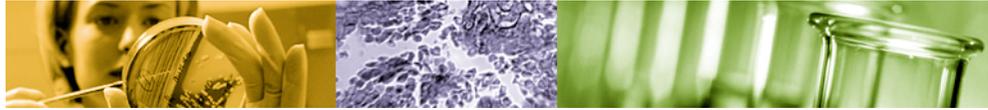
§ 21 Zulassungspflicht

- (1) Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind [...]



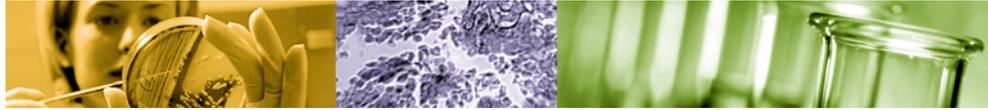
Fragestellung im Zulassungsprozess

- Erste Informationen zu einer neuen Substanz (NCE)
- Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität
- Wirksamkeit anhand (meist eines primären) klinischen Parameters :
 - Concept of “substantial evidence of efficacy”
 - Superiority versus Placebo
 - Non-inferiority versus aktivem Komparator
 - Konsumentenrisiko= Behandlung auf Placeboniveau
 - Fallzahl: α und β sind von Bedeutung
 - Entscheidung: Wirksam ja/nein
=> **statistisches Testproblem**



Ablauf im Zulassungsprozess

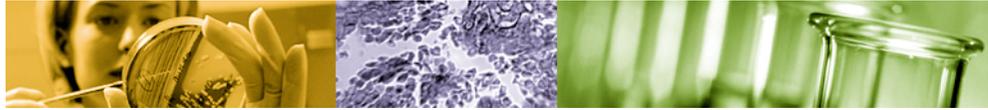
- **Planungssicherheit auf globalem Maßstab** sichert die Investitionen
 - ICH- Guidelines regeln die Anforderungen
 - Zusammenarbeit zwischen Behörden, Akademia und Industrie („scientific advice“)
 - Standardmäßige Vorbesprechung mit den Behörden als Kernelement für den konfirmatorischen Prozess
 - Strukturierter Prozess in mehreren Phasen („development program“)
- Aktive Einreichung der Daten durch die Industrie-
Bewertung durch die Behörden
- Justiziables Verfahren
- **Prospektive Daten-Generierung** in Zusammenarbeit mit den
Behörden



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

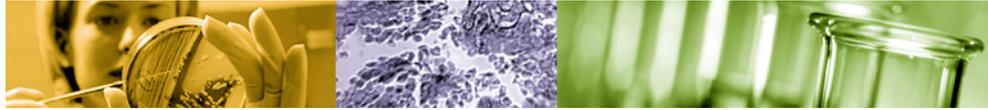
Methodik im Zulassungsprozess

- Grundlage für Efficacy: statistische Entscheidungstheorie
 - A priori geplante, konfirmatorische dichotome Entscheidung auf der Basis primärer Zielgröße(n) mit Hypothesentest (ICH-E9)
 - explorative und supportive Analyse für sekundäre Zielgrößen



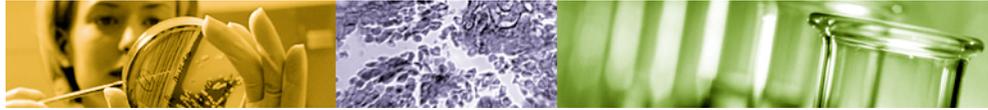
Methodik: Zwei-Studien-Prinzip im Zulassungsprozess

- Robustheit und Validität:
 - FDA und EMEA fordern i.d.R. zwei positive Studien zum Nachweis der Wirksamkeit
 - Keine formal ableitbare Forderung
 - In gewissen Situationen ist eine Studie ausreichend



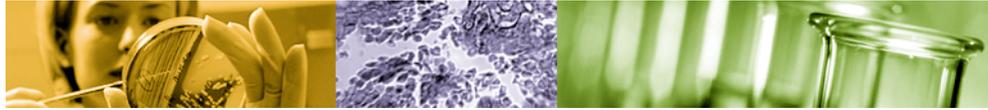
Methodik: Zwei-Studien-Prinzip (2)

- ICH E9 / Points to Consider (CPMP/EWP/2330/99)
 - The results of confirmatory trial(s) should be **robust**
 - **In some circumstance** evidence from a single confirmatory trial may be sufficient
 - „The minimum requirement is generally one controlled study with statistically compelling and clinically relevant results.“
 - „to summarise, there is **no formal requirement** to include two or more pivotal studies in the phase III program“



Methodik: Zwei-Studien-Prinzip (3)

- FDA
 - „... provide a **high level of confidence** in the validity of the results. ... this is ordinarily achieved **by independently replicating the result in a second study** „
 - .. A second study may well be needed to replicate results
 - ... it is possible to **replicate the results within in one large study**

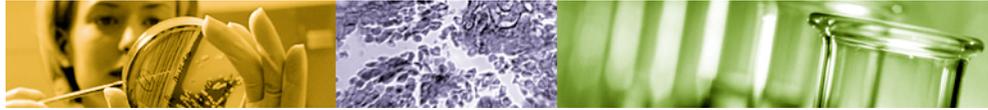


Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Methodik: Keine Notwendigkeit für zwei Studien

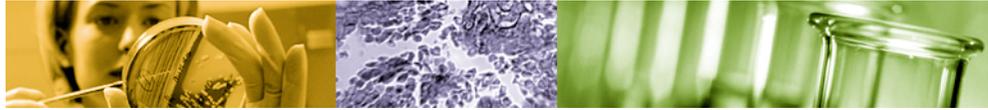
- Eine Studie reicht z.B.
 - Mega trial
 - Rare disease
 - Lifethreatening disease
 - Secondary labeling
 - ...

(aus: CPMP/EWP/2330/99)



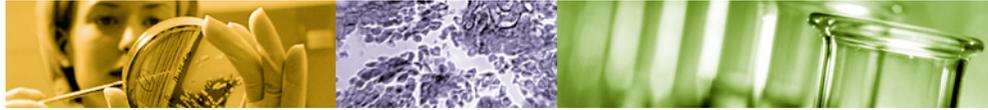
Stellenwert von Meta-Analysen in der Zulassung

- Supportiv:
 - The use of meta-analytic techniques to combine these estimates is **often a useful addition**, because it allows a more precise overall estimate of the size of the treatment effects to be generated, and provides a complete and concise summary of the results of the trials. (ICH-E9)
 - The use of a **meta-analysis to provide the pivotal evidence** in an application will always be **problematic**. (CPMP/EWP/2330/99)
- Positive Meta-Analyse ersetzt nicht zwei „borderline“ Studien



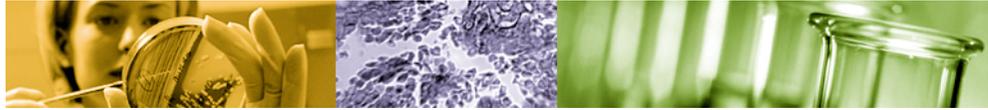
Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Die Nutzenbewertung



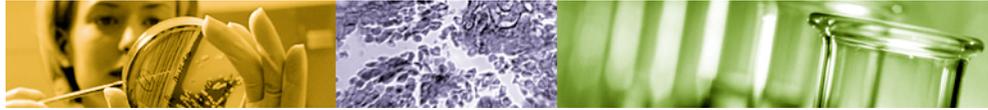
Gesetzlicher Hintergrund: SGB § 35b

- Das IQWiG kann beauftragt werden, den Nutzen oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln zu bewerten.
- „auf der Grundlage der ... internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ...“
- „ ... Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes , eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ...“
- „... Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens...“



Fragestellung im Vergleich

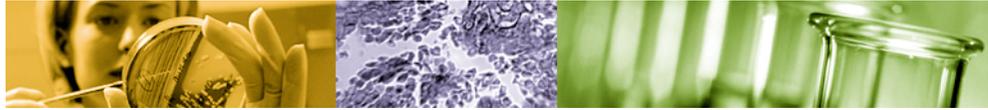
- Vergleich von zugelassenen Medikamenten – unbedenklich und nachgewiesen wirksam
- Zusatznutzen: Concept of „additional benefit“
 - Superiority versus aktivem Komparator
- „Konsumentenrisiko“ :
 - Behandlung auf aktivem Komparator-Niveau
- Klassisches „Produzentenrisiko“ (β -Fehler):
 - wird zum Risiko für die Patienten (effektivere Therapie wird u.U. vorenthalten)
 - ist nicht kontrolliert



Fragestellung im Vergleich (2)

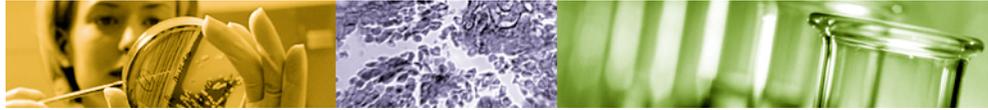
- Entscheidung: Erstattung/Festbetrag (ja/nein) liegt beim G-BA
- Entscheidung des G-BA stützt sich auf Nutzenbewertung, muss aber auch andere Aspekte berücksichtigen

=> **statistisches Schätzproblem**



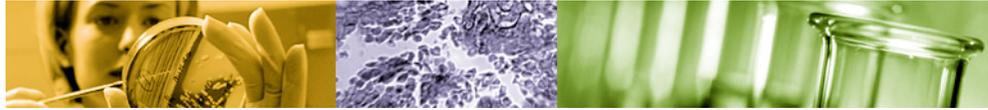
Ablauf im Vergleich

- **Analyse existierender Daten**
- Keine Planungssicherheit, z.B.:
 - Es kann eine Beauftragung erfolgen - nicht zwingend
 - Keine abgestimmten Regeln und Guidance
 - Zeitpunkt der Evaluation?
 - Welche Indikationen?
 - Komparator: Medikamente oder Substanzklassen?
 - Endpunkte?
 - Erforderliche Studiendauer?
- Kein abgestimmtes „Assessment Programm“
- Keine (global) abgestimmte Studienplanung möglich
- Keine Einreichung durch die Industrie
- Bewertung NICHT justiziabel



Methodik der Nutzenbewertung

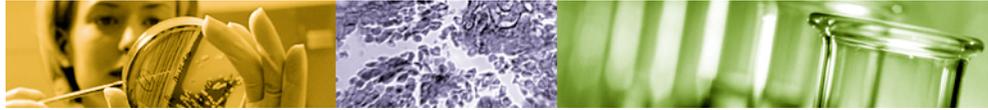
- „auf der Grundlage der ... internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ...“ (§ 35 SGB V)
- EbM = „Integration der bestmöglichen externen Evidenz mit individueller klinischer Expertise“
- Systematische Reviews als Kernelement
 - Reviewfrage formulieren
 - Relevante Literatur identifizieren
 - Qualität der Literatur bewerten
 - Evidenz zusammenfassen=> **Meta-Analysen**
 - Ergebnisse interpretieren
- Die Daten liegen bereits vor
- Systematische Reviews sind trotz Planung **retrospektiv**
- Retrospektive Meta-Analyse = Beobachtungsstudie



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Methodik: Beispiel Cochrane Collaboration

- Netzwerk von Wissenschaftlern, Ärzten, Patienten, Entscheidern
- CSM (Cochrane Statistical Methods Group)
- „Cochrane Handbook for Systematic Reviews“ beschreibt den Standard der systematischen Reviews

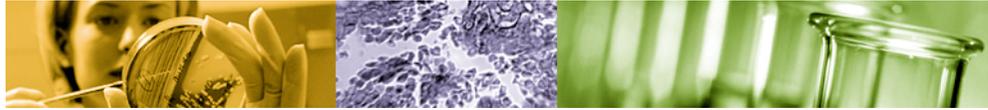


Methodik : Cochrane Handbook

Fragestellung eines systematischen Reviews

1. What is the direction of effect?
2. What is the size of effect?
3. Is the effect consistent across studies?
4. What is the strength of evidence for the effect?

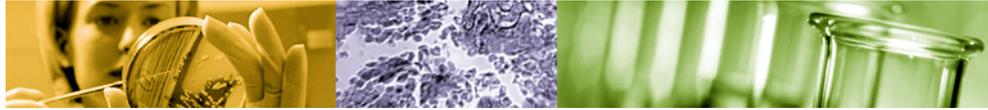
- Meta-analysis provides a statistical method for questions 1 to 3.
- Assessment of question 4 relies additionally on judgements based on assessments of study design and risk of bias, as well as statistical measures of uncertainty.



Methodik : Cochrane Handbook

Bedeutung des p-Werts

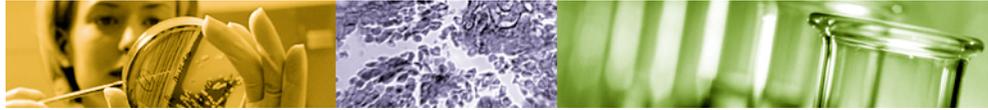
- P values less than 0.05 are often reported as “statistically significant”, ... However, the 0.05 threshold is an arbitrary one
- ... a p-value that is very small indicates ... evidence against the null hypothesis
- To avoid such a misinterpretation, review authors should always examine the effect estimate and its 95% confidence interval, together with the p-value



Methodik: Beispiel NICE (1)

Assessment Process

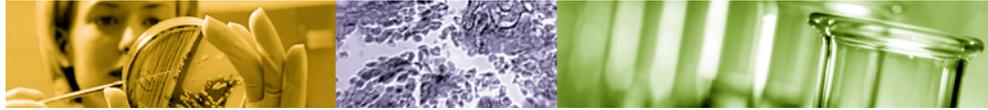
- „1.3.2 The assessment process is a systematic evaluation of the relevant evidence available on the technology; the aim is to produce an **estimate, taking account of uncertainty**, of its clinical and cost effectiveness for a specific indication. ... **Strengths, weaknesses and gaps in the evidence** are identified and evaluated.“
- **Wissenschaftliche Bewertung**



Methodik: Beispiel NICE(2)

Appraisal Process

- „1.3.4 The appraisal process is a consideration of the outputs of the assessment phase within the context of **additional information** supplied by consultees, commentators, clinical specialists, patient experts and the general public. „
- „... **applying judgements on the importance** of a range of factors that may differ from appraisal to appraisal. „
- **Entscheidung auf Grundlage des Assessments und Werturteilen**

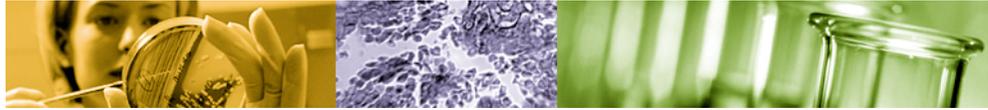


Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Zwischenfazit (1)

Internationale EbM-Standards und gesetzliche Grundlagen der Nutzenbewertung:

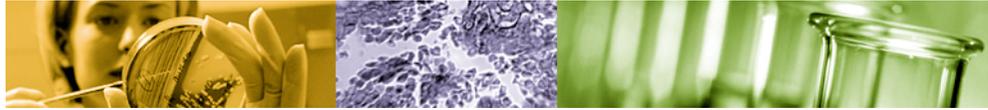
- Retrospektive Meta-Analysen haben einen zentralen Stellenwert
- Ein Cut-off für eine Evidenz lässt sich nicht legitimieren
- Forderung eines konfirmatorischen Nutznachweises lässt sich nicht ableiten
- Ein "Zwei-Studien-Prinzip" ist nicht zu finden



Zwischenfazit (2)

Konzepte der Zulassung unterscheiden sich von denen der Nutzen-Bewertung :

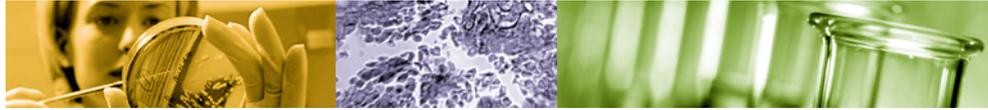
- Zulassung:
 - Behörde bewertet und entscheidet über benefit-risk-ratio
 - Erstmaliger Nachweis der Wirksamkeit
 - Dichotome, konfirmatorische Entscheidung
- Nutzenbewertung:
 - Institut bewertet Zusatznutzen von zugelassen Medikamenten
 - Beschreibung der Effektgröße und der statistischen Unsicherheit
 - Bewertung der Stärke der Evidenz
 - p-Werte allenfalls deskriptives Maß für die Evidenz gegen H_0



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Aspekte des „Zwei-Studien-Prinzips“ in der Nutzenbewertung

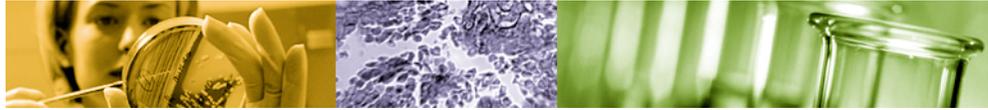
Eine prospektive Betrachtung



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

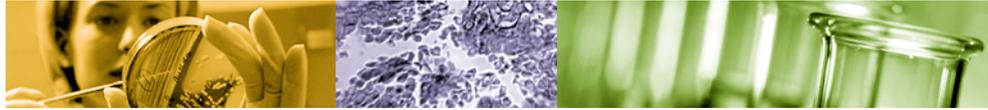
„Zwei-Studien-Prinzip“ in der Nutzenbewertung

- Das Zwei-Studien-Prinzip bedeutet ein **Anheben des Signifikanz-Niveaus**.
 - Ist das legitimiert?
 - Gibt es einen Konsens?
- Sollen für **jeden Endpunkt und Komparator** zwei Studien durchgeführt werden?



Zwei-Studien-Prinzip“ in der Nutzenbewertung

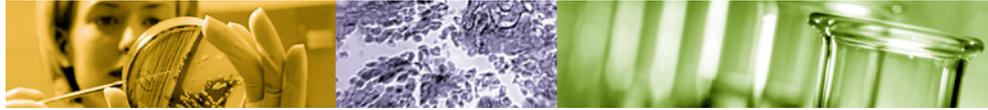
- Borrowing strength of evidence:
 - Umfangreiche Erfahrungen mit den Substanzen liegen bereits aus den Entwicklungsprogrammen vor
 - Nutzung für die Konsistenz **einer** Vergleichsstudie
 - Vorliegende Evidenz kann bereits ausreichend sein (indirekte Vergleiche)
- **Megastudien** und Studien mit **langen Beobachtungsdauern** oder **harten Endpunkten** lassen sich nicht wiederholen
- Allgemeine Methoden 3.0 (IQWiG, 27.05.08) verweisen selbst auf ethische Probleme und damit die Nicht-Wiederholbarkeit von Studien



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

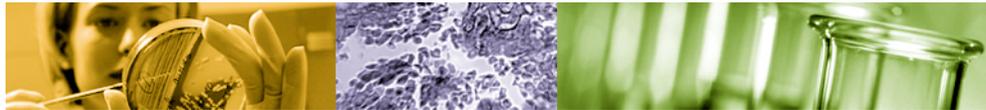
Unklarheiten des „Zwei-Studien-Prinzips“ in der Nutzenbewertung

Retrospektives Setting

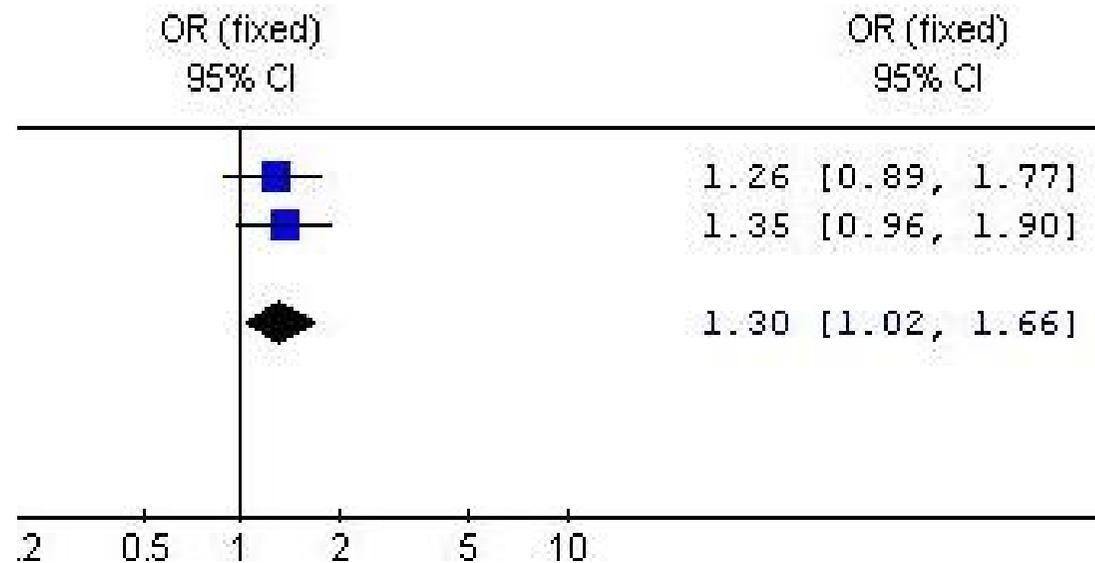


Auszug aus dem Methodenpapier 3.0

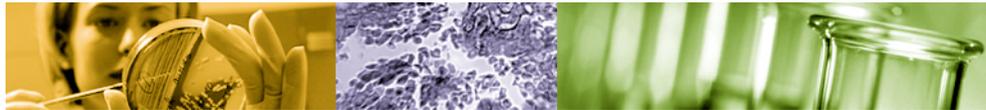
- „Falls eine Meta-Analyse **nicht durchführbar** ist, sollten **mindestens zwei voneinander unabhängig** durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem **statistisch signifikantem Effekt** vorliegen, deren Ergebnis nicht durch weitere [...] Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse).“



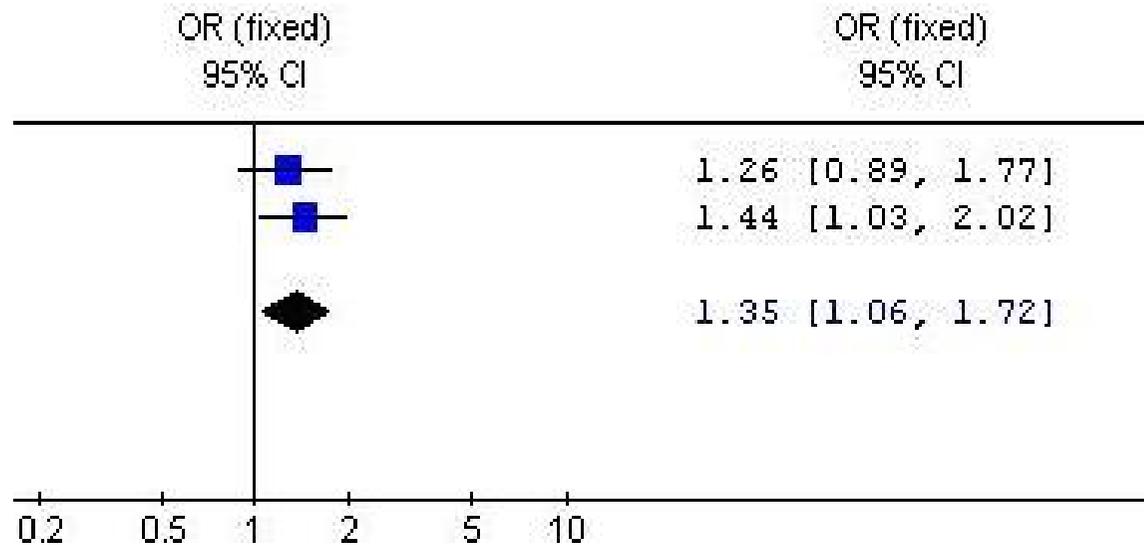
Scenario 1



- Meta-Analyse ohne Heterogenität ($I^2=0$)
- Keine signifikanten Einzelstudien
- Nach Methodenpapier ok

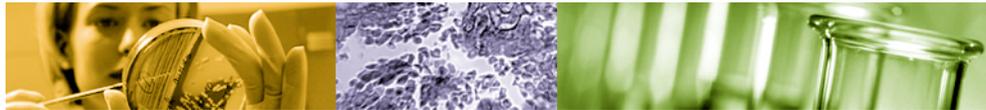


Scenario 2

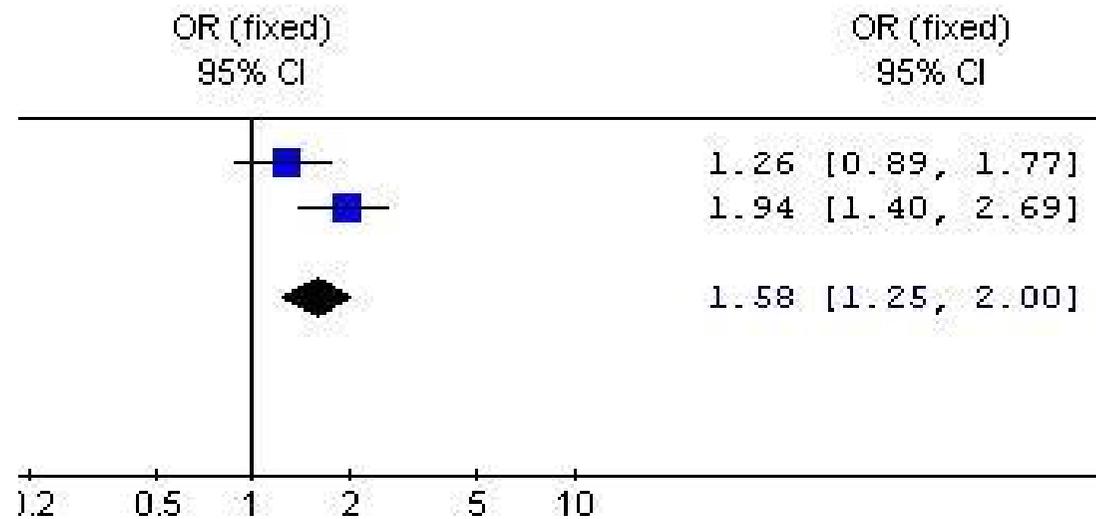


- Meta-Analyse ohne Heterogenität ($I^2=0$)
- Eine Studie signifikant
- Eine Studie non-sign.

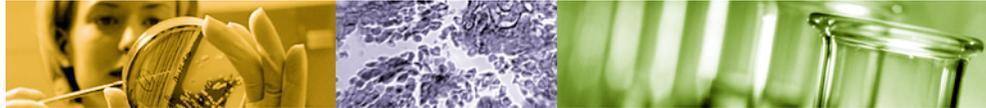
- Metanalyse zeigt Nutzen
- Nach Methodenpapier ok



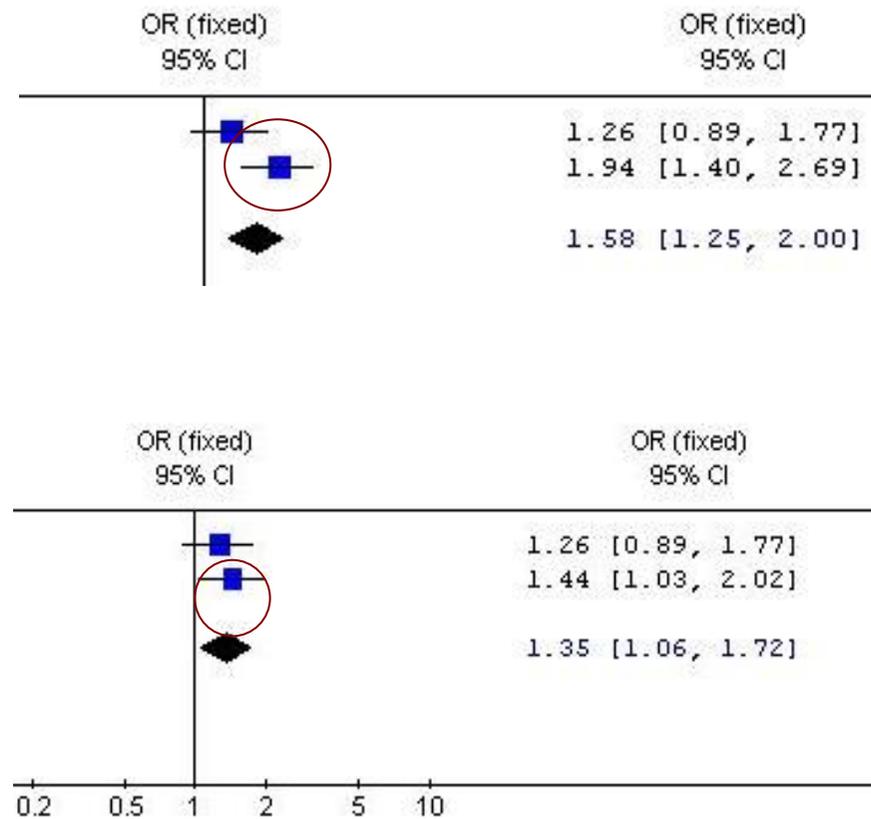
Scenario 3



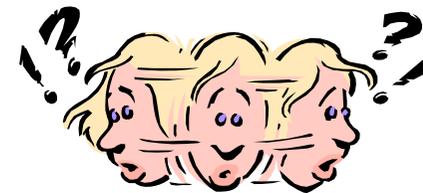
- Meta-Analyse mit Heterogenität ($I^2=70\%$)
- Meta-Analyse nicht durchführbar ?
- Nutzen nicht belegt?

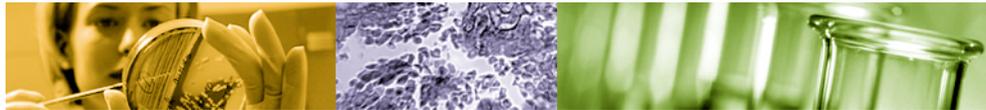


Scenario 2 vs 3

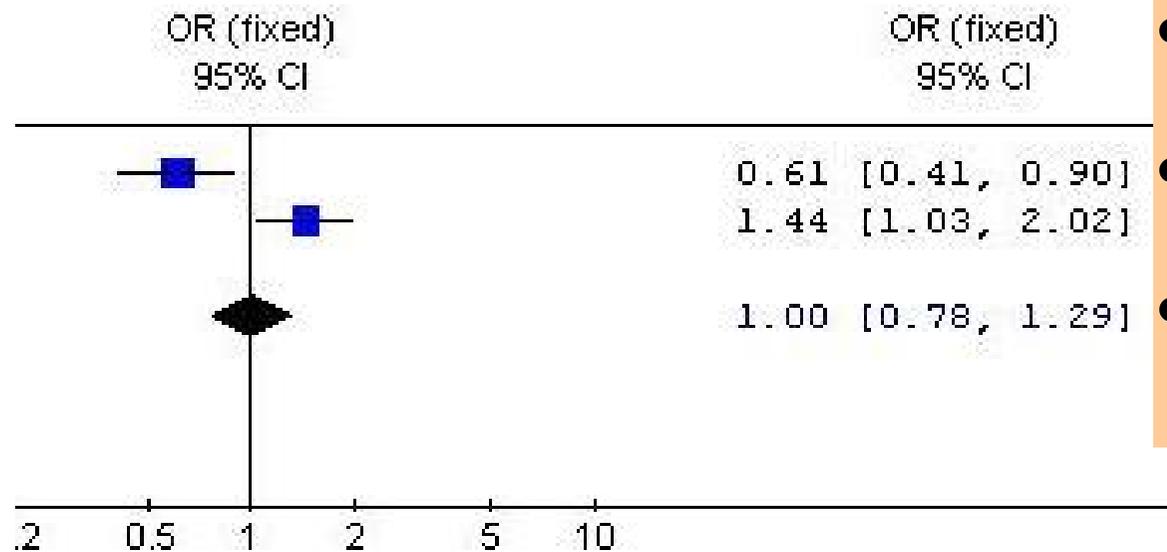


- Die Ergebnisse der Studie B sind jetzt zu deutlich, sodass eine zweite Studie gefordert werden muss ?

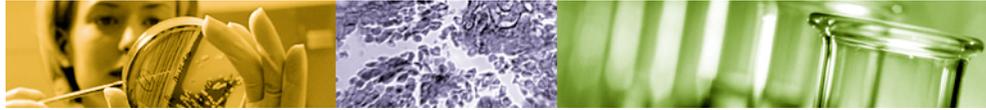




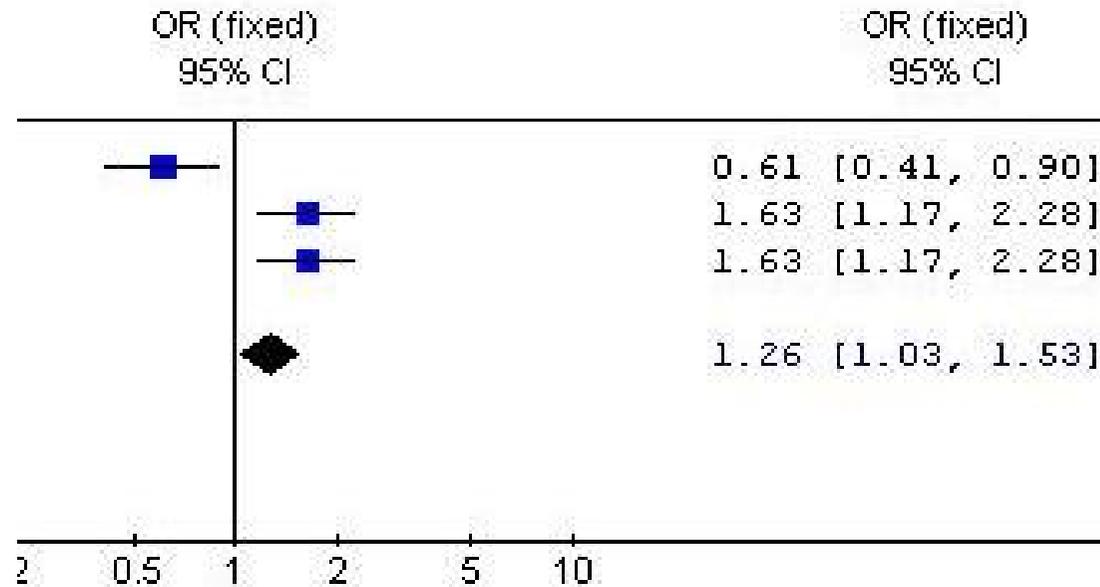
Scenario 4



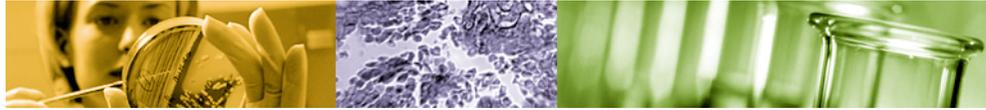
- Qualitative Interaktionen ?
- $I^2=90\%$
- Keine gepoolte Auswertung



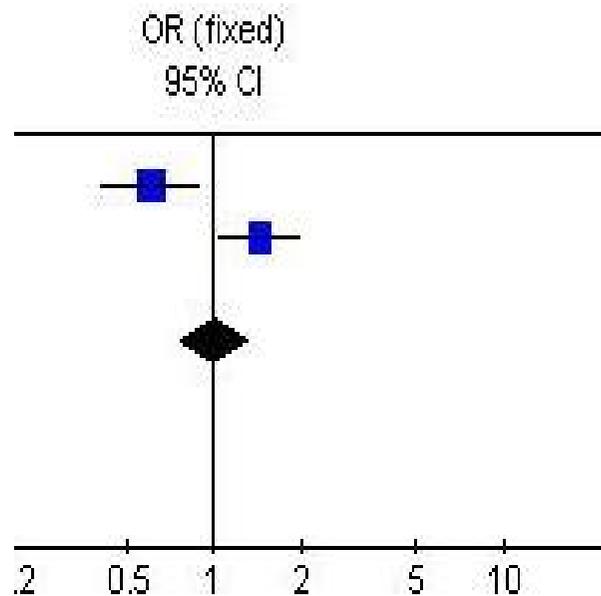
Scenario 5:



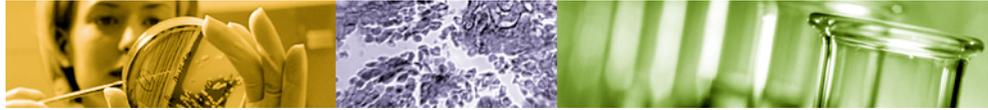
- Zwei signifikante Studien reichen aber nicht- da Inkonsistenz



Was ist der Grund für die Heterogenität ?



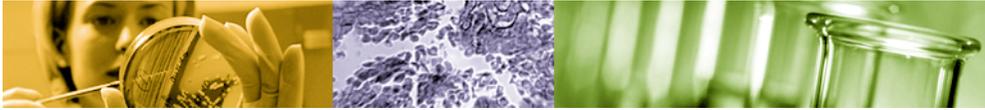
- Gibt es einen Bias ?
 - Concealment , Blinding, ITT
 - => Studie nicht berücksichtigen
- Gibt es Klinische Unterschiede ?
 - Patienten Populationen, Medikamente gepoolt, Dosierung, Indikationen, Endpunkte, Baseline, Studiendauer
 - => Einschränken



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

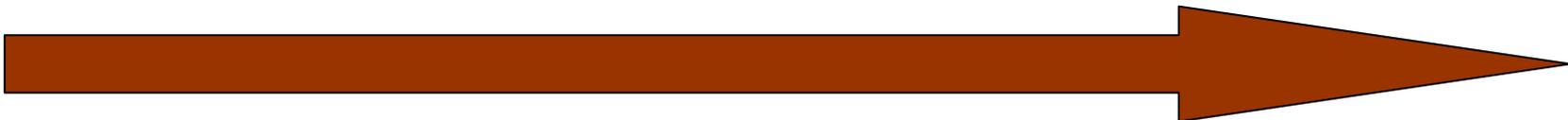
Take Home Message

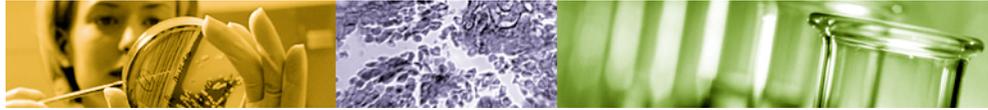




Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Der Zulassungsprozess ist prospektiv





Die Entscheidung ist dichotom

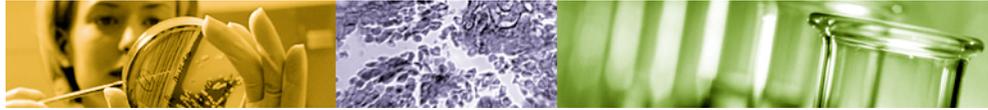
Ist das ein Auto?



H_0



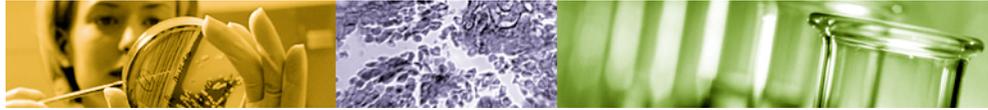
H_1



Verband Forschender
Arzneittelhersteller e.V.

Die Nutzenbewertung ist retrospektiv



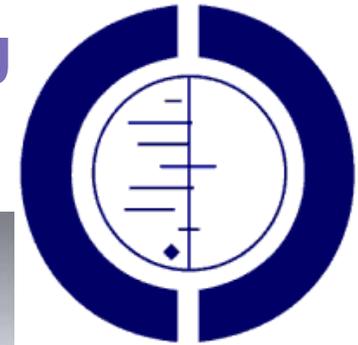


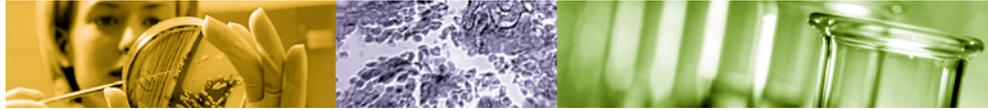
VFA

Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Die Bewertungskriterien sind vielfältig

Wie groß sind die Zusatznutzen ?

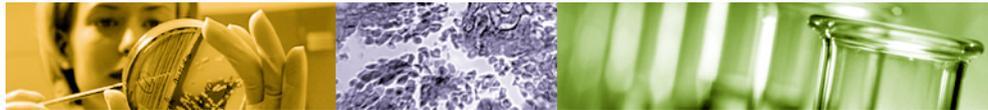




Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

Fazit

- Die Evidenzsynthese der Nutzenbewertung basiert auf **retrospektiven systematischen Reviews**
- Die Nutzenbewertung nach internationalem EbM-Standard ist ein **statistisches Schätzproblem**
- Das Zwei-Studien-Prinzip ist in der Nutzenbewertung **nicht sinnvoll und ignoriert die vorhandene Evidenz**



Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

