

# Nutzen und Schaden – zwei Seiten derselben Münze?



Hannover Medical School

Armin Koch  
Institut für Biometrie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

Hoffentlich ja!

... denn alles andere ist entweder trivial, oder sehr schwierig!

## 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,

[...]

## AMG §4 Abschnitt 27 / 28

### Sonstige Begriffsbestimmungen

(27) Ein mit der Anwendung des Arzneimittels verbundenes Risiko ist

a) jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit, [...],

b) jedes Risiko unerwünschter Auswirkungen auf die Umwelt.

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

## Viele Begriffe:

### Wirkung:

erwünschte und unerwünschte Veränderungen physiologischer, physiologisch-chemischer oder psychischer Variablen durch ein Arzneimittel

### Wirksamkeit:

Therapeutisch günstige Beeinflussung (Heilung oder Linderung einer Krankheit oder einer gestörten Funktion des Körpers oder krankhafter Beschwerden)

### Nutzen(i):

siehe Wirksamkeit (bei Victor, Schäfer et al. (1991))

### Nutzen (ii):

kausal begründete positive Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (IQWiG Methoden, Sec.3.1)

### Serious adverse event (SAE):

any untoward medical occurrence that at any dose (i) results in death, (ii) is life-threatening, (iii) requires inpatient hospitalisation... (iv) results in persistent or significant disability

### Schaden:

kausal begründete negative Effekte ... auf patientenrelevante Endpunkte

## Nutzenbewertung

### Kausale Begründung:

ausreichende Sicherheit besteht, daß beobachtete Effekte allein auf die zu prüfende Intervention zurückgeführt werden können.

### Patientenrelevante Zielgröße:

1. Mortalität,
2. Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),
3. gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Ergänzend können der interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand und die Patientenzufriedenheit berücksichtigt werden. Solche Aspekte kommen allerdings in der Regel nur als sekundäre Zielgrößen in Betracht.

Kardiovaskuläre Erkrankungen als klassische Indikation:

**Nutzen und Schaden** werden an denselben Zielvariablen gemessen.

Die Beschränkung auf relevante Endpunkte erlaubt eine klare Bewertung.

<i>event</i>	<i>Treatment N=579</i>	<i>Control N=567</i>	<i>Estimate (RD) 95%CI P-value*</i>
<i>composite</i>	141/579 (24.4)	129/567 (22.8)	0.016 (-0.033; 0.065) 0.523
<i>CV death</i>	52/579 (9.0)	37/567 (6.5)	0.025 (-0.006; 0.056) 0.120
<i>nonf. MI</i>	39/579 (6.7)	25/567 (4.4)	0.023 (-0.003; 0.050) 0.086
<i>hosp. f. heart failure</i>	58/579 (10.0)	86/567 (15.2)	-0.052 (-0.090; -0.013) 0.009
<i>stroke</i>	21/579 (3.6)	11/567 (1.9)	0.017 (0.002; 0.036) 0.089

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

## Bewertung von zusammengesetzten Endpunkten im Rahmen der Zulassung:

*"Treatment should beneficially affect all components, or at least should the clinically more important variable not be affected negatively."*

*(PtC on Multiplicity issues, sec. 6)*

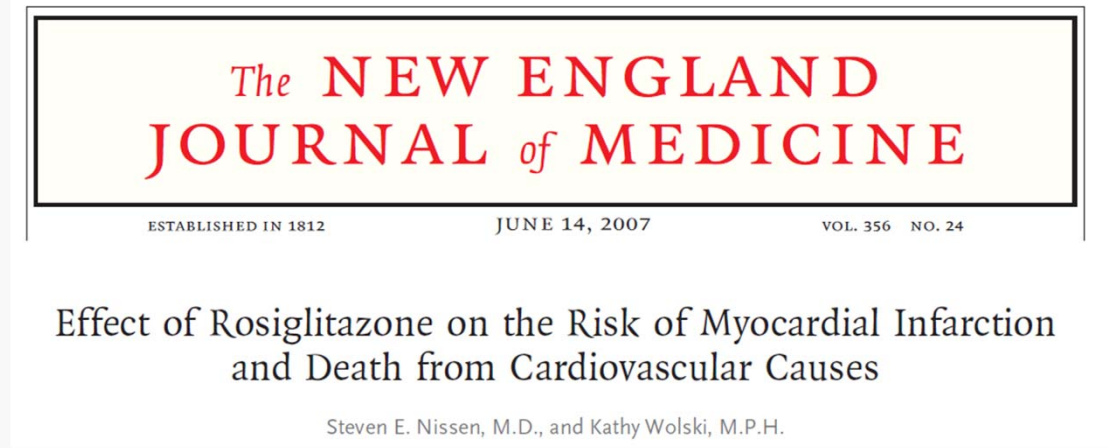
Albeit, under the assumption of equivalence, the estimate of the “treatment effect” has all rights to fall on the wrong side of zero (i.e. being in favour of the standard treatment)

- less serious events balancing hard endpoints *always* raise concerns
- and immediately lead to the question “how much is too much”



Warum nicht immer  
"relevante" Endpunkte?

Meta-analysis of 42 studies  
(out of 116 potentially relevant  
studies)



Results (even if methodology can be criticized) are not, as one would  
expect them to be:

	Rosiglita- zone	Control	OR (95%-CI) P-value*
MI	86/14367	72/11635	1,43 (1,03; 1,98) 0,03
CV-death	39/14367	22/11635	1,64 (0,98; 2,74) 0,06

\* as reported in NEJM

## Warum nicht immer "relevante" Endpunkte: FDA recommendation

### New drug development:

- Pre-plan meta-analysis,
- CV events of relevance: CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke,
- CV events can be included: hospitalization for ACS, urgent re-vascularisation, and others,
- Phase II/III programme to include patients at higher risk of CV disease (advanced, elderly, renal impairment),
- 3-6 month duration likely not sufficient.

### "old" (studies completed):

If RR + CI for important CV-events comparing test and control

- extends  $> 1.8$ :  
1 single safety trial that alone or added to MA would be able to satisfy this boundary,
- between 1.3 and 1.8:  
post-marketing trial that either alone, or in combination with similar designed pre-marketing trial can assure  $RR < 1.3$ ,
- is below 1.3:  
nothing to be shown, in addition

Beschränkung auf "relevante" Endpunkte  
ist kein Garant, für konsistente Ergebnisse:

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (NEJM 358,2545):

Patients with median HbA1c-levels of 8.1% were randomly allocated to either targeting blood glucose levels below 6.0% or 7.0%-7.9%. Blood glucose lowering to target values has been successful.

Relevant endpoint results:

<i>endpoint</i>	<i>Treatment</i>	<i>Control</i>	<i>Estimate (HR)</i> <i>95% CI</i> <i>P-value*</i>
CV death or nonf. MI or nonf. stroke	352 / 5128 (6.9%)	371 / 5123 (7.2%)	0,90 (0.78 – 1.04) 0.160

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

Beschränkung auf "relevante" Endpunkte  
ist kein Garant, für konsistente Ergebnisse:

Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes (NEJM 358,2545):

Patients with median HbA1c-levels of 8.1% were randomly allocated to either targeting blood glucose levels below 6.0% or 7.0%-7.9%. Blood glucose lowering to target values has been successful.

Relevant endpoint results:

<i>endpoint</i>	<i>Treatment</i>	<i>Control</i>	<i>Estimate (HR)</i> <i>95% CI</i> <i>P-value*</i>
CV death or nonf. MI or nonf. stroke	352 / 5128 (6.9%)	371 / 5123 (7.2%)	0,90 (0.78 – 1.04) 0.160
death	257 / 5128 (5.0%)	204 / 5123 (4.0%)	1.22 (1.01 – 1.46) 0.040

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

# CAPRIE

## Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

Caprie wird als Beleg für unterschiedliche *Entscheidungsstrategien* von Zulassung und Erstattung genommen (Hasford, J. et al. *J Clin Epidemiol* 2010; 63).

Verkürzte Zulassungssicht:

Global signifikante Überlegenheit, Nichtunterlegenheit in Untergruppen

**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:

<i>population</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>ASS</i>	<i>Estimate (RD)</i>	<i>95%CI</i>	<i>P-value*</i>
<i>Full</i>	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

## Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

(artifizielle) Zulassungssicht

Stellt man sich für den Moment vor, daß ASS die Placebo-Gruppe bezeichnet, dann wäre trotz globaler signifikanter Überlegenheit nur in einer von drei prästratifizierten Untergruppen ein Effekt zu besehen:

- gemäß dem "precautionary principle" würde man Untergruppen von der Zulassung ausnehmen.

**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:

<i>population</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>ASS</i>	<i>Estimate (RD)</i>	<i>95%CI</i>	<i>P-value*</i>
<i>Full</i>	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

## Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

Versteht man das IQWiG als Institut für "Besserwirksamkeit" (als einfachster Fall eines Belegs von Zusatznutzen), so wäre auch hier ein "precautionary principle" anzuwenden:

**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:

<i>population</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>ASS</i>	<i>Estimate (RD)</i>	<i>95%CI</i>	<i>P-value*</i>
<i>Full</i>	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!

vgl Bender et al (ebd)

## Nutzen / Schaden-Abwägung ist auch eine Diskussion um Untergruppen klinischer Studien

Eine Guideline, die Empfehlungen in methodischen Guidelines zur Bewertung von Ergebnissen in Untergruppen zusammenfaßt und erweitert, wird derzeit in der BSWP erarbeitet.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

April 2010  
EMA/CHMP/117211/2010  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Concept paper on the need for a Guideline/Reflection  
Paper on the use of Subgroup Analyses in Randomised  
Controlled Trials



## Nutzen ...

Primary endpoint is ESRD and more severe events:

**Table:** primary composite endpoint in a study comparing test, reference and Placebo in patients with diabetic nephropathy on background of anti-hypertensive therapy:

	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>RR</i> <i>95%-CI</i> <i>P-value</i>
all patients	189/579 (32.6%)	233/567 (41.1%)	0.794 (0.682; 0.926) 0.0032
male	104/378 (27.5%)	145/359 (40.4%)	0.681 (0.554; 0.837) 0.0002
female	85/201 (42.3%)	88/208 (42.3%)	1.000 (0.797; 1.254) 0.9980
adjusted analysis			0.811 (0.696; 0.944) 0.0070*

\* Breslow&Day-Test for heterogeneity P-value is 0.0141

## ... und Schaden in Untergruppen

CV safety endpoint:

**Table:** secondary cardiovascular composite endpoint<sup>1</sup> in a study comparing Test, Reference and Placebo in patients with diabetic nephropathy on background of anti-hypertensive therapy:

	<i>Test</i>	<i>Reference</i>	<i>RR</i> <i>95%-CI</i> <i>P-value</i>
all patients	141/579 (24.4%)	129/579 (22.8%)	1.093 (0.887; 1.347) 0.4046
male	86/378 (22.8%)	90/359 (25.1%)	0.908 (0.701; 1.174) 0.4608
female	55/201 (27.4%)	39/208 (18.8%)	1.459 (1.017; 2.095) 0.0405
adjusted analysis			1.065 (0.863; 1.314) 0.5559*

<sup>1</sup>endpoint is a composite of cardiovascular death, nonfatal MI, hospitalisation for HF, stroke, above-ankle amputation

## "ungleiche" Münzen

### Thalidomide

- als Schlafmittel und das Risiko für kindliche Fehlbildungen
- zur Behandlung der Lepra und des Multiplen Myeloms

### Rofecoxib, Celecoxib

- i. V. zu Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen (alle behandeln Schmerz, bei wählbare Nebenwirkungen: Magenschädigung, Herzinfarktrisiko, Lebertoxizität. Kombinationsmöglichkeiten. Identifikation von Risikopopulationen schwierig).

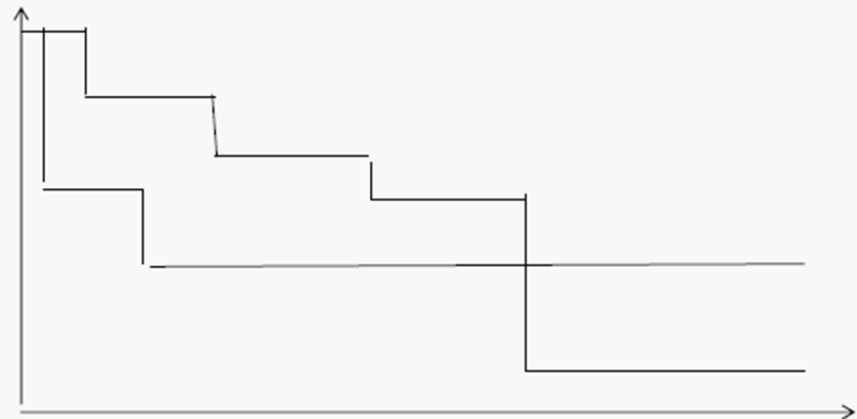
### Cerivastatin

- gutes Statin, "schlechte" Verstoffwechslung. Theoretisch kann die Risikopopulation definiert und ausgenommen werden.

## Zusammenfassung:

Solange "in gleicher Münze" für Nutzen und Schaden bezahlt wird, ist eine globale Bewertung unter Berücksichtigung eines Gruppennutzens (d.h. auf der Basis von "Mittelwerten") möglich.

Sobald Nutzen und Schaden eben nicht mehr zwei Seiten derselben Münze sind, ist eine Bewertung nur noch auf der Basis einer individuellen Nutzen / Risiko-Bewertung möglich:



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit