

Herbst-Symposium 2014 ■ 28. und 29. November 2014 ■ IQWiG, Köln

Stellenwert der Studienberichte nach ICH E3 für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Natalia Wolfram, Michaela-Florina Kerekas, Beate Wieseler
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Hintergrund

Eine wesentliche Voraussetzung für die Aussagekraft der Nutzenbewertung ist die vollständige Verfügbarkeit der Informationen zur Methodik und zu den Ergebnissen der durchgeführten Studien. Öffentlich verfügbare Zeitschriftenpublikationen und Studienregisterberichte stellen Standardquellen für diese Informationen dar. Studienberichte nach ICH E3 sind eine weitere Informationsquelle, die allerdings in der Regel öffentlich nicht verfügbar ist. Um die Bewertungen auf möglichst vollständiger Basis durchzuführen und zu einer validen Bewertung der Arzneimittel zu kommen, kontaktiert das Institut zu Beginn der ausführlichen Bewertung (§ 139a SGB V) die Hersteller der zu bewertenden Arzneimittel und bittet um Übermittlung der vollständigen Studieninformationen zu publizierten und unpublizierten Studien.

Das IQWiG hat den Stellenwert der Studienberichte für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in mehreren Arbeiten untersucht. Das Ziel des vorliegenden Posters ist eine Übersicht über einige Untersuchungen des Instituts zu diesem Thema [1-3].

Methoden

Die Untersuchungen des Instituts wurden auf Basis der Studien durchgeführt, die zwischen Januar 2006 und Februar 2011 im Rahmen der Nutzenbewertungen nach § 139a SGB V bewertet wurden. Es wurde analysiert, in welchem Umfang öffentlich verfügbare Quellen (Studienregisterberichte und Zeitschriftenpublikationen) bzw. Studienberichte nach ICH E3 vollständige Informationen für die Erstellung systematischer Übersichten liefern.

Die Qualität der Informationen zu Studienmethodik wurde für alle eingeschlossenen Studien anhand der Beschreibung der Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, Fallzahlplanung, Definition und Anzahl der Patienten in der ITT-Population als „vollständig berichtet“ oder „nicht vollständig berichtet“ eingeschätzt. Es wurde berechnet, wie groß der Anteil der Studien ist, die die Informationen zu Studienmethodik vollständig berichten.

Patientenrelevante Endpunkte wurden für eine Teilmenge der Studien mit einem vollständigen Studienbericht identifiziert und ebenso kategorisiert als „vollständig berichtet“ oder „nicht vollständig berichtet“. Dabei wurden Studienregisterberichte und Zeitschriftenpublikationen kombiniert betrachtet. Es wurde berechnet, zu wie vielen patientenrelevanten Endpunkten die Angaben in den untersuchten Informationsquellen vollständig sind. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung (ein paarweiser Vergleich der Vollständigkeit zwischen Studienberichten und Studienregisterberichten und / oder Vollpublikationen) mithilfe des McNemar-Tests. Für die Bewertung eines Arzneimittels (Reboxetin) wurden die veröffentlichten Ergebnisse den unveröffentlichten gegenübergestellt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 268 Studien aus 16 systematischen Übersichten in 7 unterschiedlichen Indikationen untersucht. Die Methodik und Ergebnisse zu 78 Studien wurden in den Studienregistern und zu 192 Studien in einer Zeitschriftenpublikation veröffentlicht. Zu 101 Studien wurde vom Hersteller ein vollständiger Studienbericht übermittelt. 15 Studien waren nicht publiziert, sodass der Studienbericht als einzige Informationsquelle zur Verfügung stand.

Vollständigkeit der Information zur Studienmethodik

Information zur Studienmethodik	Studien mit vollständiger Information, n (%)		
	Studienbericht (N = 101)	Studienregisterbericht (N = 78)	Zeitschriftenpublikation (N = 192)
Randomisierung	82 (81)	0	59 (31)
Verdeckung der Gruppenzuteilung	81 (80)	0	39 (19)
Verblindung	101 (100)	38 (49)	113 (59)
Beschreibung der Fallzahlplanung	82 (81)	17 (22)	55 (29)
Definition der ITT-Population	100 (99)	38 (49)	102 (53)
Anzahl der Patienten in der ITT-Population	87 (86)	54 (69)	93 (48)
Alle Informationen	533/606 (88)	147/468 (31)	458/1152 (40)

Die beste Qualität der Informationen zu Studienmethodik zeigten die Studienberichte (vollständige Information zu 88% der notwendigen Angaben). Im Gegensatz dazu waren in etwa 31% der Studienregisterberichte und 40% der Zeitschriftenpublikationen die Angaben vollständig.

Vollständigkeit der Information zu patientenrelevanten Endpunkten

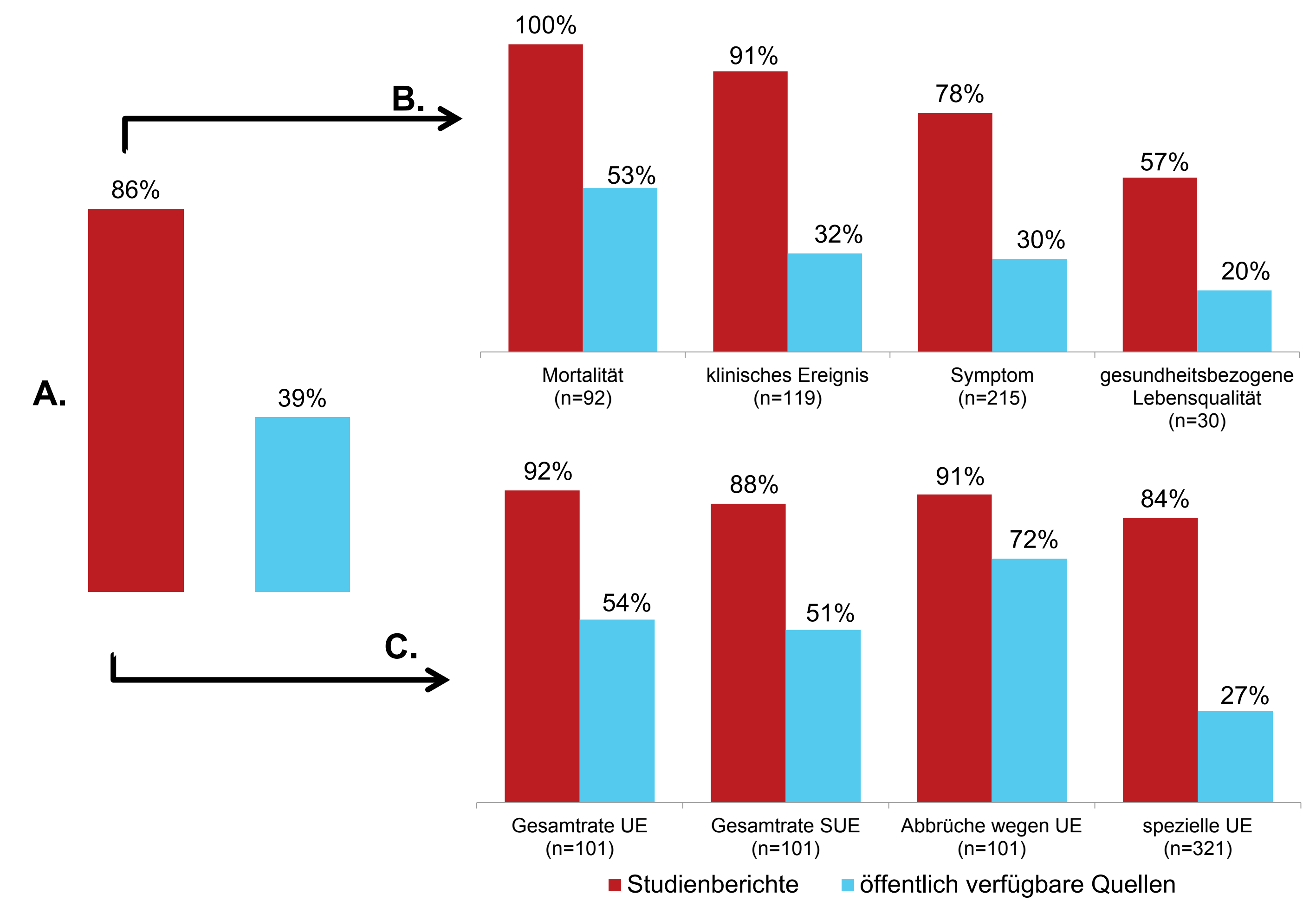


Abbildung 1: Vollständigkeit der Information zu patientenrelevanten Endpunkten (N = 101 Studien): alle Endpunkte (A); Nutzenendpunkte (B); Schadenendpunkte (C) in Studienberichten und öffentlich verfügbaren Quellen

Insgesamt 1080 patientenrelevante Nutzen- und Schadenendpunkte aus 101 Studien wurden untersucht. Es handelte es sich am häufigsten um spezielle unerwünschte Ereignisse (30%) und Symptome (20%), die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde dagegen in den Studien am wenigsten untersucht (3%). Ergebnisse zu 47% der patientenrelevanten Endpunkten wurden nur in den Studienberichten vollständig dargestellt. Ein Vergleich der Vollständigkeit der Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen Studienberichten und kombinierten öffentlichen Quellen für alle Endpunktkategorien.

Ergebnisse veröffentlichter und unveröffentlichter Studien im Vergleich



Abbildung 2: Ansprechen bezüglich der Symptomatik der Depression (HAMD): Reboxetin im Vergleich zu Placebo (A); im Vergleich zu SSRI (B); Ergebnisse des gesamten Studienpools sowie der veröffentlichten und unveröffentlichten Studien

Im Gegensatz zu den veröffentlichten Daten zu Reboxetin, die ein besseres Ansprechen im Vergleich zu Placebo und keinen Unterschied im Vergleich zu den Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) zeigen, ergibt die Analyse aller Studienergebnisse einschließlich der unveröffentlichten Daten, dass bei Behandlung mit Reboxetin kein besseres Ansprechen erreicht wird als unter Placebo. Im Vergleich zur Therapiealternative SSRI zeigt der gesamte Studienpool eine statistische signifikante Unterlegenheit von Reboxetin. Die Gesamtheit der Studiendaten zeigt damit im Gegensatz zu den veröffentlichten Ergebnissen keinen Nutzen von Reboxetin für die Patienten mit Depression.

Diskussion

Die Untersuchungen des Instituts zeigen, dass Studienberichte nach ICH E3 sehr viel umfangreichere Informationen zur Studienmethodik und zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte enthalten als bislang öffentlich verfügbare Quellen. Studienberichte stellen damit eine unverzichtbare Informationsquelle für die medizinischen Fachkreise und für die Ersteller systematischer Übersichten dar. Ein öffentlicher Zugang zu den Studienberichten ist notwendig, um mehr Transparenz in der klinischen Forschung zu ermöglichen und die Sicherheit der Entscheidungen im Gesundheitswesen zu erhöhen.

Literatur

- Wieseler B, Kerekas MF, Vervolgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 2012; 344: d8141.
- Wieseler B, Wolfram N, McGauran N, Kerekas MF, Vervolgyi V, Kohlepp P et al. Completeness of reporting of patient-relevant clinical trial outcomes: comparison of unpublished clinical study reports with publicly available data. *Plos Medicine* 2013; 10(10): e1001526.
- Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c4737.

Kontakt: natalia.wolfram@iqwig.de