

Workshop bei der GMDS in Mainz am 26.09.2011

„Methodische Aspekte bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln“

Organisation: D. Hauschke, C. Schmoor, G. Antes, R. Bender, F. Leverkus

Programm

11:15 – 12:45 Rolle des Publication Bias

Moderation: T. R. Weihrauch (Düsseldorf)

- 11:15 V. Stollorz (Freier Wissenschaftsjournalist, Köln):
Wirkungen und Nebenwirkungen nichtöffentlicher Studienergebnisse am
Beispiel Bevacizumab (Avastin)
- 11:35 P. Kleist (GlaxoSmithKline, Schweiz):
Registrierung klinischer Studien - die Perspektive der (Pharmazeutischen
Industrie in der) Schweiz
- 11:55 G. Antes (Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg)
Auf dem Weg zur Transparenz: Nationaler und internationaler Stand
- 12:15 Diskussion

13:30 – 15:00 Bedeutung von Subgruppen-Analysen

Moderation: C. Schmoor (Freiburg), D. Hauschke (Freiburg)

- 13:30 W. Lehmacher, M. Hellmich (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und
Epidemiologie, Köln):
Multiples Testen bei Subgruppenanalysen in klinischen Studien
- 13:50 R. Bender (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
Köln):
Beurteilung von Subgruppenanalysen im Rahmen systematischer Übersichten
- 14:10 A. Koch (Institut für Biometrie, Hannover):
Zur Bedeutung von Subgruppenanalysen in signifikanten und
nichtsignifikanten konfirmatorischen Studien
- 14:30 Diskussion

15:30 – 17:00 Aktuelle Entwicklungen in der Nutzenbewertung

Moderation: R. Bender (Köln), D. Hauschke (Freiburg)

- 15:30 R. Hess (Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin):
Nutzenbewertung aus Sicht des G-BA und Erwartungen an die Methodiker
- 16:00 S. Lange (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
Köln):
Einschätzung der Ergebnissicherheit von Studien bei der Nutzenbewertung
- 16:20 N. Banik (GlaxoSmithKline), M. Herbold (Aventis), J. Schiffner-Rohe (Pfizer),
Ch. Sieder (Novartis):
Erste Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung
- 16:40 Diskussion

Beschreibung des Workshops

Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, d.h. die Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, spielt eine zunehmend größere Rolle, insbesondere seit das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) zum 1. Januar 2011 in Kraft getreten ist. Das AMNOG soll laut Gesetzgeber die Ausgaben der Krankenkassen senken und nur noch Anreize für wirkliche Innovationen schaffen. So wird künftig beispielsweise die Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels gegenüber vorhandenen Therapien Grundlage für die Preisgestaltung sein. Für die Nutzenbewertung sind eine Reihe methodischer Aspekte relevant, von denen einige in diesem Workshop in drei Sitzungen diskutiert werden sollen. Die erste Sitzung wird sich mit der Rolle des Publication Bias beschäftigen, die zweite Sitzung wird die Bedeutung von Subgruppenanalysen diskutieren, und die dritte Sitzung wird aktuelle Entwicklungen in der Nutzenbewertung beleuchten.

Abstracts

Sitzung: Rolle des Publication Bias

Wirkungen und Nebenwirkungen nichtöffentlicher Studienergebnisse am Beispiel Bevacizumab (Avastin)

Volker Stollorz

Freier Wissenschaftsjournalist, Köln

In den vergangenen 25 Jahren hat sich ein langsamer Wandel im Umgang mit klinischen Studiendaten vollzogen: Transparenz ist in aller Munde. Bis heute aber bleibt die mangelnde öffentliche Verfügbarkeit von Daten über den Nutzen und die Risiken mancher Medizin ein erheblicher Anreiz, in den Grauzonen des Wissens Geschäfte zu machen. Insbesondere mit der Geburt der Biotechnologie wurden wissenschaftliche Ergebnisse aus klinischen Studien zum Wissens- und Wirtschaftsfaktor, die seither nicht nur über Wohl und Wehe von Patienten entscheiden, sondern auch über die Gewinnaussichten und das Überleben von Pharmafirmen. In diesem Bermudadreieck widerstreitender Interessen agieren Ärzte und Wissenschaftler als Drittmittelempfänger oft in einer heiklen Doppelrolle, in der transparente Regelungen für relevante Interessenkonflikte entscheidend sind. Es ist die erhebliche ökonomische Bedeutung nicht öffentlicher oder noch nicht veröffentlichter klinischer Daten, die Patienten, Ärzte und Pharmamärkte gleichermaßen verunsichert. Am konkreten Beispiel des monoklonalen Antikörpers Bevacizumab (Avastin) wird erläutert, wie nichtöffentliche Studiendaten massenmediale Debatten um den angeblichen Nutzen einer Krebsmedizin befeuerten. Fokussiert wird dabei auf den ungelösten Konflikten zwischen dem Informationsbedürfnis der Börsianer und dem der Mediziner bei der Behandlung ihrer Patienten. Vorerst bleibt abzuwarten, ob die vielen neuen Transparenzregeln und Studienregister diesen zentralen Konflikt entschärfen helfen.

Registrierung klinischer Studien - die Perspektive der (Pharmazeutischen Industrie in der) Schweiz

Peter Kleist

GlaxoSmithKline AG, Schweiz

Dass klinische Studien in einem öffentlich zugänglichen Register zu erfassen sind, ist unstrittig. Auch die forschende pharmazeutische Industrie tritt für Transparenz in der Forschung ein, um die in der Vergangenheit partiell verlorene Glaubwürdigkeit zurückzugewinnen. Dabei geht es nicht allein um die kommerziell betriebene Forschung, sondern auch um Wahrnehmung von gesellschaftlicher Verantwortung und Leistung eines Beitrags zur Erhaltung der Vertrauenswürdigkeit des gesamten Wissenschaftssystems.

Über das „Wie“ der Studienregistrierung wird jedoch kontrovers debattiert. Uneinigkeit besteht beispielsweise über die Notwendigkeit von nationalen Studienregistern. Stellen solche nur nationale Inzellösungen mit einem unzureichenden Ausschnitt zumeist global betriebener Forschung dar oder sind sie unverzichtbar, um Ärzten und Patienten auf einfache Weise eine Übersicht über landesweit laufende Studien zu ermöglichen?

Während die Pflicht zur Studienregistrierung in ethischen Richtlinien und Kodizes (soft law) inzwischen verankert ist, fehlen in den meisten Ländern rechtsverbindliche Regelungen. Auch das Schweizer Recht schreibt zurzeit die Registrierung von klinischen Studien nicht vor. Mit dem neuen Schweizer Bundesgesetz über Humanforschung, das sich zur Zeit in parlamentarischer Beratung befindet und voraussichtlich 2013 in Kraft tritt, werden jedoch die gesetzlichen Voraussetzungen für ein zentrales, öffentliches Studienregister geschaffen. Grundsätzlich sollen in diesem Register alle bewilligten Forschungsprojekte erfasst werden. Zwar ist die Frage nach der zukünftigen Gestaltung des Studienregisters noch nicht definitiv geklärt, zumal der Gesetzesentwurf ausreichenden Spielraum für unterschiedliche Varianten

bietet. Breite Unterstützung – auch durch die forschende Industrie - genießt der gegenwärtig favorisierte Vorschlag: die Einrichtung eines Schweizer Studienregister-Portals mit Anbindung an ein oder mehrere bestehende, noch zu definierende internationale Register.

Auf dem Weg zur Transparenz: Nationaler und internationaler Stand

Gerd Antes

Deutsches Cochrane Zentrum, Freiburg

Für die unverzerrte Nutzenbewertung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren ist die uneingeschränkte Publikation der dafür relevanten Studien essentielle Voraussetzung. Während die vollständige Veröffentlichung von Forschungsarbeiten ein Grundprinzip des Wissenschaftsbetriebs ist, hat diese Forderung in der Medizin besondere Bedeutung, da jede Verletzung Krankheit oder auch Tod bedeuten kann.

Umso erstaunlicher ist es, in welchem erheblichem Ausmaß Forschungsergebnisse in der Medizin gar nicht oder in systematisch verzerrter Form publiziert werden. Die vollständige Unterlassung der Publikation ganzer Studien wird als klassischer, seit Jahrzehnten bekannter, Publikationsbias inzwischen auch außerhalb des Wissenschaftsbetriebs wahrgenommen. Zumindest genauso schädlich ist jedoch das selektive Berichten von Studienergebnissen, das bei oberflächlicher Betrachtung nicht unter den Publikationsbias fällt. In den letzten Jahren wurde deswegen ein einheitlicher Rahmen entwickelt, in dem der Publikationsbias sowohl das selektive Berichten ganzer Studien einerseits als auch das selektive Berichten bestimmter Ergebnisse innerhalb von Studien andererseits umfasst.

Um diesen Missstand zu reduzieren, wurden und werden seit ca. zwei Jahrzehnten auf verschiedenen Ebenen Versuche unternommen, die Veröffentlichung von Studien zur Pflicht zu machen und die Erfüllung dieser Pflicht zu erzwingen. Entsprechende Forderungen erstrecken sich über verschiedene Dimensionen: Von der Ethik (Deklaration von Helsinki) über die Wissenschaft (Publication Guidelines; Forderungen des International Committee of Medical Journal Editors) bis hin zur Gesetzgebung (US-Gesetz zur Studien- und Ergebnisregistrierung) gibt es eine Fülle von Maßnahmen. Sie waren allerdings – zurückhaltend formuliert – kaum erfolgreich, haben dafür jedoch eine Komplexität erzeugt, die es selbst Insidern schwer macht, den Überblick zu behalten und den Status quo eindeutig und richtig zu beschreiben.

Besonders erschwert wird die Orientierung durch die fehlende Harmonisierung bzw. durch die widersprüchlichen Sichtweisen zwischen Ethik, Wissenschaft, regulatorischer Praxis, Politik und Gesetzgebung. Die Widersprüche werden durch die Unterschiede in US-amerikanischer, europäischer sowie nationaler Gesetzgebung demonstriert. Dabei werden die methodischen Arbeiten über die schädlichen Auswirkungen mangelnder Transparenz, die gerade auch in jüngster Zeit eindringlich bestätigt wurden, größtenteils ignoriert.

Sitzung: Bedeutung von Subgruppen-Analysen

Multiples Testen bei Subgruppenanalysen in klinischen Studien

Walter Lehmacher, Martin Hellmich

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE), Köln

Subgruppenanalysen werden häufig in klinischen Studien angewandt, um Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die (i) von der Behandlung profitieren oder nicht, oder die (ii) besser oder schlechter profitieren. Oft werden Subgruppenanalysen nur deskriptiv bzw. explorativ durchgeführt und dann auch entsprechend zurückhaltend interpretiert. Es ist Konsens, dass nur präspezifizierte Subgruppenanalysen inferenzstatistisch bzw. konfirmatorisch interpretiert werden dürfen [1]. Tatsächlich werden nur selten konfirmatorische Subgruppenanalysen durchgeführt, und es scheint oft unklar, welche (multiplen) Fehlerwahrscheinlichkeiten dabei kontrolliert werden. Deshalb sollen in diesem Beitrag Prozeduren zusammengestellt und diskutiert werden, die das multiple Signifikanzniveau einhalten. Im Sinne der individualisierten (stratifizierten) Medizin kommt Subgruppenanalysen z. B. bezüglich der Charakterisierung von Biomarkern eine immer stärkere Bedeutung zu [2].

Literatur:

- [1] Rothwell PM. Subgroup Analysis in Randomised Controlled Trials: Importance, Indications, and Interpretation. *Lancet* 2005; 365: 176-86
- [2] Song Y, Chi GYH. A Method for Testing a Prespecified Subgroup in Clinical Trials. *Statist Med.* 2007; 26: 3535-49

Beurteilung von Subgruppenanalysen im Rahmen systematischer Übersichten

Ralf Bender

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Die Interpretation von Subgruppenanalysen in der klinischen Forschung ist generell schwierig und kontrovers. Die Einschätzung der Relevanz von Interaktionstests und der Ergebnisse innerhalb der Subgruppen kann darüber hinaus noch abhängig sein vom Beurteilungskontext. Für Entscheidungen im Rahmen von Erstattungsfragen spielt insbesondere die Beurteilung der Überlegenheit der betrachteten Intervention im Vergleich zur Standardintervention in wichtigen Patientenuntergruppen auf der Basis systematischer Übersichten eine große Rolle. Am Beispiel der CAPRIE-Studie werden wichtige Aspekte für die Beurteilung von Subgruppenergebnissen im Rahmen systematischer Übersichten aus der Erstattungsperspektive erläutert und diskutiert.

Zur Bedeutung von Subgruppenanalysen in signifikanten und nichtsignifikanten konfirmatorischen Studien

Armin Koch

Institut für Biometrie, Hannover

In "signifikanten" konfirmatorischen klinischen Studien ist es manchmal erforderlich, basierend auf den Ergebnissen in einer Untergruppe die Empfehlung für die Anwendung der Therapie einzuschränken und folglich kommt der Bewertung der Ergebnisse in Subgruppen einer klinischen Studie eine große Bedeutung zu. Ebenso mag es in seltenen Fällen möglich sein, auf Wirksamkeit einer Therapie in einer Untergruppe zu schließen, obwohl das Globalergebnis der Studie nicht signifikant gewesen ist. Kriterien werden benannt, unter denen dies möglich sein könnte, obwohl der Fehler der Entscheidung im strengen Sinne nicht mehr kontrolliert ist.

Sitzung: Aktuelle Entwicklungen in der Nutzenbewertung

Nutzenbewertung aus Sicht des G-BA und Erwartungen an die Methodiker

Rainer Hess

Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin

In einem solidarisch finanzierten Krankenversicherungssystem besteht nicht nur ein Anspruch des versicherten Patienten auf Erhalt der medizinisch notwendigen Krankenbehandlung, sondern auch ein Anspruch der Versichertengemeinschaft, nicht mit Ausgaben belastet zu werden, die für die Behandlung der versicherten Patienten medizinisch nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind. Es ist Aufgabe des G-BA, diese Ausgewogenheit zwischen berechtigten Leistungsansprüchen und der Abwehr ungerechtfertigter Ausgabenbelastungen durch Bewertungsentscheidungen insbesondere zu neuen Methoden, Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln und durch Maßnahmen der Qualitätssicherung soweit wie möglich herzustellen. Dabei basieren die Bewertungsentscheidungen des G-BA nicht auf der Höhe der Kosten einer Methode etc. (QALY), sondern auf deren medizinischem Nutzen beziehungsweise, bei verfügbaren Alternativen, auf deren medizinischem Zusatznutzen gemessen an patientenrelevanten Endpunkten, wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Die Methodik der Bewertung basiert dabei gesetzlich auf der wissenschaftlich anerkannten Methode der "evidenzbasierten Medizin" (ebm) oder des "health technology assessments" (HTA); zuständig für die Bewertung ist primär das vom G-BA auf gesetzlicher Grundlage als unabhängiges wissenschaftliches Institut gegründete IQWiG. Die Erwartungen an die Methodiker ergeben sich deswegen aus der als internationaler Standard anerkannten Methode von ebm/HTA und deren konsequenten, insbesondere von Interessenkonflikten freien und unabhängigen Anwendung. Deswegen müssen alle möglichen Interessenkonflikte offen gelegt werden, um die Unabhängigkeit des abgegebenen fachlichen Votums bewerten zu können.

Einschätzung der Ergebnissicherheit von Studien bei der Nutzenbewertung

Stefan Lange

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

Durch das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) und insbesondere durch die Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV) sind Anforderungen und Ansprüche an die Nutzenbewertung formuliert worden, die jeweils eine besondere methodische Herausforderung bedeuten. So ist beispielsweise laut AM-NutzenV zu bewerten, „... mit welcher Wahrscheinlichkeit ... ein Zusatznutzen vorliegt“. Der Wahrscheinlichkeitsbegriff lässt sich in diesem Zusammenhang am ehesten durch das Konzept der Ergebnissicherheit operationalisieren, wofür das IQWiG in der Vergangenheit drei Kategorien vorgesehen hatte: Bei hoher Ergebnissicherheit wird ein Bewertungsergebnis als „Beleg (für etwas)“ bezeichnet, bei niedriger(er) Ergebnissicherheit als „Hinweis (auf etwas)“, bei (absolut) unzureichender Ergebnissicherheit wird das Fehlen eines Beleges bzw. Hinweises konstatiert. In seinem Entwurf für die Methoden-Version 4.0 wurde nun die zusätzliche Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeführt, die in ihrer (Ergebnis-)Sicherheit schwächer als ein Hinweis ist. Diese Erweiterung erschien insbesondere deshalb geboten, weil sich die Bewertung im Rahmen der (frühen) Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 1 SGB V im Wesentlichen auf die Zulassungsstudien und damit zumindest zum Teil auf Ergebnisse zu Surrogaten und nicht zu patientenrelevanten Endpunkten stützen muss. Darüber hinaus kann es gemäß AM-NutzenV aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien erforderlich sein, die Bewertung auf Basis indirekter Vergleiche durchzuführen. Beide Aspekte können die Ergebnissicherheit (weiter) beeinträchtigen, so dass die bisherige 3-stufige Kategorisierung für spezifische Konstellationen nicht mehr ausreichend trennscharf

erschien. Im Vortrag werden Ansätze zur Einschätzung der Ergebnissicherheit im Zuge dieser zunehmenden Komplexität vorgestellt und diskutiert.

Erste Erfahrungen mit der frühen Nutzenbewertung

Norbert Banik, Marlies Herbold, Julia Schiffner-Rohe, Christian Sieder
GlaxoSmithKline, Aventis, Pfizer, Novartis

Das AMNOG regelt, dass Pharmazeutische Unternehmen zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von Arzneimitteln ab 1. Januar 2011 beim G-BA ein Dossier zur Frühbewertung des Nutzens und Zusatznutzens vorlegen. Bewertungen von Arzneimitteln, die sich bereits auf dem Markt befinden, können nach dieser Methodik ebenfalls auf Initiative des GBA vorgenommen werden.

Erste Erfahrungen mit der Erstellung dieser Dossiers sollen aus Sicht der Industrie beschrieben werden. Diese betreffen unter anderem Schwierigkeiten durch den frühen Zeitpunkt der Bewertung, Erfahrungen mit den Beratungen durch den G-BA, Umgang mit einer Evidenzlage, die bisher und noch für einen Zeitraum von mindestens bis zu 2 oder 3 Jahren noch aus der Zeiten vor dem AMNOG geplant und generiert wurde. Auf praktische Hinweise zu Arbeitsaufwand und Zeitdauer zur Dossiererstellung wird eingegangen. Als größte Probleme haben sich bisher die Wahl und der Umgang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der damit verbundene Beleg des Zusatznutzens herausgestellt. Weitere Schwierigkeiten liegen in der (bisher noch unbekannt) Bewertung vorgenommener indirekter Vergleiche, der Einschätzung von zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten bezüglich der Patientenrelevanz und die summarische Wahl der Zusatznutzenkategorie. Es zeigt sich bereits jetzt, dass die Umsetzung des AMNOG absehbar nur bei einem beiderseitigen Dialog- und Lernprozess – seitens der Industrie, des GBA und anderer Beteiligter – im Interesse der Patientenversorgung gelingen kann.