



Quantitative und qualitative Methoden in der Arzneimittelbewertung

Jürgen Windeler





Quantitative und qualitative Methoden in der (Arzneimittel) Nutzenbewertung

- auch in der Versorgungsforschung



Jürgen Windeler



„Arzneimittelbewertung“

möglichst **fehlerarme** Aussagen
über den **Nutzen** von Arzneimitteln

Nutzen = Effekte mit Patientenrelevanz
Effekte = Vergleich

Basis: vergleichende empirische Studien

Bereiche der Bewertung

Verzerrungspotenzial (möglichst **fehlerarme** Aussagen)

Relevanz (Effekte mit Patientenrelevanz)

Übertragbarkeit

Verzerrungspotenzial

Vorrangig qualitative Bewertung,

teilweise semi-quantitative Kriterien (GRADE)

Empirisch gestützt, insofern teilweise quantitativ

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung ^a		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Chichester	ja	ja	nein	nein	ja	ja ^b	niedrig
MASS	ja	unklar ^c	nein	nein	ja	ja ^d	niedrig
Viborg	ja	unklar ^c	nein	nein	ja	ja ^e	niedrig
Western Australia	ja	unklar ^c	nein	nein	nein ^f	nein ^g	hoch

A-3.2.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den elektiven Eingriffen

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: elektive Eingriffe

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Chichester	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^a	hoch
MASS	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^a	hoch
Viborg	niedrig	unklar	ja	ja	nein ^a	hoch
Western Australia	hoch	unklar	ja	ja	nein ^a	hoch ^b

a: Es finden sich keine Informationen, ob der behandelnde Arzt verblindet war. Dieses birgt eine besondere Verzerrungsmöglichkeit für diesen Endpunkt.

b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Relevanz / Ausmaß

1. Auswahl der Endpunkte

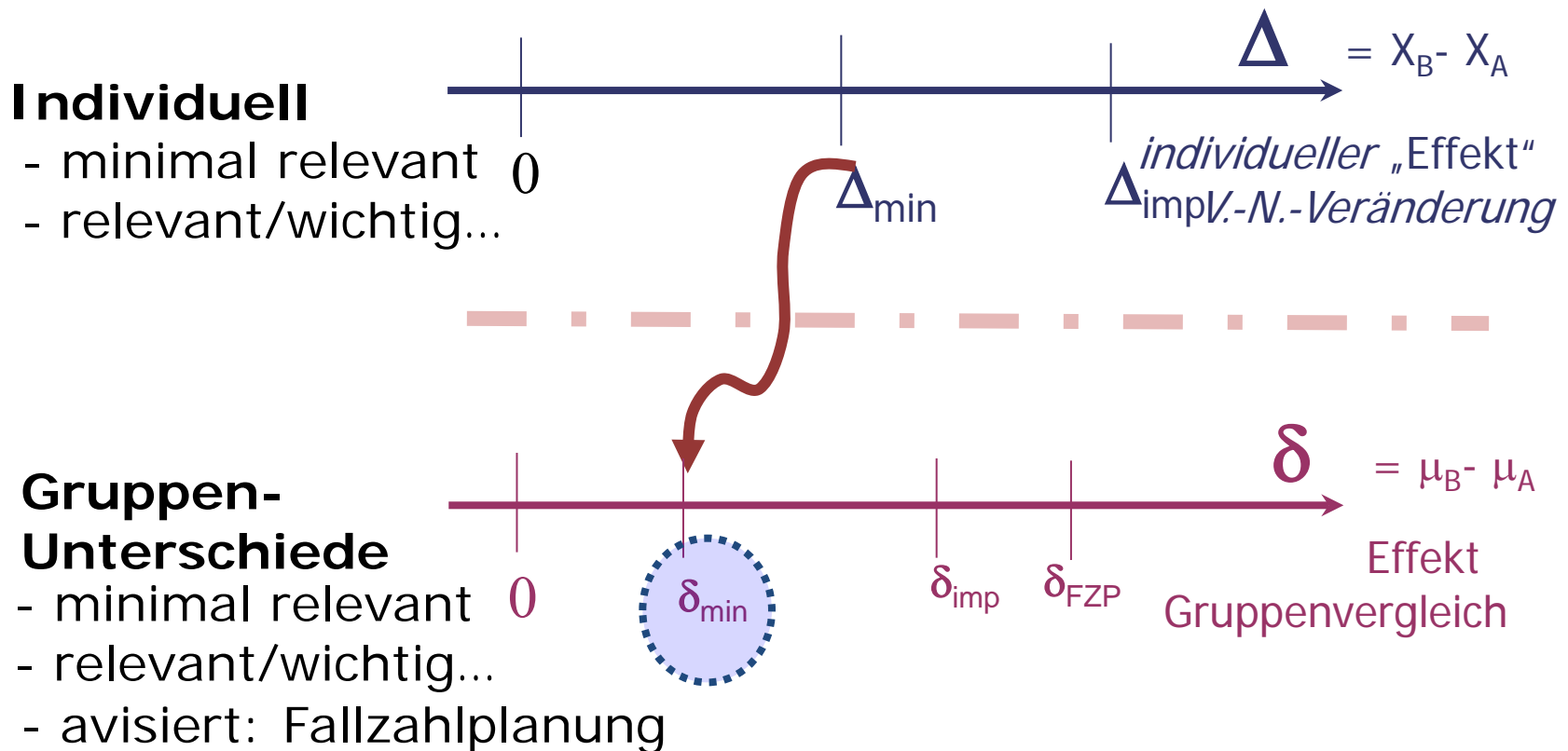
2. Ausmaß des Effektes

Grundsätzlich quantitativ möglich, MID

Semi-quantitativ, AMNOG

Deltas bei der „Effektbewertung“

Idee: verschiedene „Relevanz-Deltas“ (Victor 1987)



Ausmaß des Zusatznutzens – AM-NutzenV mit Ergänzung

		Zielgrößenkategorie			
		Überlebenszeit (Mortalität)	Symptome (Morbidität)	Lebensqualität	Nebenwirkungen
Zusatznutzen	Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer	Langfristige Freiheit von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Erhebliche Verbesserung der Lebensqualität	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen
	Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer	Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität	Relevante Vermeidung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen Bedeutsame Vermeidung anderer (nicht schwerwiegender bzw. schwerer) Nebenwirkungen
	Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Jegliche Verlängerung der Überlebensdauer	Jegliche Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Verringerung von nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Relevante Verbesserung der Lebensqualität	Jegliche Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen Relevante Vermeidung von (anderen, nicht schwerwiegenden bzw. schweren) Nebenwirkungen

Ausmaß des Zusatznutzens – quantitative Operatinalisierung

		Zielgrößenkategorie			
		Überlebenszeit (Mortalität)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen	Lebensqualität	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zusatznutzen	Erheblich nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer KI_S: 0,85 (RR ₁ = 0,50)	Langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung KI_S: 0,75 (RR ₁ = 0,17) und Risiko ≥ 5%²	<i>Erhebliche Verbesserung¹</i> KI_S: 0,75 (RR ₁ = 0,17) und Risiko ≥ 5%²	Nicht besetzt
	Beträchtlich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer KI_S: 0,95 (RR ₁ = 0,83)	Abschwächung bzw. relevante Vermeidung KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67)	<i>Bedeutsame Verbesserung¹</i> KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67)	Bedeutsame Vermeidung KI_S: 0,80 (RR ₁ = 0,33)
	Gering gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer</i> KI_S: 1,00	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung</i> KI_S: 1,00	<i>Relevante Verbesserung¹</i> KI_S: 1,00	Relevante Vermeidung KI_S: 0,90 (RR ₁ = 0,67)

Übertragbarkeit / externe Validität („Alltag“)

Qualitative Bewertung

Quantitative Grundlage fehlt weitgehend

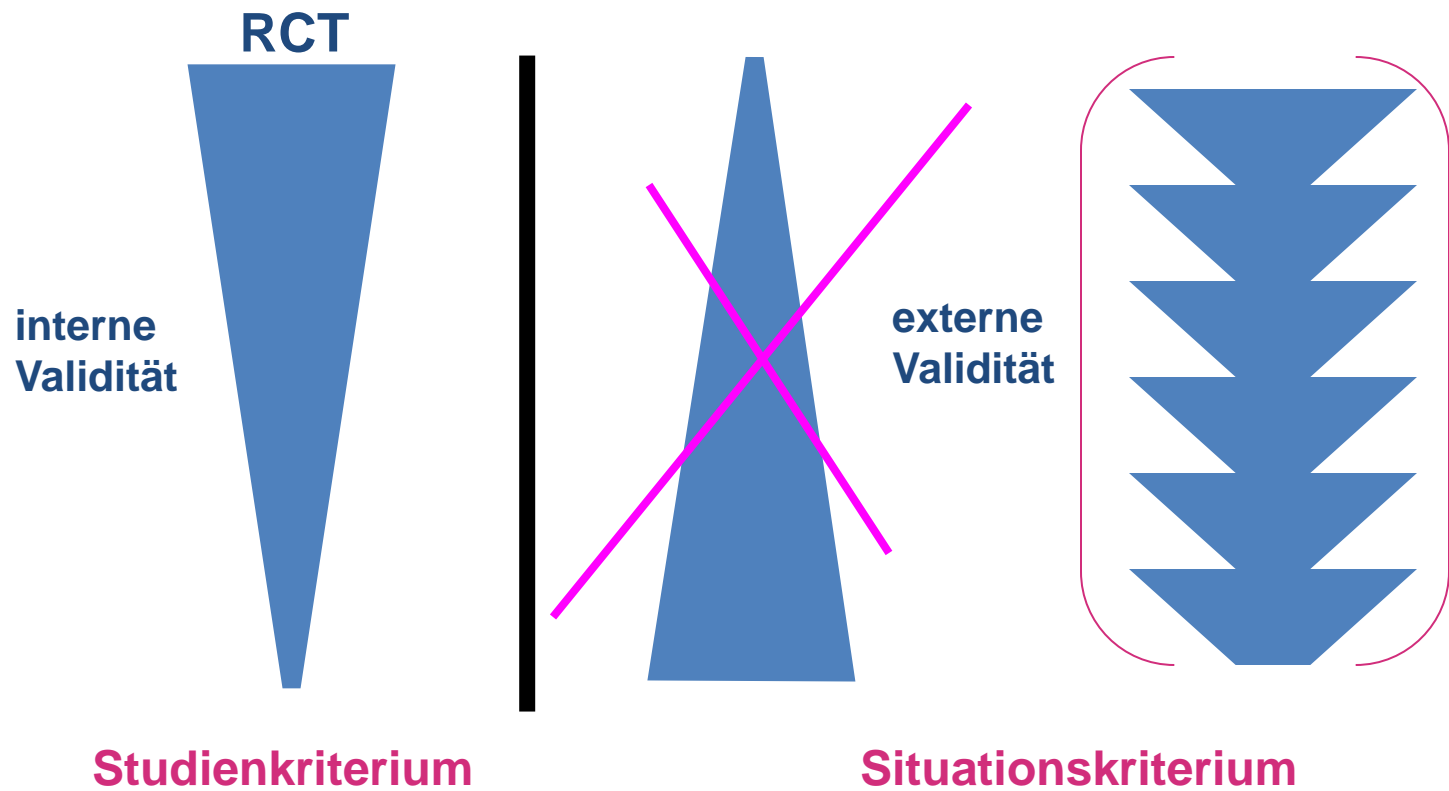
Übertragbarkeit / externe Validität („Alltag“)

lohnt sich nur, auf der Basis methodisch sorgfältiger
(intern valider) Studien zu diskutieren

ist die Frage nach einer „Effektmodifikation“:

**Also nicht: Sind die Patienten anders,
sondern: ist der Interventions**Effekt** in einer anderen
Population / Situation anders
bzgl. Nutzen und / oder Schaden**

Evidenzhierarchie



Übertragbarkeit / externe Validität („Alltag“)

Qualitative Bewertung

Quantitative Grundlage fehlt weitgehend

Proklamiert, aber nicht praktisch umgesetzt

Wie groß ist die Relevanz wirklich ?

Leukotriene Antagonists as First-Line or Add-on Asthma-Controller Therapy

BACKGROUND

Most randomized trials of treatment for asthma study highly selected patients under idealized conditions.

METHODS

We conducted two parallel, multicenter, pragmatic trials to evaluate the real-world effectiveness of a leukotriene-receptor antagonist (LTRA) as compared with either an inhaled glucocorticoid for first-line asthma-controller therapy or a long-acting beta₂-

„Efficacy“: beide Therapien ungefähr gleich

„Effectiveness“: beide Therapien ungefähr gleich

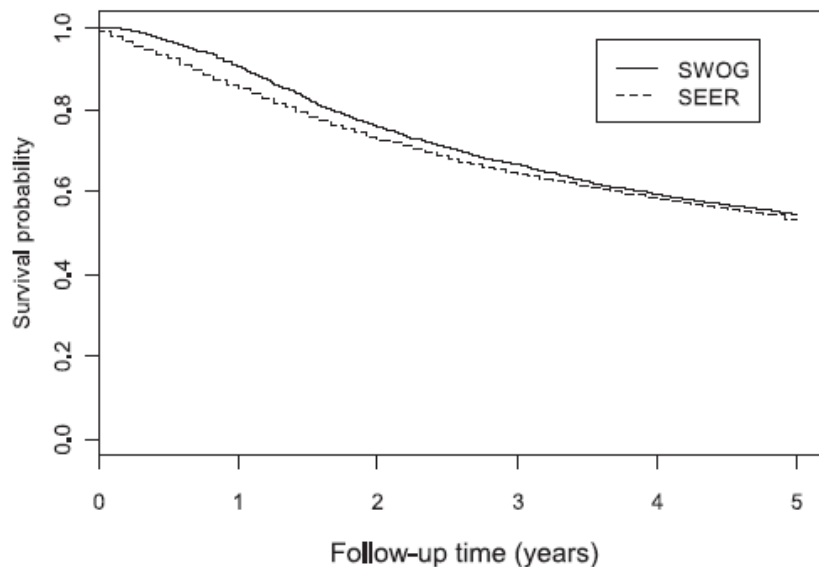
“ ... it is important to recognize that features of these pragmatic trials could produce a bias toward equivalence. Nonetheless, our findings suggest that caution should be applied in extrapolating results from randomized clinical trials to the broad population of patients with asthma who are treated in community settings.”

Price D et al. NEJM 364, 2011, 1695-1707

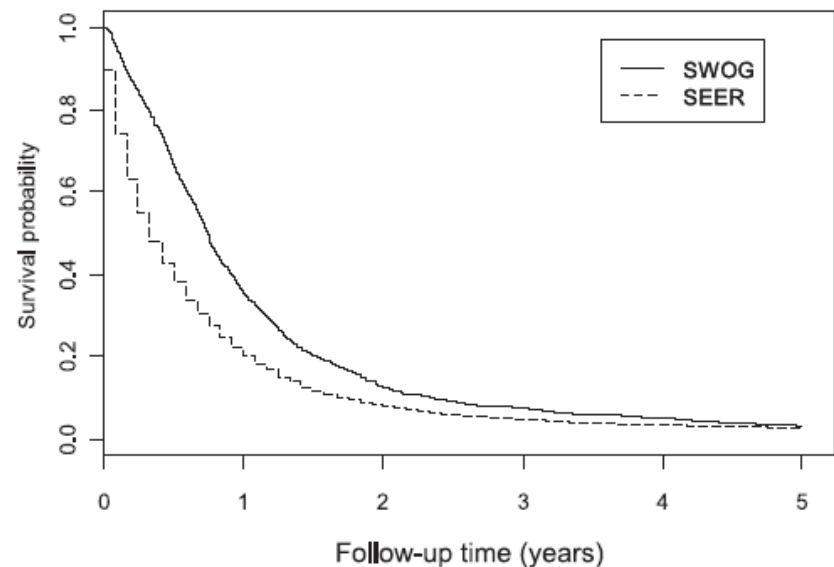
Comparison of Survival Outcomes Among Cancer Patients Treated In and Out of Clinical Trials

Joseph M. Unger, William E. Barlow, Diane P. Martin, Scott D. Ramsey, Michael LeBlanc, Ruth Etzioni, Dawn L. Hershman

Overall survival, good prognosis



Overall survival, poor prognosis



Unger JM et al. JNCI 106, 2014, dju002

Effektmodifikation

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC

	Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD_a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit_b	Ableitung des Ausmaßes_c
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 18,4 vs. 13,6 Monate HR: 0,63 [0,53; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich _d
viszerale Metastasierung		
ja	Median: 13,4 vs. 9,5 Monate HR: 0,78 [0,56; 1,09] p = 0,148	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	Median: n. e. vs. 14,2 Monate HR: 0,57 [0,46; 0,70] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Effektmodifikation

Tabelle 11: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel vs. Placebo / Trastuzumab / Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pertuzumab / Trastuzumab / Docetaxel		Placebo / Trastuzumab / Docetaxel		Pert / Trast / Doce vs. Pla / Trast / Doce
CLEOPATRA					
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Gesamtpopulation</i>	402	<i>n. e. [42; n. e.]^a</i>	406	37,6 [34; n. e.]	0,66 [0,52; 0,84] ^b < 0,001
Subgruppen nach Art der Erkrankung					
viszerale Metastasierung	314	k. A. ^c	316	k. A. ^c	0,57 [0,44; 0,74] k. A.
nicht viszerale	88	k. A. ^d	90	k. A. ^d	1,42 [0,71; 2,84] k. A.
Interaktion: p = 0,014					

Solche Erkenntnisse bleiben fast immer ohne Konsequenzen

Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of ‘new-generation’ drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)

European Heart Journal (2012) 33, 606–613

Conclusion

Percutaneous coronary intervention with n-DES is associated with a 38% lower risk of clinically meaningful restenosis, a 43% lower risk of definite ST, and a 23% lower risk of death compared with o-DES in this observational study from a large real-world population.

There are intrinsic limitations to registry data such as differences in baseline characteristics and/or selection bias that might not have been recorded as well as time-dependent changes of outcome.

Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of ‘new-generation’ drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)

European Heart Journal (2012) 33, 606–613

Conclusion

Percutaneous coronary intervention with n-DES is associated with a 38% lower risk of clinically meaningful restenosis, a 43% lower risk of definite ST, and a 23% lower risk of death compared with o-DES in this observational study from a large real-world population.

Conclusions

This study shows that patients treated with PCI with n-DES have a lower risk of restenosis, ST, and death at 2 years compared with o-DES in a large real-world population. A significantly lower mortality was observed in both the DES groups compared with BMS in this study.

Large-scale randomized studies are needed to confirm these findings that can be useful for the management of patients with a high-risk profile for ST and restenosis.

VERSORGUNGS monitor FORSCHUNG

FACHZEITSCHRIFT ZU REALITÄT, QUALITÄT UND INNOVATION DER GESUNDHEITSVERSORGUNG

Zur aktuellen Diskussion:

RCTs: ein wichtiges Instrument der Versorgungsforschung

Der Titel des redaktionellen Artikels „Versorgungsforschung versus RCTs“ in Monitor Versorgungsforschung 1/2009, S. 16 – 17, vergleicht nicht nur Äpfel mit Birnen, sondern ist auch inhaltlich irreführend. Richtig hätte es heißen müssen: RCTs für Versorgungsforschung! Es gibt hier keine sinnvolle Frage „Welche Evidenzklasse ist wann die richtige?“, sondern man hätte betonen müssen: die höchstmögliche Evidenzklasse ist die beste! – selbstverständlich auch für die Versorgungsforschung.

Schrappe M, Abholz H, Bartholomeyczik S, Glaeske G, Gottwik M, Klinkhammer-Schalke M,
Neugebauer E, Ohmann C, Pfaff H

VERSORGUNGS monitor FORSCHUNG

FACHZEITSCHRIFT ZU REALITÄT, QUALITÄT UND INNOVATION DER GESUNDHEITSVERSORGUNG

“Und gerade deswegen ist das Memorandum III zur Methodendiskussion in der Versorgungsforschung von größter Wichtigkeit. ... **Zu groß war die Gefahr, dass die Versorgungsforschung als Bypass missbraucht werden könnte**, um die evidenzbasierte Medizin und die EBM-gestützte Beschreibung des Nutzens von Behandlungsmethoden zu umgehen: Marketing und Finanzierung von Selbsthilfegruppen statt randomisierte Studien.“

Schrappe M, Abholz H, Bartholomeyczik S, Glaeske G, Gottwik M, Klinkhammer-Schalke M, Neugebauer E, Ohmann C, Pfaff H

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Telefon +49 (0)221 - 3 56 85-0
Telefax +49 (0)221 - 3 56 85-1

info@iqwig.de

www.iqwig.de und
www.gesundheitsinformation.de

Twitter: @iqwig und @iqwig_gi



Gemeinsam informiert entscheiden

17. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.



<http://www.ebm-kongress.de/>



**UNIKLINIK
KÖLN**

Institut für
Gesundheitsökonomie und
Klinische Epidemiologie

© J. Windeler 2015



Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen