

Ist die Clopidogrel-Entscheidung des IQWiG erkenntnistheoretisch begründet?



Hannover Medical School

Arzneimittelzulassung in der Kritik

Lange Zeit hat die Zulassung den Arzneimittelmarkt kontrolliert

... und ist damit in der Kritik gestanden:

- 1995: The Republican speaker of the House of Representatives, Newt Gingrich referred to the FDA as "job killers: its excessive reviews, he claimed, delayed the launch of new drugs and thereby forestalled growth for the pharmaceutical industry.
- Kleinke, J.D. (1998): Is the FDA approving drugs too fast? Probably not-but drug recalls have sparked debate. *BMJ* (317), 899.
- Singh, D. (2003): Medicines Control Agency slated by Commons committee: "... ...", (*BMJ* (327), 10)



Das IQWiG in der Kritik

"... Im Kern stellt der Bericht fest, dass keine der Substanzen den anderen überlegen ist, in der Bewertung des staatlichen Instituts werden die Diuretika aber als Arzneimittel der ersten Wahl in der Hochdruck-Behandlung empfohlen... Die einseitige Empfehlung für die entwässernden Medikamente sei problematisch, so der Hamburger Pharmakologe..."
(Experten-Kritik am IQWiG-Bericht: Schlechtere Versorgung von Hochdruck-Patienten? DGK e.V.)



"Leider hat der IQWiG-Methodenentwurf inhaltlich und formale grobe Mängel. Diese Fehler der Methodik der Kosten-Nutzen- Bewertung werden letztlich zu inkorrekten Rationierungsentscheidungen und der Verschwendung volkswirtschaftlicher Ressourcen führen. ..."
(vfa-Stellungnahme zum Kosten-Nutzen-Papier)

VfA


Verband Forschender
Arzneimittelhersteller e.V.

BPI

Kritik am [IQWiG](#)-Urteil zu Pirfenidon:
Pirfenidon, ein Mittel für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, ist das erste nach AMNOG beurteilte Orphan Drug. "Kein Zusatznutzen belegt" war dabei das Urteil des [IQWiG](#).
Der BPI kritisiert diese Bewertung.

Zulassung und Erstattung im Widerspruch?

Diskussion hält Einzug in die wissenschaftliche Literatur:


ELSEVIER

Journal of Clinical Epidemiology 63 (2010) 1298–1304

Journal of Clinical Epidemiology

DEBATE

Inconsistent trial assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence and IQWiG: standards for the performance and interpretation of subgroup analyses are needed

J. Hasford^{a,*}, P. Bramlage^b, G. Koch^c, W. Lehmacher^d, K. Einhäupl^e, P.M. Rothwell^f

^aInstitut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München, Marchioninistr 15, 81377, München, Germany

^bInstitute for Cardiovascular Pharmacology and Epidemiology, 15831, Mahlow, Germany

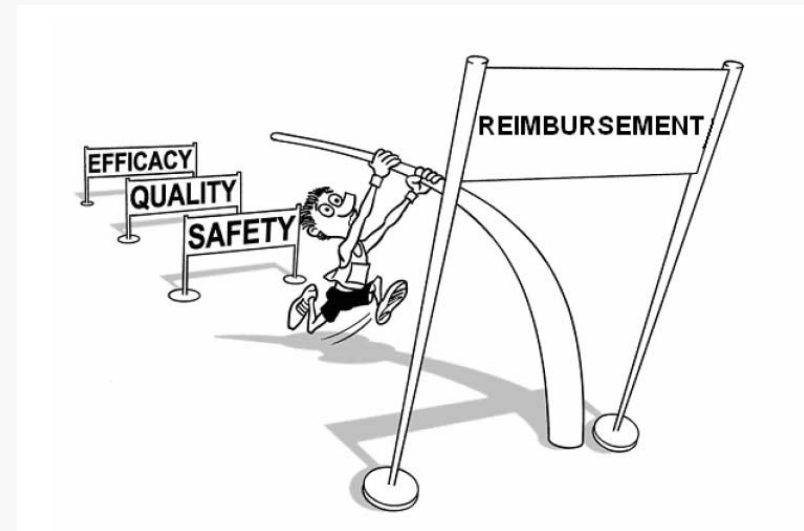
^cDepartment of Biostatistics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599, USA

^dInstitute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne, 50937 Köln, Germany

^eDepartment of Neurology, Medical School, Charité, 10117 Berlin, Germany

^fDepartment of Clinical Neurology, Stroke Prevention Research Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK

Accepted 12 October 2009



Erstattungsfähigkeit als "vierte Hürde" nach der Zulassung

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,

[...]

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

SGB V, § 139a (IQWIG-Paragraph):

Gesetzlicher Auftrag:

(3) Das Institut wird zu Fragen von grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen insbesondere auf folgenden Gebieten tätig:

1., 2., 3., 4.,
5. Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln,
6. ...



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 (ii):

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

Schaden:

kausal begründete negative Effekte ... auf patientenrelevante Endpunkte

CAPRIE

Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

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:

| population | Clopidogrel | ASS | Estimate (RD) | 95%CI | P-value* |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------|------------------|----------|
| Full | 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!

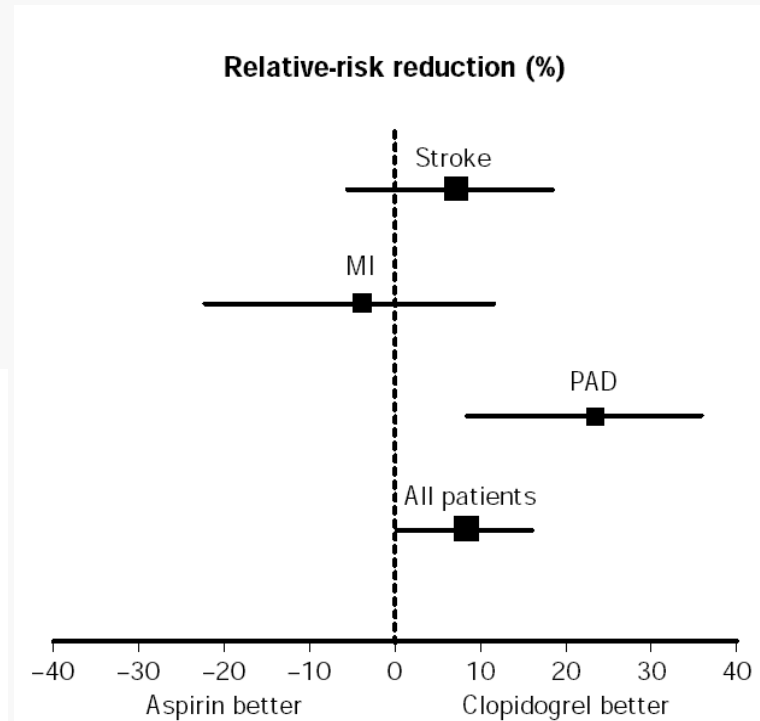


Figure 4: Relative-risk reduction and 95% CI by disease subgroup

MI=myocardial infarction; PAD=peripheral arterial disease.

CAPRIE

Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

Verkürzte IQWiG-Sicht:

Zusatznutzen besteht nur in der Untergruppe der Patienten mit PAOD

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:

| population | Clopidogrel | ASS | Estimate (RD) | 95%CI | P-value* |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------|------------------|----------|
| Full | 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!

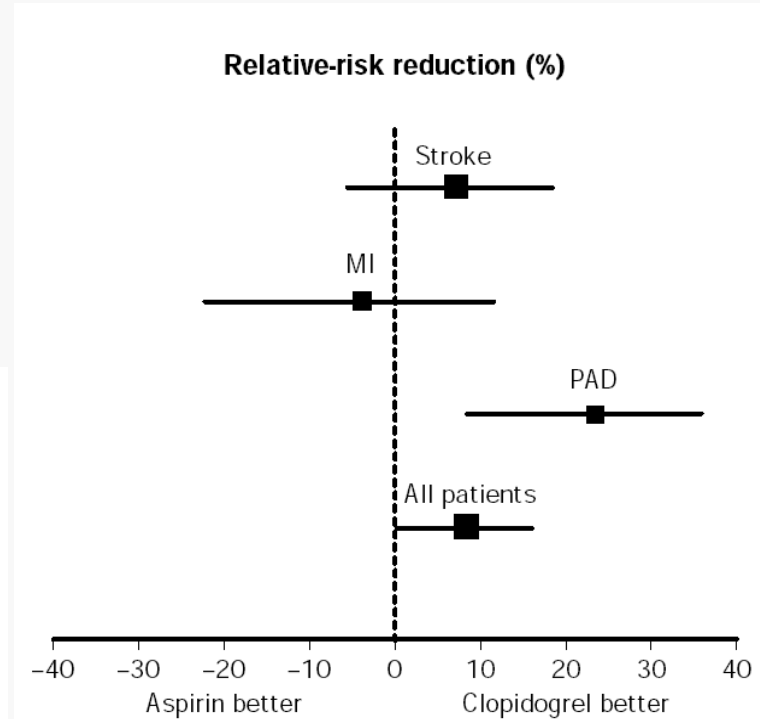


Figure 4: **Relative-risk reduction and 95% CI by disease subgroup**

MI=myocardial infarction; PAD=peripheral arterial disease.

CAPRIE

Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

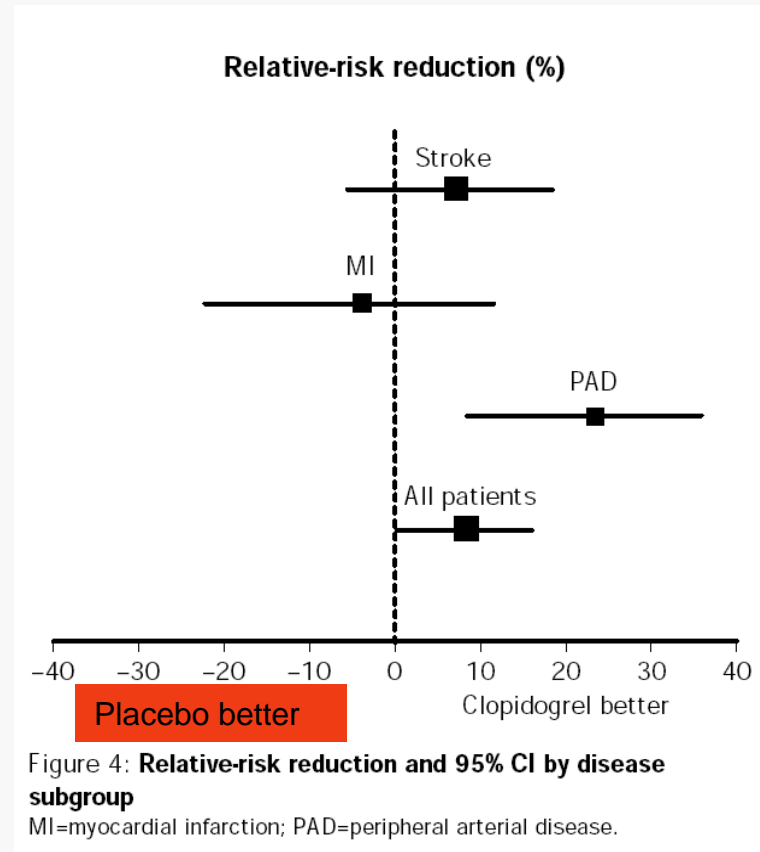
Gedankenexperiment:

Man stelle sich vor, diese Studie hätte Clopidogrel mit Placebo verglichen (aber mit sonst gleichen Ergebnissen)

Table: Thinking experiment based on the CAPRIE-trial: Assume same results were observed in a Placebo comparison:

| population | Clopidogrel | Placebo | Estimate (RD) | 95%CI | P-value* |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------|------------------|----------|
| Full | 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!

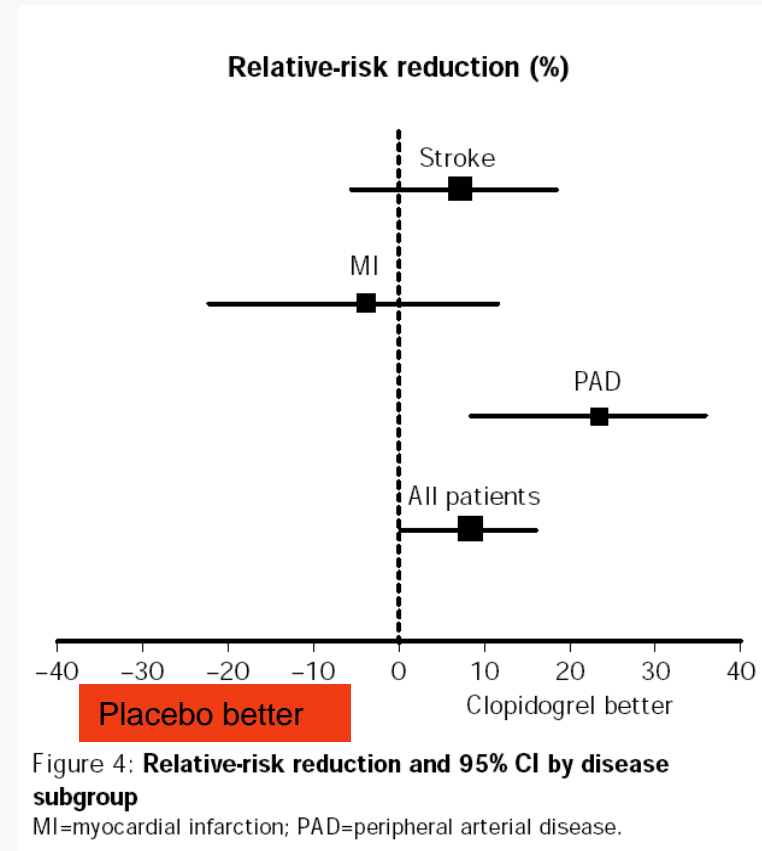


CAPRIE

Unterschiede zwischen Zulassung und Erstattung

Zusammenfassung:

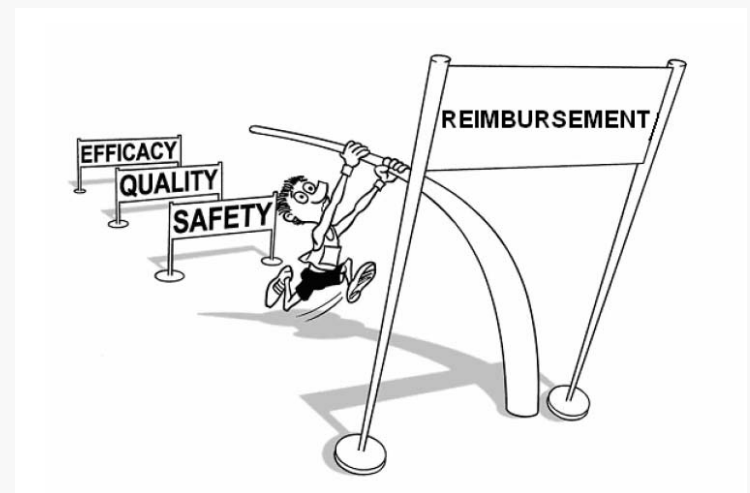
- trotz globaler Überlegenheit ist in zwei relevanten Untergruppen keine Wirksamkeit zu besehen,
- dies würde auch im Rahmen der Zulassung nicht akzeptiert: "bedenkliche Untergruppen" würden ausgeschlossen,
- wenn ein Arzneimittel nur in einer von drei Untergruppen wirkt, könnte man aber auch denken, daß es ein Zufallstreffer gewesen ist,
- Das IQWiG (als Institut für "Besserwirksamkeit") hat konsistent zur Zulassung und eher milde entschieden.



Warum erzähle ich dies alles?

Die Diskussion um Kosten und Nutzen ist notwendig:

- es ist Aufgabe der pharmazeutischen Industrie, für **neue** Arzneimittel einen Zusatznutzen zu belegen, wenn mehr Geld als für bisherige Arzneimittel in der gleichen Indikation gefordert werden soll,
- das "Aufräumen" des Arzneimittelmarktes kann man der Pharmaindustrie schwer abverlangen,
- die Zulassung kann nicht helfen,
- die Datenlage ist schlecht (und schlechter als sie eigentlich sein müßte).



Diskussion:

Warum ist klinische Forschung mit zugelassenen Arzneimitteln in der zugelassenen Indikation so schwierig?

- es gibt (z.B.) haufenweise gleichpreisige Schmerzmittel, die im postoperativen Bereich angewendet werden, sollte man nicht die individuellen Vor- und Nachteile kennen?
- derartige Studien sind durchaus von universitärem Interesse, Förderprogramme für klinischen Studien (DFG / BMBF) suchen jedoch nach Themen, die die klinische Praxis fundamental verändern,
- regulatorische Anforderungen (GCP) an klinische Studien müssen eingehalten werden,
- die restriktive Haltung des gBA bezüglich der Erstattung der Arzneimittel ist schwer nachvollziehbar

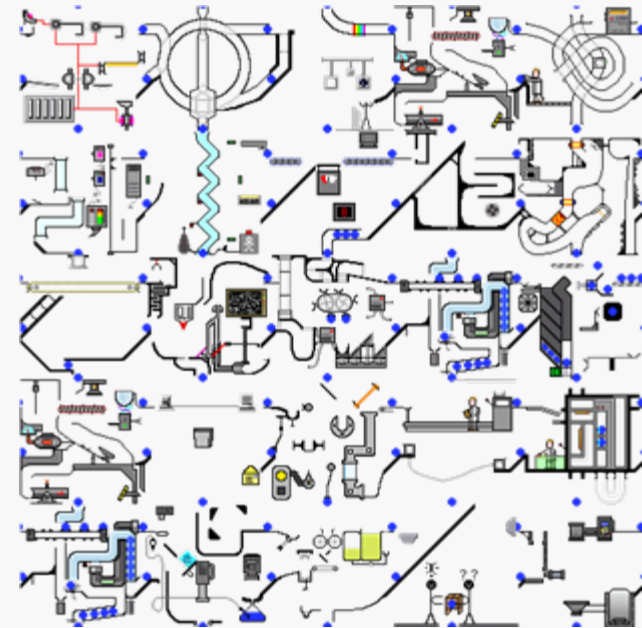


Diskussion:

Sollte nicht der Anspruch bestehen, stets weiter zu lernen und die Behandlung mit Arzneimitteln zu verbessern

- wenn die Anwendung sowieso bezahlt werden muß?
- wenn permanent Routinedaten über den Behandlungsverlauf von Patienten für Abrechnungszwecke erhoben werden?

Das System ist komplex, aber das sollte nicht dazu führen, daß man aufgibt und nicht mehr alles daran setzt, die Qualität der medizinischen Versorgung zu optimieren.



Disclaimer:

Ich beschäftige mich seit vielen Jahren mit Arzneimittelzulassung und bin gegenwärtig im wissenschaftlichen Beirat des IQWiG