

Kosten Nutzenbewertung durch das IQWiG

Paul Peters & Theresa Bolz

Effizienzgrenzen

Effizienzgrenzenkonzept

- Die Effizienzgrenze beschreibt die bisher effizienten Behandlungsmöglichkeiten für einen Indikationsbereich, z.B. Diabetes Typ II oder Bluthochdruck.
- In einem Kosten Nutzen Diagramm werden die unterschiedlichen Therapien für eine Indikation eingetragen. Auf der Abszisse werden die Kosten je Patient und auf der Ordinate die Nutzen je Patient. Der Ursprung gibt die Behandlung ohne Kosten wieder.

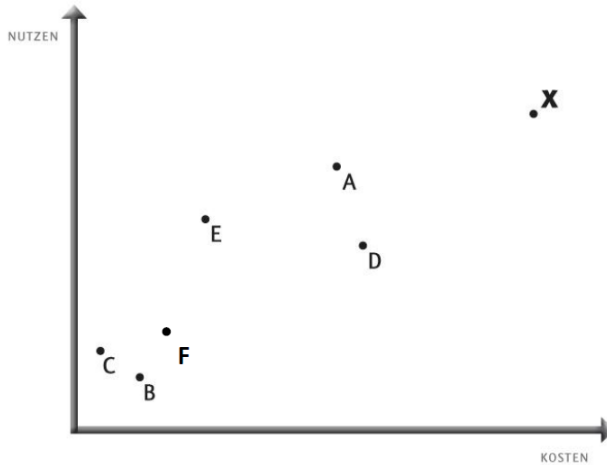
Effizienzgrenzenkonzept

- Indikationsspezifische Evaluation aus Sicht der Versichertengemeinschaft der GKV.
- Als mögliche Nutzengrößen kommen in Frage: klinische Maße (z.B. Mortalität, Morbidität etc.) aggregierte Maße (z.B. QALYs)
- Ist eine Zusammenfassung unterschiedlicher relevanter Nutzengrößen nicht möglich, dann müssen mehrere Effizienzgrenzen bestimmt werden.

Effizienzgrenzenkonzept

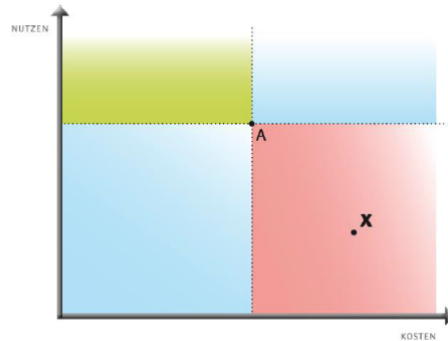
- Die Kosten werden auf der Abszisse abgetragen. Die Sicht der GKV wird hierbei berücksichtigt, so dass primär direkte Kosten berücksichtigt werden. Indirekte Kosten können aber gesondert erhoben werden, wenn von diesen ein wesentlicher Einfluss ausgeht.
- Bisher selten angewandt, so wie andere KNB oft Notlösung bei Uneinigkeit
- Grafische Veranschaulichungen vom IQWiG auf den nächsten Folien

Grafische Veranschaulichung

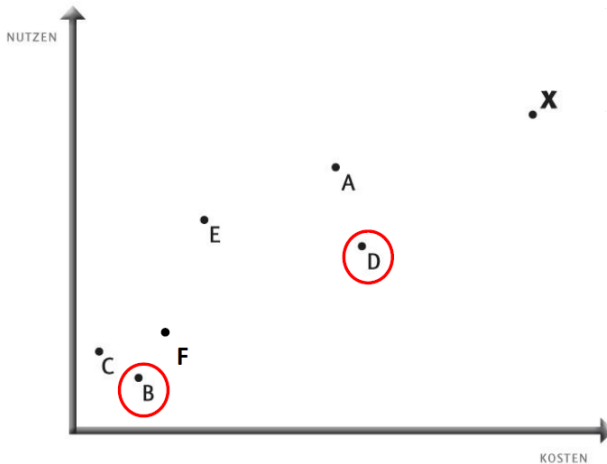


Strenge Dominanz

Interventionen, die sowohl **teurer** als auch **weniger effektiv** sind, werden als streng dominiert bezeichnet.

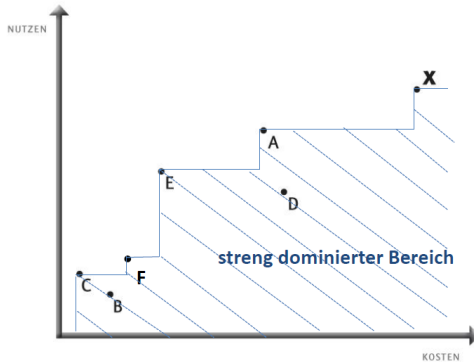


Ausschluss streng dominierter Alternativen



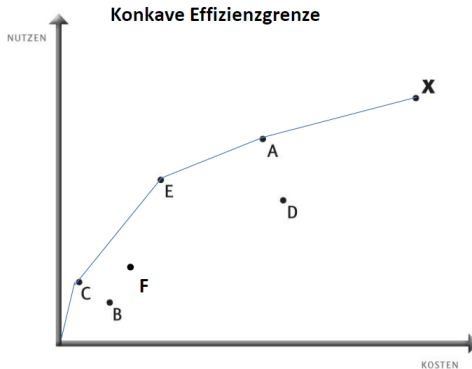
Effizienzgrenze

- Nun entfernen wir alle (streng) dominierten Interventionen
- Verbinden wir die Punkte, erhalten wir eine Treppe



Effizienzgrenze

- F wird “erweitert” dominiert, somit ergibt sich dann die Kurve



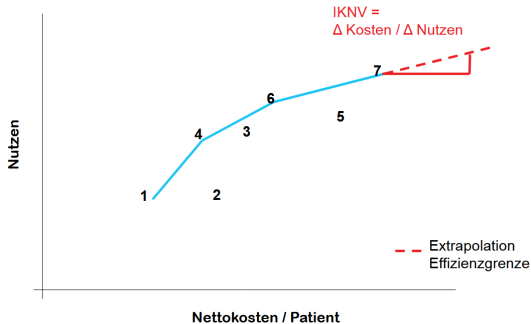
Effizienzgrenze

Die Steigung der Verbindungslinie zwischen zwei effektiven Alternativen entspricht der inkrementellen Nutzen Kosten Relation (IUCR).

$$IUCR = \frac{\text{Zusatznutzen}}{\text{Zusatzkosten}} \quad (1)$$

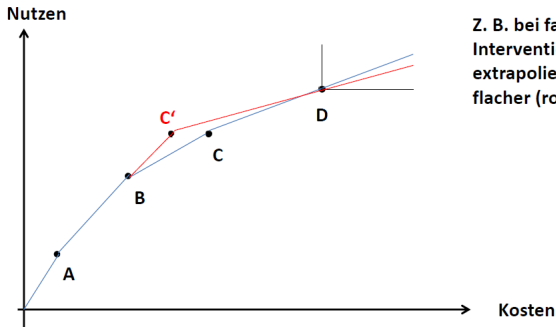
Extrapolation

- Was bei höherem Nutzen/Kosten, als die höchste Alternative?



- Alles oberhalb der Linie wird erstattet von der GKV (bei höherem Nutzen)

Kritik



Z. B. bei fallendem Preis für Intervention C, wird die extrapolierte Effizienzkurve flacher (rote Gerade)

- Strategische Manipulierbarkeit der Effizienzgrenze möglich
- International isoliert
- Indikationsspezifisch

Relatives Risiko und Odds Ratio

Beispiel

- Direkter Vergleich von Ticagrelor + ASS mit Clopidogrel + ASS
- Aus IQWiG Bericht 2011
- https://www.iqwig.de/download/a11-02_ticagrelor_nutzenbewertung_35a_sgb_v_.pdf

Wir wollen das relative Risiko der beiden Alternativen vergleichen

Relatives Risiko

	Tod	nicht Tod	Summe
neue Therapie	a	b	a+b
bisherige Therapie	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	a+b+c+d

- (Sterbe)-Risiko neue Therapie: $R_n = \frac{a}{a+b}$
- (Sterbe)-Risiko alte Therapie: $R_a = \frac{c}{c+d}$
- Relatives Risiko: $RR = \frac{R_n}{R_a} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} = \frac{ac+ad}{ac+bc}$

Relatives Risiko für Gesamtmortalität

	Tod	nicht Tod	Summe
Ticagrelor + ASS	165	4560	4725
Clopidogrel + ASS	226	4525	4751
Summe	391	9085	9476

- (Sterbe)-Risiko neue Therapie: $R_n = \frac{165}{4725} = 0,0349$
- (Sterbe)-Risiko alte Therapie: $R_a = \frac{226}{4751} = 0,0476$
- Relatives Risiko: $RR = \frac{R_n}{R_a} = \frac{\frac{165}{4725}}{\frac{226}{4751}} = \frac{165 \times 4751}{226 \times 4725} = 0,734$

Test

- Wir wollen testen ob $RR \neq 1$
- H_0 : Es existiert kein Effekt, d.h. $RR=1$
- H_1 : Es existiert ein Effekt, d.h. $RR \neq 1$
- Wir können die statistische Signifikanz mit einem χ^2 Test nach Pearson, Mantel und Haenszel testen

Die Testformel lautet:

$$\hat{\chi}_{PMH}^2 = \frac{(n-1) \times (a \times d - b \times c)^2}{(a+b) \times (c+d) \times (a+c) \times (b+d)} \quad (2)$$

Test

$$\hat{\chi}_{PMH}^2 = \frac{9475 \times (165 \times 4525 - 4560 \times 226)^2}{4752 \times 4751 \times 391 \times 9085} \quad (3)$$

Unterstellt man ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und nimmt den kritischen Wert und vergleicht diesen mit unserem Wert, erhält man

$$\hat{\chi}_{PMH}^2 = 9,579 > \chi_{1;0,95}^2 = 3,841 \quad (4)$$

95% Konfidenzintervall RR

Als nächstes können wir das Konfidenzintervall berechnen, das Konfidenzintervall gilt für hinreichend großes n und $RR > 0,2$.

$$95\%KI : RR^{\frac{1 \pm 1,96}{\sqrt{\hat{\chi}_{PMH}^2}}} = 0,73^{\frac{1 \pm 1,96}{\sqrt{9,579}}} \quad (5)$$

Somit erhalten wir das Konfidenzintervall $[0,598; 0,891]$

Nach der quantitativen Spezifizierung durch das IQWiG ergibt sich somit für die Gesamtmortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen

Odds Ratio

- Wir können auch statt des RR das Odds Ratio (OR) betrachten
- Odds Ratio vergleicht die Odds (Chancen) für ein Ereignis in zwei Gruppen
- Odds (Chance) ist definiert als:

$$Odds = \frac{Pr(p)}{1 - p} \quad (6)$$

- Das Odds Ratio ist dann das Verhältnis der Odds für ein Ereignis von zwei Gruppen (hier bei uns 2 Therapien)

$$OR = \frac{Odds_A}{Odds_B} \quad (7)$$

Odds Ratio

	Tod	nicht Tod	Summe
neue Therapie	a	b	a+b
bisherige Therapie	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	a+b+c+d

a

- Chance zu sterben neue Therapie: $Odds_n = \frac{a}{b}$
- Chance zu sterben alte Therapie: $Odds_a = \frac{c}{d}$
- Chancenverhältnis (Odds Ratio): $OR = \frac{Odds_n}{Odds_a} = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{ad}{bc}$
- Beim Konfidenzintervall nutzen wir die

$$\text{Standard-Normalverteilung: } KI = \frac{ad}{bc} e^{\pm z \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

wobei z der Wert der Standardnormalverteilung ist, der zum entsprechenden Konfidenzniveau $1 - \alpha$ gehört

Odds Ratio Beispiel

	Tod	nicht Tod	Summe
Ticagrelor + ASS	165	4560	4725
Clopidogrel + ASS	226	4525	4751
Summe	391	9085	9476

- $OR = \frac{\frac{165}{4560}}{\frac{226}{4525}} = 0,7245$
- $KI = \frac{165 \times 4525}{226 \times 4560} e^{\pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{165} + \frac{1}{4560} + \frac{1}{226} + \frac{1}{4525}}}$
- $[0,5903; 0,8892]$
- Bei seltenen Ereignissen sind RR und OR ähnlich, bei häufigen jedoch nicht!