

Kosten Nutzenbewertung durch das IQWiG II

Paul Peters & Theresa Bolz

Nutzenbewertung Arzneimittel - Quantifizierbare Effekte

- Binär (Analysen von Vierfeldertafeln)
- Zeit bis Ereignis (Überlebenszeitanalysen)
- Stetig oder quasi-stetig mit jeweils vorliegenden Responderanalysen (Analysen von Mittelwerten und Standardabweichungen)
- Sonstige (z.B. Analysen von nominalen Daten)

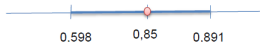
Binäre Analysen

- Zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts bei binären Zielgrößen wird das **zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für das relative Risiko** herangezogen.
- Je nach Qualität der Zielgröße muss das Konfidenzintervall vollständig unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes liegen, um das Ausmaß als gering, beträchtlich oder erheblich anzusehen.
- Entscheidend ist also, dass die obere Grenze des Konfidenzintervalls kleiner als der jeweilige Schwellenwert ist.

Beispiel: Schwellenwert = 0,85

Relatives Risiko = 0,734 (je niedriger der Wert, desto stärker der Effekt)

95%-KI: [0,598; 0,891]



Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko $\geq 5\%$ ^b	Nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90
<p>a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.</p> <p>b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.</p>				

Quelle: https://www.iqwig.de/methoden/iqwig_methoden_version_4-1.pdf

Zeit bis Ereignis

- Zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts bei Zielgrößen “Zeit bis zu einem Ereignis” wird das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für das **Hazard Ratio** benötigt.
- Liegt das Konfidenzintervall für das Hazard Ratio nicht vor, wird es anhand der zur Verfügung stehenden Angaben approximiert, sofern möglich.
- Für die Ausmaßfeststellung werden dieselben Grenzen wie für das relative Risiko angelegt (siehe vorherige Folie).

Hazard Ratio

Risiko für ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt zwischen zwei Gruppen, über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg. Nicht ob, sondern wann (!) Ereignis (Tod, Rückfall, Heilung) eintritt.

Stetige oder quasi-stetige Zielgrößen

Feststellung Ausmaß Zusatznutzens bei diesen Zielgrößen:
Responderanalysen

- Stetig: z.B. Schmerzen auf 0-10 Skala, Blutdruckwerte -> Messwerte
- Dazu bedarf es eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums bzw. Cut-off-Werts.
- Anhand der Responderauswertungen (Vierfeldertafeln) werden die relativen Risiken daraus direkt berechnet.
- Entsprechend wird wie bei binären Analysen das Ausmaß des Effekts festgestellt.

	Responder	Kein Responder	Σ
Neue Therapie	60	40	100
Vergleichstherapie	40	60	100

Responderanalysen

- In klinischen Studien werden oft stetige oder quasi-stetige Variablen in zwei Kategorien (z.B. zwei Patientengruppen) unterteilt (Dichotomisierung).
- Der Anteil der Patienten, der einen als klinisch relevant angesehenen Effekt aufzeigt (Responderrate), soll die vereinfachte Beurteilung der Wirksamkeit einer untersuchten Therapie ermöglichen.
- Ab wann ein Effekt als klinisch relevant gilt, muss vorher festgelegt werden. Diesen Wert bezeichnet man als Schwellenwert (cut-off Wert).

Beispiel

Bei der Bewertung eines blutdrucksenkenden Medikaments wird ein Patient als Responder eingestuft, wenn z.B. der Blutdruck am Ende der Studie ≤ 90 mmHg ist oder wenn der Blutdruck am Ende der Studie um mindestens 15 mmHg unter seinem Ausgangswert liegt.

Probleme

- Durch die Dichotomisierung gehen Informationen (wie z.B. die Variabilität in den Gruppen) verloren, sodass die Teststärke verringert wird.
- Festlegung des Schwellenwerts

- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) bewertet Nutzen und Kosten von medizinischen Interventionen für den deutschen Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)
- Grundlage: §35b SGB V
- § 35b Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln

§ 35b SGB V, Absatz 1, Satz 4

“Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, bei der wirtschaftlichen Bewertung auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft, angemessen berücksichtigt werden.”

Zielgrößen

- Verbesserung des Gesundheitszustandes
- Verkürzung der Krankheitsdauer
- Verlängerung der Lebensdauer
- Verringerung der Nebenwirkungen
- Verbesserung der Lebensqualität

Endpunkte

- Endpunkte = messbare Veränderungen des Gesundheitszustandes durch Behandlung oder Krankheit
- Auch Zielgröße genannt
- z.B. Verkürzung der Krankheitsdauer

Patientenrelevanter Nutzen (IQWiG-Nutzendefinition)

Zielgrößen des § 35, Abs.1, Satz4 SGB V

- 1 Mortalität
- 2 Morbidität
- 3 gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergänzend kann der interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand und die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung berücksichtigt werden.

Surrogatendpunkte

- Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung oft als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte benutzt, um frühzeitig Aussagen über patientenrelevante (Zusatz-)Nutzen zu erhalten.
- Ersatz-Parameter, die indirekt patientenrelevante Endpunkte anzeigen
- Wichtig ist, dass zwischen dem Surrogat und dem Endpunkt ein enger kausaler Zusammenhang existiert
- Beispiel: Blutdrucksenkung als Surrogat für die Vermeidung von Schlaganfällen.
- Surrogate werden oft in onkologischen Studien benutzt. Beispiel hierfür: Biomarker

Beispiele für Surrogatzielgrößen: Bsp. Indikationen

Kondition (Interventionen)	Surrogatzielgröße (Quelle)	Relevante, definitive Endpunkte
AIDS/HIV (antivirale Therapie)	Anzahl CD-4 Zellen ⁴⁶ Nachweis von Virus RNA ⁴⁶	Überleben
Arterieller Hypertonus (medikamentöse Therapien, körperliche Betätigung)	Blutdruck ^{64, 84}	Inzidenz von Schlaganfall Inzidenz von Myokardinfarkt Überleben
Hyperlipidämie (medikamentöse Therapien)	Lipidspiegel ⁸⁴	Inzidenz von Myokardinfarkt Überleben
Diabetes (medikamentöse Therapien, DMP)	Blutzuckerspiegel ^{64, 84} HbA1c ^{64, 84}	Inzidenz von Komplikationen Mortalität Lebensqualität
Chronische Erkrankungen (Patientenschulungen, DMP)	Wissen über die Krankheit ⁶⁴ Verhaltensänderungen ⁶⁴ Patienteneinstellungen ⁶⁴	Inzidenz von Komplikationen Inzidenz von Exazerbationen Mortalität Lebensqualität

Mangiapane, Sandra & Velasco-Garrido, Marcial. (2009). Use of Surrogate end points in HTA. GMS health technology assessment. 5.

Doc12. 10.3205/hta000074.

Cardiac Arrhythmia Suppression Trial - Beispiel

- Vor 1989 ging man davon aus, dass die Unterdrückung ventrikulärer Extrasystolen (Surrogat) mit Klasse-I-Antiarrhythmika bei Postinfarktpatienten zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit (klinisch relevanter Endpunkt) führt.
- Die klinische Studie über die Wirksamkeit von diesen Arzneimitteln zeigte aber:
 - CAST I wurde nach 10 Monaten abgebrochen, da die Sterblichkeit unter medikamentöser Behandlung mit 8,3% signifikant höher lag als bei Placebo mit 3,5% ($p=0,001$).
 - In CAST II bewirkte Moricizin eine Zunahme der Gesamtsterblichkeit von 5,4 auf 7,2% (nichtsignifikant).

Danach Einschränkung der Verwendung der betreffenden Arzneimittel durch das damalige Bundesgesundheitsamt

aerzteblatt.de/archiv/6394/Antiarrhythmische-Therapie-bei-Postinfarktpatienten

Weitere Beispiele

Studie / Medikament	Verwendeter Surrogatendpunkt	Tatsächlicher klinischer Endpunkt	Ergebnis / Konsequenz
Torcetrapib (2006)	Erhöhung des HDL-Cholesterins	Kardiovaskuläre Ereignisse/Mortalität	HDL stieg signifikant, aber kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle nahmen zu
Vioxx (Rofecoxib)	Schmerzlinderung	Kardiovaskuläre Sicherheit	Gute Schmerzkontrolle, aber erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall
Aromatasehemmer (einige Studien)	Tumorgroße / Progressionsfreiheit	Gesamtüberleben	Tumorverkleinerung zeigte sich, aber kein Überlebensvorteil in mehreren Fällen

Ursache für fehlerhafte Bewertung aufgrund von Surrogaten

- Eine einfache statistisch signifikante Korrelation wird oft schon als Beweis für eine Ursache–Wirkungsbeziehung angesehen
- Statistisch existiert signifikante Korrelation zwischen Surrogat und Endpunkt zwar, trotzdem liegt keine Ursache–Wirkungsbeziehung vor! -> “Scheinkorrelation”(“spurious correlation”).
- Bei einer “Scheinkorrelation” handelt es sich **nicht** um einen numerisch falsch berechneten Korrelationskoeffizienten, sondern um eine irrtümliche Kausalinterpretation, die den Einfluss einer (oder mehrerer) Drittvariablen vernachlässigt
- Surrogat(S) und Endpunkt(E) können deswegen korrelieren, weil eine dritte Variable (U) einen Einfluss auf das Surrogat und den Endpunkt hat (“common-cause”–Hypothese).

Beispiel Scheinkorrelation

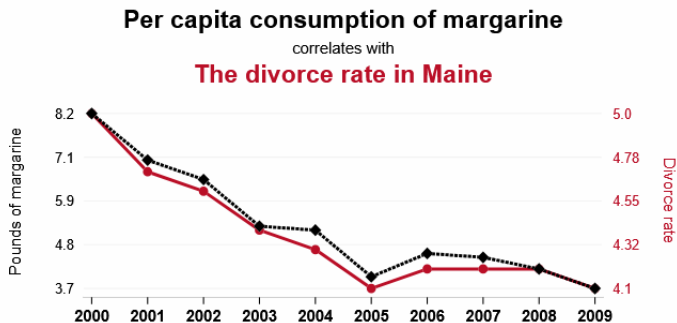
Beispiel 1

- In den 1940er Jahren gab es Bedenken, dass Eis Konsum die Ursache für die hohe Zahl an Polio-Erkrankungen sein könnte
- Es lag natürlich nicht am Eis, sondern daran, dass Polio unter hohen Temperaturen besser überlebt

Beispiel 2

- In Schweden wurde die jährliche Rate von Neugeborenen (E) und die Entwicklung der Storchpopulation (S) erhoben.
- Es wurde festgestellt, dass die Storchpopulation positiv mit der Neugeborenenrate korreliert.
- Bringen Störche also Neugeborene?

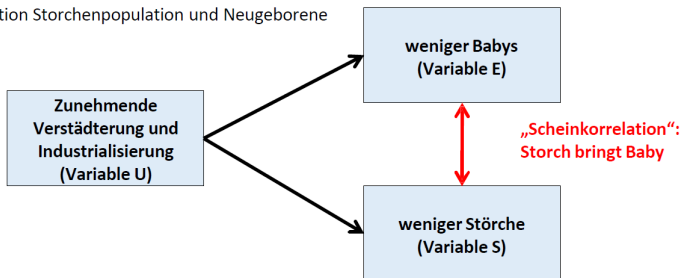
Margarine und Scheidungen



Mehr Beispiele auf tylervigen.com

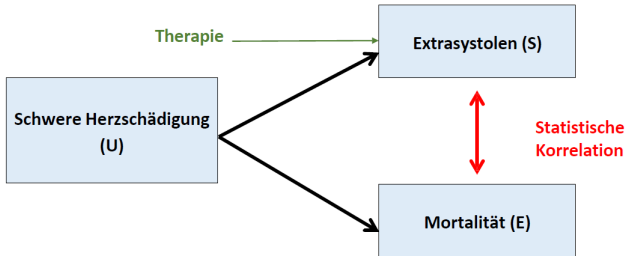
Möglicher common cause

Beispiel: Korrelation Storchpopulation und Neugeborene



Zunehmende Verstädterung und Industrialisierung könnte hier als „common-cause“ Variable (U) die Korrelation erklären.

Möglicher common cause



Möglicher common cause

