

Von der Messung von Nutzen und Schaden bis zu ihrer Abwägung

Stefan Lange

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen



Van Helmont JA 1662

“Let us take out of the hospitals . . . 200 or 500 poor people, that have fevers, pleurisies. **Let us divide them into halves, let us cast lots,** that one half of them may fall to my share, and the other to yours; I will cure them without bloodletting and sensible evacuation; but you do, as ye know. . . . **We shall see how many funerals both of us shall have.**”

Silverman WA, Chalmers I (2002). Casting and drawing lots: a time - honoured way of dealing with uncertainty and for ensuring fairness. The James Lind Library (www.jameslindlibrary.org).
Zugriff am 02.11.2009

"Typische" Stellungnahme zu IQWiG-Bericht

"Die Prüfung eines möglichen „Schadens“ ist nicht Aufgabe des IQWiG. Die Bewertung der Arzneimittelsicherheit obliegt allein den Zulassungsoberbehörden (BfArM/PEI bzw. EMA). Es ist daher eine klare Abgrenzung der Aufgaben des IQWiG und der zuständigen Zulassungsbehörden vorzunehmen. Es ist unseres Erachtens weder sinnvoll noch vom Aufwand her nachvollziehbar, wenn das IQWiG eine zusätzliche Bewertung zu den bereits von den Zulassungsbehörden durchgeführten Sicherheitsbewertungen vornehmen würde."

§ 12, SGB V (Wirtschaftlichkeitsgebot)

- (1) Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.



§ 92, SGB V (Richtlinien des G-BA)

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt
... Richtlinien über die Gewährung für eine
ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche

**"Schadensbewertung" oder
"Risikobewertung" kommen nicht
vor**

**Erkenntnisse der diagnostische oder
therapeutische Nutzen, die medizinische
Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht
nachgewiesen sind.**



§ 35b, SGB V (Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln)

"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 ... berücksichtigt werden."



Also doch Schadensbewertung?

§ 1, AMG (Zweck des Gesetzes)

"Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und **Unbedenklichkeit der Arzneimittel** nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen."



§ 25, AMG (Entscheidung über die Zulassung)

"(2) Die zuständige Bundesoberbehörde darf die Zulassung nur versagen, wenn

...

5. das **Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig** ist,

..."

Was ist das?

Und wie macht man das?

Quotient? Differenz?







European Medicines Agency

"In 1998, the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) stated that 'it is a frustrating aspect of benefit risk evaluation that there is no defined and tested algorithm or summary metric that combines benefit and risk data and that might permit straightforward quantitative comparisons of different treatment options, which in turn might aid in decision making' (CIOMS, 1998). **Of note, none of the main regulatory authorities (EU, US, Japan) has issued a list of benefit and risk criteria, and detailed CHMP guidance on the principles and methodology for benefit risk assessment is currently lacking.**

... However there is no agreed approach on the methodology to estimate the overall benefit risk balance or on how to describe the way the evidence is weighed and balanced."



European Medicines Agency

Results of the survey (1/2)

- Patients' and healthcare professionals' expectations are very similar
- Important to distinguish benefit–risk:
 - At individual level
 - At population level
- To reconcile individual needs with data at population level, it is necessary to communicate high quality information on medicines

- "Only properly randomised trials can provide truly reliable evidence on adverse events, just as these are the only source of convincing data on drug efficacy."

Freemantle 2008, BMJ 336:627

- "Most evidence on harms from medical treatment is obtained from observational research. RCTs are often not useful in determining rates of adverse effects ..."

Vandenbroucke 2006; CMAJ 174: 645

DAS
AUTISTISCH-UNDISZIPLINIERT
DENKEN IN DER MEDIZIN
UND SEINE ÜBERWINDUNG

"Immerhin betrifft unser Aberglaube am meisten die Therapie, und diese ist denn auch zu einem viel zu großen Teil noch eine autistische, d. h. sie gründet sich zu sehr noch auf dem uralten Boden der Wünsche und Einbildungen statt auf den der Wirklichkeit und **strenger logischer Schlussfolgerung.**"

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919

The Framing of Decisions and the Psychology of Choice

Amos Tversky and Daniel Kahneman

Science 1981; 211: 453-8.

Imagine that the U.S. is preparing for the outbreak of an unusual Asian disease, which is expected to kill 600 people. Two alternative programs to combat the disease have been proposed. Assume that the exact scientific estimate of the consequences of the programs are as follows:

If Program A is adopted, 200 people will be saved.

72%

If Program B is adopted, there is 1/3 probability that 600 people will be saved, and 2/3 probability that no people will be saved.

28%

**The Framing of Decisions and the
Psychology of Choice**

Amos Tversky and Daniel Kahneman

Science 1981; 211: 453-8.

Imagine that the U.S. is preparing for the outbreak of an unusual Asian disease, which is expected to kill 600 people. Two alternative programs to combat the disease have been proposed. Assume that the exact scientific estimate of the consequences of the programs are as follows:

If Program C is adopted, 400 people will die.

22%

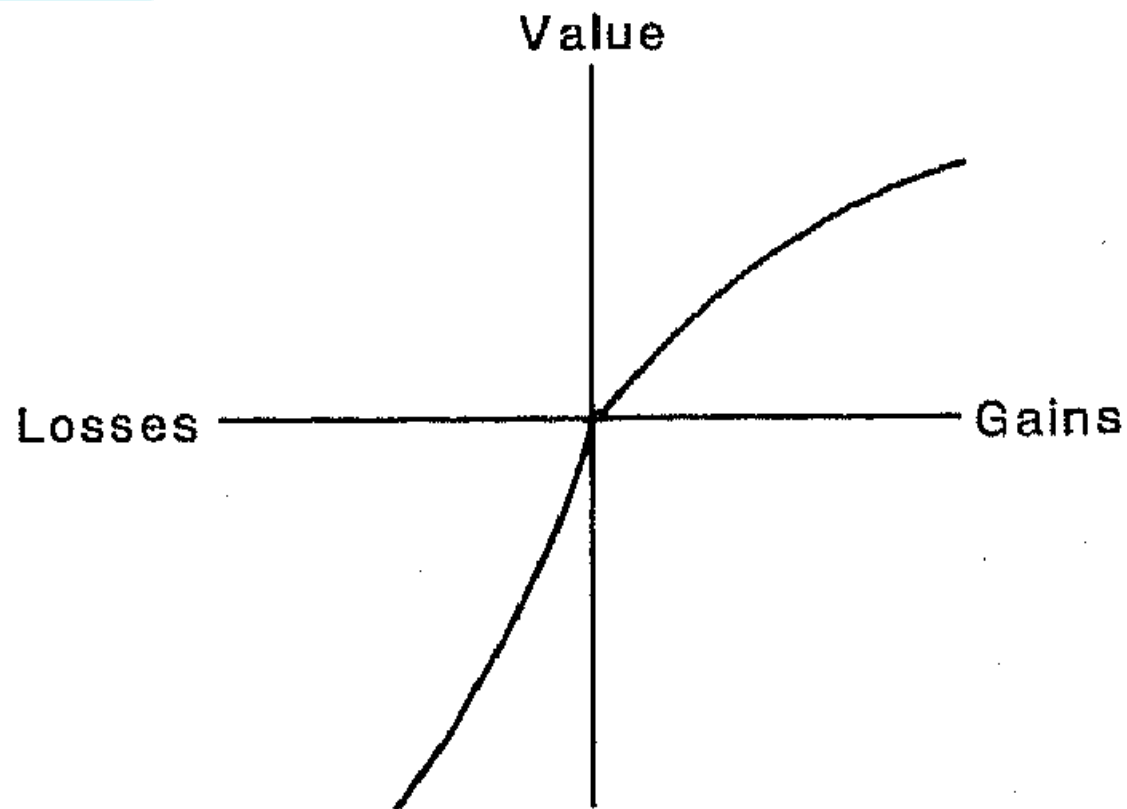
If Program D is adopted, there is 1/3 probability that nobody will die, and 2/3 probability that 600 people will die.

78%

**The Framing of Decisions and the
Psychology of Choice**

Amos Tversky and Daniel Kahneman

Science 1981; 211: 453-8.



**The Framing of Decisions and the
Psychology of Choice**

Amos Tversky and Daniel Kahneman

Fig. 1. A hypothetical value function.

Science 1981; 211: 453-8.

The Framing of Decisions and the Psychology of Choice

Amos Tversky and Daniel Kahneman

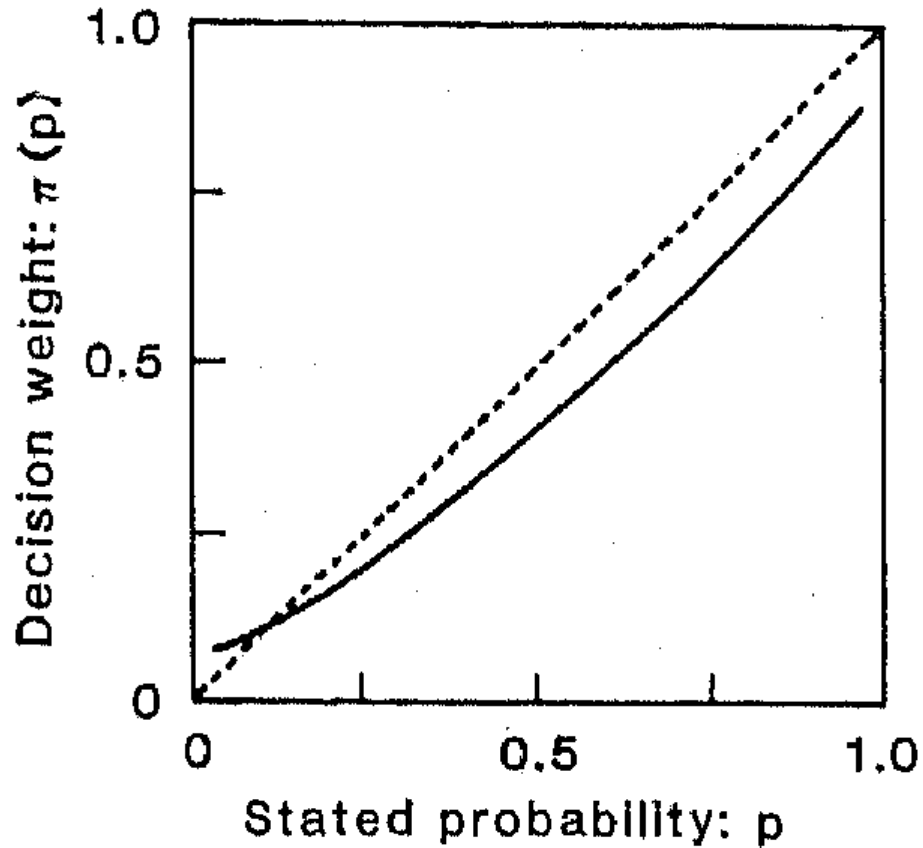


Fig. 2. A hypothetical weighting function.

Science 1981; 211: 453-8.

- Risikoaversion (Werte) fördert das autistisch- undisziplinierte Denken
- Eine niedrige Eintrittswahrscheinlichkeit (kleine "Risiken") verschärft das Problem (Gewichtung)
- Eine rationale Abwägung von Effekten kann nur auf gleicher (Bewertungs-) Ebene erfolgen

Was ist der Quotient
aus Äpfeln und Birnen?



- „RCT schließen hoch selektierte Populationen ein, die zur Untersuchung des Schadens nicht geeignet sind“
- „RCT haben eine zu kurze Laufzeit und schließen zu wenig Patienten ein, um unerwünschte Wirkungen zu untersuchen“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in RCT unzureichend erhoben“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in Publikationen von RCT unzureichend berichtet“

- „**Einige** RCT schließen hoch selektierte Populationen ein, die zur Untersuchung des Schadens nicht geeignet sind“
- „**Einige** RCT haben eine zu kurze Laufzeit und schließen zu wenig Patienten ein, um unerwünschte Wirkungen zu untersuchen“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in **einigen** RCT unzureichend erhoben“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in Publikationen von **einigen** RCT unzureichend berichtet“

- „**Einige non-RCT** schließen hoch selektierte Populationen ein, die zur Untersuchung des Schadens nicht geeignet sind“
- „**Einige non-RCT** haben eine zu kurze Laufzeit und schließen zu wenig Patienten ein, um unerwünschte Wirkungen zu untersuchen“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in **einigen non-RCT** unzureichend erhoben“
- „Unerwünschte Wirkungen werden in Publikationen von **einigen non-RCT** unzureichend berichtet“

Methodenpapier des IQWiG: Definition von Nutzenbewertung

- Mit dem Begriff "Nutzen" werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff "**Schaden**" kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte bezeichnet. Die Beschreibung von Nutzen und Schaden erfolgt dabei immer ausgehend von der zu evaluierenden Intervention.

IQWiG: Studientypen zur Bewertung von Arzneimitteln

- in der Regel randomisierte kontrollierte Studien
- in begründeten Ausnahmefällen non-RCTs
 - Randomisierung nicht durchführbar
 - hinreichende Ergebnissicherheit anderer Studientypen (z. B. bei dramatischem Effekt)
- ggf. Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten
- nicht randomisierte Studien können in Stellungnahme-verfahren eingereicht werden (mit Begründung für die Validität der kausalen Interpretation)

Methodik zur Bewertung von Schaden - Internationaler Standard?

Bewertete Interventionen (N)					
IQWiG	AHRQ	CADTH	Cochrane	NICE	Alle
14	6	5	11	9	45

Arzneimittelbewertungen des IQWiG 01/2008 – 03/2009

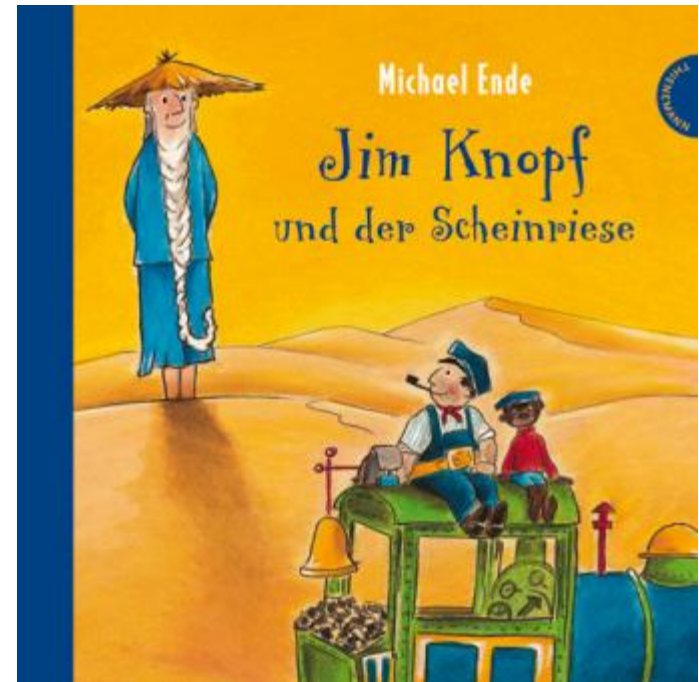
Vergleich der IQWiG-Methodik mit anderen HTA und systematischen Übersichten

Studientypen zur Bewertung des Schadens von Arzneimitteln in HTA / Syst. Reviews

	Bewer- tungen	Eingeschlossener Studientyp		
		Syst. Review Meta-Analyse	RCT	Non-RCT
		n (%)	n (%)	n (%)
IQWiG	14 (100)	0	14 (100)	0
Andere	31 (100)	9 (29)	31 (100)	6 (19)
Alle	45 (100)	9 (20)	45 (100)	6 (13)

Ob ein Unterschied in der Auftretenshäufigkeit von (erwünschten bzw. unerwünschten) Ereignissen als "Nutzen" oder "Schaden" bezeichnet wird, hängt von der Blickrichtung ab

Die Bewertung(sgrundlagen) von der Blickrichtung abhängig zu machen, ist nicht logisch



- Risikobewertung ist nicht Aufgabe des IQWiG
- (Fehlender) Nutzen steht im Fokus von Erstattungsentscheidungen
- Schaden allenfalls mittelbar über Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen
- Schaden = 1 minus Nutzen
- Eine rationale Abwägung von Effekten kann nur auf gleicher (Bewertungs-) Ebene erfolgen
- Methodik für Nutzen-Schaden-Abwägung muss ggf. noch (weiter-)entwickelt werden