

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG im Dialog 2009

Bewertung des Schadens im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Beate Wieseler
Köln, 19.06.2009

Agenda

- **Rahmen der Bewertung des Schadens von Arzneimitteln durch das IQWiG**
- **Methoden des IQWiG zur Bewertung des Schadens**
- **Offene methodische Frage bei der Bewertung des Schadens**

SGB V

- **§ 35b Bewertung des Nutzens und der Kosten 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

SGB V

- **§§ 35 und 35a (Festbeträge)**
 - ... therapeutische Verbesserung, auch wegen **geringerer Nebenwirkungen** ...
 - ... ein höherer Nutzen ... kann auch eine Verringerung der **Häufigkeit** oder des **Schweregrads therapierrelevanter Nebenwirkungen** sein.

Methodenpapier des IQWiG: patientenrelevante Endpunkte

- **Patientenrelevante Endpunkte**
 - **Mortalität**
 - **Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)**
 - **gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - **interventions- und erkrankungsbezogene Aufwand**
 - **Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung**

Methodenpapier des IQWiG: Definition von Nutzenbewertung

- Der Begriff **Nutzenbewertung** bezeichnet den gesamten Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten **positiven und negativen Effekte** im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung.

Methodenpapier des IQWiG: Definition von Nutzen und Schaden

- 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.

Methodenpapier des IQWiG: Bewertung des Schadens

- **Ziel der Bewertung des Schadens: informierte, populationsbezogene und individuelle Nutzen-Schaden-Abwägung ermöglichen**
- **Beschränkung der Aufarbeitung und Darstellung auf relevante unerwünschte Wirkungen**
- **Identifizierung potenziell relevanter Ereignisse in der Vorrecherche**
- **Bewertung auf Basis der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien**

Methodische Fragen bei der Bewertung des Schadens von Interventionen in syst. Reviews

- Formulierung der Fragestellung
- geeignete Studientypen
- Recherche nach und Selektion von Studien
- Bewertung der Qualität der Studien
- Datenextraktion
- Analyse und Darstellung der Daten
- Interpretation

Methodische Fragen bei der Bewertung des Schadens von Interventionen in syst. Reviews

- **Formulierung der Fragestellung**
- **geeignete Studientypen**
- **geeignete Endpunkte**
- **Recherche nach und Selektion von Studien**
- **Bewertung der Qualität der Studien**
- **Datenextraktion**
- **Analyse und Darstellung der Daten**
- **Interpretation**

(Loke et al. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:32)

Spektrum der Fragestellungen zur Bewertung des Schadens

- **Charakterisierung des Profils unerwünschter Wirkungen (bekannte und unbekannte unerwünschte Wirkungen)**
(z.B. Mahady 2005, Treat Endocrinol 4: 177)

versus

- **Quantifizierung einer einzelnen (bekannten) relevanten unerwünschten Wirkung**
(z.B. Bath & Gray 2005; BMJ 330:342)

Spektrum der Fragestellungen zur Bewertung des Schadens

- **Charakterisierung des Profils unerwünschter Wirkungen (bekannte und unbekannte unerwünschte Wirkungen)**

versus

- **Quantifizierung einer einzelnen (bekannten) relevanten unerwünschten Wirkung**

- **Explorative Beschreibung unerwünschter Wirkungen**

versus

- **Beschreibung kausal begründeter Effekte**

Fragestellungen im IQWiG Bericht

- **Nutzenbewertung einer Behandlung mit A im Vergleich zu einer Behandlung mit B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte**
- **Patientenrelevante Endpunkte**
 - **Mortalität**
 - **unerwünschte Arzneimittelwirkungen**
 - **ggf. spezifische unerwünschte Wirkungen**

Methodische Fragen bei der Bewertung des Schadens von Interventionen in syst. Reviews

- Formulierung der Fragestellung
- **geeignete Studientypen**
- **geeignete Endpunkte**
- Recherche nach und Selektion von Studien
- Bewertung der Qualität der Studien
- Datenextraktion
- Analyse und Darstellung der Daten
- Interpretation

(Loke et al. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:32)

Studientypen

- **Sollten für die Bewertung unerwünschter Wirkungen andere Studientypen eingesetzt werden als für die Bewertung erwünschter Wirkungen?**
- **RCT versus non-RCT**
 - **RCT**
 - **prospektive und retrospektive kontrollierte Kohortenstudien**
 - **Fall-Kontroll-Studien**
 - **Fallberichte**

- **„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

Aussagen zu RCT und Schadenbewertung

- „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“

Studientyp: Eingrenzung des Problems

Häufigkeit	Zeitpunkt	Geeigneter Studientyp
häufig	früh	RCT
häufig	spät	RCT
selten	früh	(RCT)?
selten	spät	?
sehr selten	früh	nicht entscheidungsrelevant für die Nutzenbewertung? unerwünschte Ereignisse dieser Kategorie sollten insbesondere im Rahmen von Pharmakovigilanzaktivitäten behandelt werden
sehr selten	spät	

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 Stellungnahmeverfahren 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

	Bewertungen	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)

	Cochrane reviews n=78 n (%)	DARE reviews n=79 n (%)
Unerwünschte Wirkungen berichtet	59 von 78	38 von 79
Arzneimittel	41/44 (93)	29/46 (63)
OP-Verfahren	11/12 (92)	6/10 (60)
Andere	7/22 (32)	3/23 (13)
Studientyp Wirksamkeit		
RCT	56 (95)	22 (58)
RCT + non-RCT	1 (2)	7 (18)
Non-RCT	1 (2)	1 (3)
unklar / nicht berichtet	1 (2)	9 (24)
Studientyp unerwünschte Wirkungen		
RCT	56 (95)	22 (58)
RCT + non-RCT	2 (3)	13 (34)
Non-RCT	1 (2)	2 (5)
unklar	0	1 (3)

Comparative Risk for Harms of Second- Generation Antidepressants

- **Systematische Übersicht**
- **Einschluss von RCTs und Beobachtungsstudien mit Direktvergleichen verschiedener Antidepressiva**
- **83 RCTs (>17 000 Patienten);**
- **21 Beobachtungsstudien (>740 000 Patienten)**

- **The evidence on the comparative risk for most serious adverse events is insufficient to draw firm conclusions.**
- **The evidence was insufficient to draw any conclusions about differences in mortality and hospitalization rates among second-generation antidepressants**
- **Evidence from controlled trials and observational studies is insufficient to conclude for or against an increased risk of seizures in patients taking any of the reviewed drugs, including bupropion.**

- **Six observational studies with data on >800 000 patients assessed the comparative risk of suicidality in patients treated with these agents. ... However, because these findings are based primarily on retrospective cohort studies, confounding by indication (i.e. patients who are at higher risk for suicide may be prescribed some medications rather than others) may lead to erroneous conclusions.**

- **In general, observational studies delineated the same adverse event profiles as efficacy trials, which indicates a good applicability of findings to primary care populations.**
- **Even though we have included observational studies in our review, most of our data stem from efficacy trials. Although rates of specific adverse events were similar between observational studies and RCTs, the ways that specific adverse events may affect adherence in real-world settings remains unclear.**

	Gartlehner et al. 2008	IQWiG (Vorbericht)
Mortalität	Evidenz unzureichend für sichere Schlussfolgerung	Evidenz unzureichend für sichere Schlussfolgerung
Suizidalität	Evidenz unzureichend für sichere Schlussfolgerung	Evidenz unzureichend für sichere Schlussfolgerung
SUE	Evidenz unzureichend für sichere Schlussfolgerung zu den meisten SUE	kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin
sexuelle Dysfunktion	Beobachtungsstudien und RCTs: unterschiedliche Raten (Bewertung über UE)	kein Beleg für einen Schaden von Duloxetin oder Venlafaxin (Bewertung über Skalen)
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	RCT: unter Venlafaxin stat. sig. höher als unter SSRI keine weiteren Unterschiede	unter Venlafaxin stat. sig. höher als unter SSRI unter Duloxetin stat. sig. höher als unter SSRI unter Duloxetin stat. sig. höher als unter Venlafaxin

Methodische Fragen bei der Bewertung des Schadens von Interventionen in syst. Reviews

- Formulierung der Fragestellung
- geeignete Studientypen
- **geeignete Endpunkte**
- Recherche nach und Selektion von Studien
- Bewertung der Qualität der Studien
- Datenextraktion
- Analyse und Darstellung der Daten
- Interpretation

(Loke et al. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:32)

IQWiG: Endpunkte zur Bewertung des potenziellen Schadens eines Arzneimittels

- **unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)**
- **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
- **Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**

- **ggf. spezifische unerwünschte Ereignisse**
 - **abhängig von der Intervention**
 - **abhängig von der Indikation**

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

	Bewer- tungen	Berichtete Endpunkte			
		UE	SUE	Abbruch wegen UE	Spez. UE
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IQWiG	14 (100)	14 (100)	14 (100)	14 (100)	11 (79)
Andere	31 (100)	20 (65)	19 (61)	20 (65)	31 (100)
Alle	45 (100)	34 (76)	33 (73)	34 (76)	42 (93)

Endpunkte in systematischen Reviews

	Cochrane Reviews n=59	DARE Reviews n=38
Endpunkte	in 80 % „allgemeine“ unerwünschte Ereignisse (z.B. Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)	häufiger eine Kombination aus „allgemeinen“ und „spezifischen“ unerwünschten Ereignissen

Methodische Schwierigkeiten bei der Analyse spezifischer unerwünschter Ereignisse

- **Auswahl der relevanten Ereignisse**
- **Berichtsqualität häufig unzureichend**
 - **gar nicht berichtet (ggf. abhängig von der Häufigkeit)**
 - **selektiv berichtet**
- **Schwierigkeiten bei der Analyse (z. B. Zusammenfassung mehrerer „preferred terms“ nur auf Basis von individuellen Patientendaten möglich)**

Auswahl relevanter Ereignisse (1)

- **Ereignisse**
 - **die den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen können**
 - **die unter verschiedenen Therapieoptionen erheblich unterschiedlich auftreten**
 - **die von Patienten als besonders wichtig angesehen werden**
 - **die von schwerwiegender Morbidität oder erhöhter Mortalität begleitet sind oder mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen**

Auswahl relevanter Ereignisse (2)

- **Datenquellen**
 - **kontrollierte Interventionsstudien**
 - **epidemiologische Studien**
 - **Pharmakovigilanzdaten**
 - **Informationen von Zulassungsbehörden**
 - **Patienten-Befragungen**

Qualität der Berichterstattung

Präsentation von Daten in RCT	n/N (%)
ADR nicht berichtet	25/185 (14)
keine Angaben zum Schweregrad	74/160 (46)
keine Angaben pro Behandlungsarm	60/160 (38)
Ergebnisse für einen Behandlungsarm	19/160 (12)
gepoolte Ergebnisse für beiden Arme	12/160 (8)
Aussagen ohne numerische Angaben	29/160 (18)

Arzneimittelstudien aus 7 Zeitschriften aus dem Jahr 1997

Art der Information Studienergebnisse	Studien, die ergänzt wurden [Stand 2007] N = 34 (100%)	
	Ja n (%)	Nein ^a n (%)
Anzahl Studienabbrecher	12 (35)	22 (65)
Gründe für Studienabbruch	22 (65)	12 (35)
Zusätzliche patientenrelevante Endpunkte (andere als unerwünschte Ereignisse)	19 (56)	15 (44)
Zusätzliche Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten (andere als unerwünschte Ereignisse)	21 (62)	13 (38)
Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse	7 (21)	27 (79)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	19 (56)	15 (44)
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	13 (38)	21 (62)
Summe	28 (82)	6 (18)

a: Informationen zum jeweiligen Kriterium waren bereits in publiziertem Material zugänglich, oder die spezifische Information wurde nicht beim Hersteller nachgefragt.

Methodische Fragen bei der Bewertung des Schadens von Interventionen in syst. Reviews

- **Formulierung der Fragestellung**
- **geeignete Studientypen**
- **geeignete Endpunkte**
- **Recherche nach und Selektion von Studien**
- **Bewertung der Qualität der Studien**
- **Datenextraktion**
- **Analyse und Darstellung der Daten**
- **Interpretation**

(Loke et al. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:32)

Zur Diskussion

- **das geeignete Studiendesign zur Bewertung des Schadens von Arzneimitteln ist von der Fragestellung abhängig**
 - **Signal detektion versus Schaden-“Nachweis“**
 - **Schadenprofil versus definiertes Einzelereignis**
 - **häufig und früh versus selten und spät**
 - **Ereignis nicht mit Erkrankung verbunden (Leberschaden bei Asthma) versus Ereignis mit Erkrankung verbunden (MI bei Diabetes)**

Zur Diskussion

- **vielen Fragestellungen lassen sich in RCT untersuchen, einige benötigen qualitativ hochwertige non-RCT**
- **in vielen Fällen sind Unzulänglichkeiten einer Studie (einschließlich Auswertung und Publikation) eher ein Qualitätsproblem der Studie als ein Problem des Studiendesigns**

Zur Diskussion

- **Auch für die Beschreibung des Schadens eines Arzneimittels soll eine hohe Ergebnissicherheit angestrebt werden. Dazu ist die Durchführung hochwertiger Studien mit dem Ziel der Untersuchung von Schadenaaspekten notwendig.**

Zur Diskussion

- **die Qualität der Berichte zu unerwünschten Wirkungen muss verbessert werden**
- **Daten zu unerwünschten Wirkungen müssen vollständig veröffentlicht werden**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

**Dillenburger Straße 27
D-51105 Köln**

Telefon +49-221/3 56 85-0

Telefax +49-221/3 56 85-1

Info@iqwig.de

www.iqwig.de