

Wie evidenzbasiert kann eine Nutzen-Schaden- Abwägung sein?

IQWiG Herbstsymposium 2010

Dr. med. Monika Lelgemann, MSc

Medizinischer Dienst des
Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen

Wie evidenzbasiert kann eine Nutzen-Schaden- Abwägung sein?

Annahme:

Evidenzbasierung beinhaltet auch die Komponente der zu erreichenden Ergebnissicherheit, nicht allein die Frage nach einer expliziten, systematischen und transparenten Vorgehensweise.

„Mit dem Begriff „Nutzen“ werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff „Schaden“ kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte (s. u.) bezeichnet.

Die Beschreibung von Nutzen und Schaden erfolgt dabei immer ausgehend von der zu evaluierenden Intervention.“

Schaden also in diesem Zusammenhang unabhängig von der sonst „üblichen Nomenklatur“ definiert.

LEADING ARTICLE

Drug Safety 2005; 28 (10): 851-870
0114-5916/05/0010-0851/\$34.95/0

© 2005 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Clarification of Terminology in Drug Safety

Jeffrey K. Aronson¹ and Robin E. Ferner²

1 Department of Clinical Pharmacology, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK

2 West Midlands Centre for Adverse Drug Reaction Reporting, City Hospital, Birmingham, UK

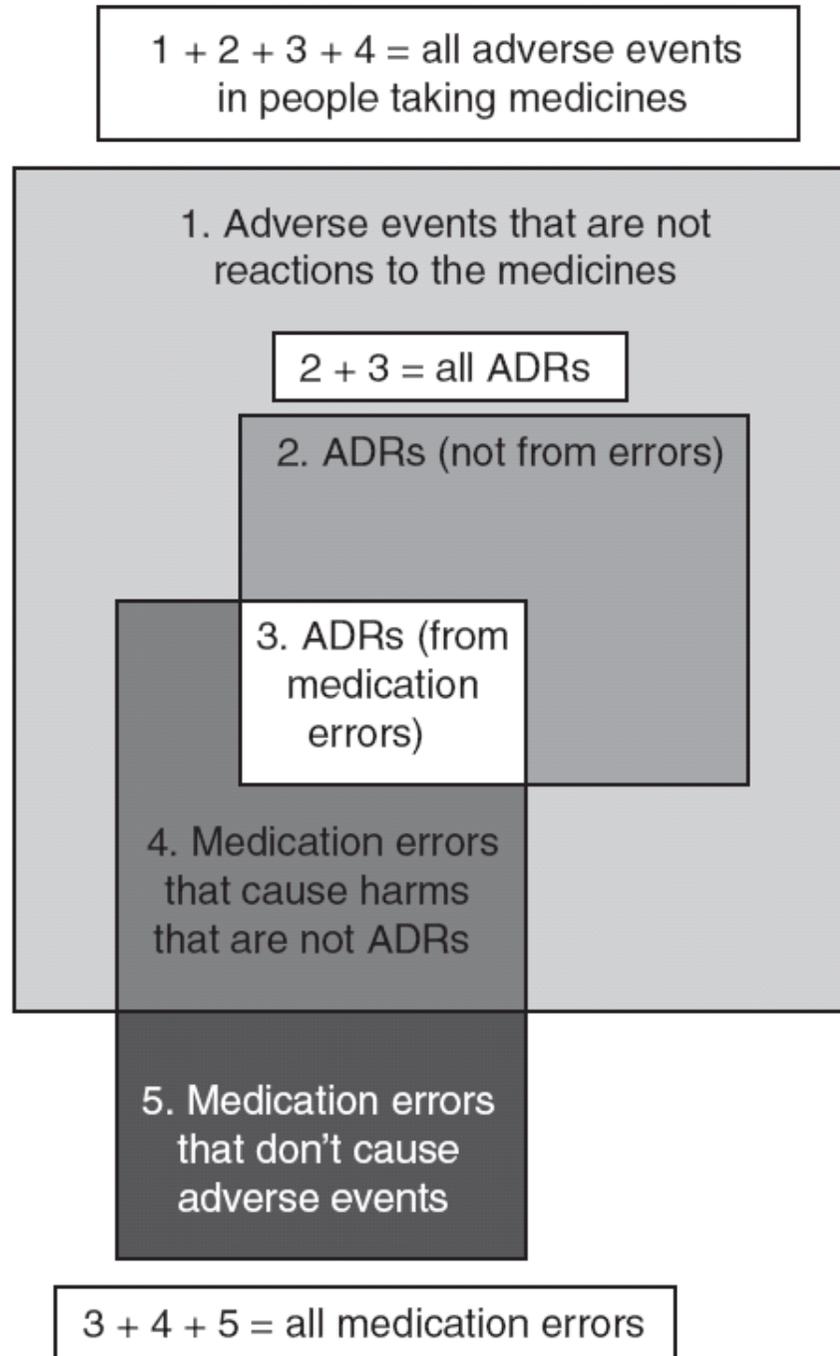


Fig. 1. A Venn diagram showing the relation between adverse events, adverse drug reactions, and medication errors; 'adverse drug events,' as defined by Bates et al.,^[6] would encompass areas 2 + 3 + 4. **ADRs** = adverse drug reactions.

Es geht um negative oder unerwünschte (Aus)wirkungen auf die

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität

„Schaden – Ergebnissicherheit“

Annahme:

Für eine Nutzen-Schaden Abwägung ist für negative und positive Effekte die gleiche Ergebnissicherheit erforderlich, hinsichtlich:

- Kausalität
- Auftretenswahrscheinlichkeit / Effektgröße

⇒ **In aller Regel führen hier randomisiert kontrollierte Studien zu den Ergebnissen mit der geringsten Wahrscheinlichkeit einer systematischen Verzerrung.**

„The effect of any treatment for a given patient is the difference between what would have happened to the patient as a result of giving him the treatment and what would have happened had treatment been denied.”

Senn, S. (1997)

Statistical issues in drug development. Chichester [u.a.]: John Wiley & Sons Ltd

Schaden : Erkennen versus Evaluieren

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Essay

Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science

Jan P. Vandembroucke

Summary

Two views exist of medical science: one emphasises discovery and explanation, the other emphasises evaluation of interventions. This essay analyses in what

soon as there is a hint of confirmation, a paper is submitted. The next wave of researchers immediately tries to check this idea, using their own existing data or their trusted lab experiments. They will look at different subgroups of

research loops that are a burden to the public purse.

In contrast, the discovery type of researcher is convinced that too much emphasis on evaluation actually hampers the progress of

Two views exist of medical science:

one emphasises discovery and explanation the other emphasis evaluation of intervention

Schaden: Erkennen versus Evaluieren

Box 1. Hierarchy of Study Designs for ~~Intended~~ Effects of Therapy

1. Randomised controlled trials
2. Prospective follow-up studies
3. Retrospective follow-up studies
4. Case-control studies
5. Anecdotal: case report and series

Confounding by indication
wesentlicher Grund für Hierarchie

„Confounding by risk ist kein Problem“

Fall-Kontroll Studie liefert am
schnellsten Ergebnis

Box 2. Hierarchy of Study Designs for Discovery and Explanation

1. Anecdotal: case reports and series, findings in data, literature
2. Case-control studies
3. Retrospective follow-up studies
4. Prospective follow-up studies
5. Randomised controlled trials

Two views exist of medical science:
one emphasises discovery and explanation the other
emphasis evaluation of intervention

The two hierarchies serve different purposes.

Many researchers truly enjoy the game of multiplicity of analysis with low priors in observational research: it is the duty of academics to explore hypotheses that are interesting, and to follow them up wherever they lead.

The difference with evaluative research might be a difference in “loss function”: the penalty for being wrong.

What is the best evidence for determining harms of medical treatment?

Jan P. Vandenbroucke

∞ See related article page 635

Es gibt keine eigene Hierarchie der Evidenz für die Evaluation von Schaden im Zusammenhang mit vergleichenden Nutzen-Schaden-Bewertungen

Nutzen-Schaden-Abwägung

worst case scenario?

	Überschätzung	Unterschätzung
Nutzen	+	
Schaden		+

Nutzen – möglichst konservative Effektschätzung

Schaden – was bedeutet hier die konservative Effektschätzung???? Sind RCTs immer ausreichend?

„Schaden – Morbidität“

- gastrointestinale Ulcera (symptomatisch)
- Blutungen
- Gewichtszunahme
- Stevens-Johnson-Syndrom
- Malignome
- Hautverfärbung (bläulich)
- Endoprothesenbruch



Assessing harms when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health-Care Program

Roger Chou^{a,*}, Naomi Aronson^b, David Atkins^{c,1}, Afisi S. Ismaila^d, Pasqualina Santaguida^d,
David H. Smith^e, Evelyn Whitlock^e, Timothy J. Wilt^f, David Moher^g

^a*Oregon Evidence-based Practice Center, Oregon Health & Science University, Department of Medicine,
3181 SW Sam Jackson Park Road, Mail Code: BICC, Portland, OR, USA*

^b*Blue Cross Blue Shield Evidence-based Practice Center, Blue Cross Blue Shield Association, Chicago, IL, USA*

^c*Office of Research Development, Veteran's Affairs Administration, Washington, DC, USA*

^d*McMaster Evidence-based Practice Center, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*

^e*Oregon Evidence-based Practice Center, Kaiser Center for Health Research, Portland, OR, USA*

^f*Minnesota Evidence-based Practice Center, Minneapolis VA Center for Chronic Disease Outcomes Research, MN, USA*

^g*University of Ottawa Evidence-based Practice Center, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada*

Accepted 21 June 2008

„Schaden in RCTs“/ potenzielle Probleme

- Schadenendpunkte selten als primäre Endpunkte definiert
- Anzahl eingeschlossener Patienten zu klein bei seltenen Ereignissen
- Qualität und Quantität der Berichte über Schaden unzureichend
(„in der Publikation gleicher Umfang wie Angaben zu den Autoren“)
- Beobachtungsdauer zu kurz

⇒ Ergebnisunsicherheit (größer als bei Nutzenendpunkten)

„Schaden in RCTs“/ potenzielle Probleme

- überwiegend explanatorischer Charakter der RCTs nicht pragmatisches Design
 - ⇒ „susceptible patients“ sind in diesen Studien unterrepräsentiert – systematische Unterschätzung der Häufigkeit negativer Wirkungen (negativer Effekte) kann die Folge sein
 - Unterschiede im Basisrisiko (ließen sich berücksichtigen)
 - Effektmodifikation (schwer zu erfassen)

Probleme der Anwendbarkeit größer als bei erwünschten Wirkungen???

RESEARCH

Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies

Panagiotis N. Papanikolaou, Georgia D. Christidi, John P.A. Ioannidis

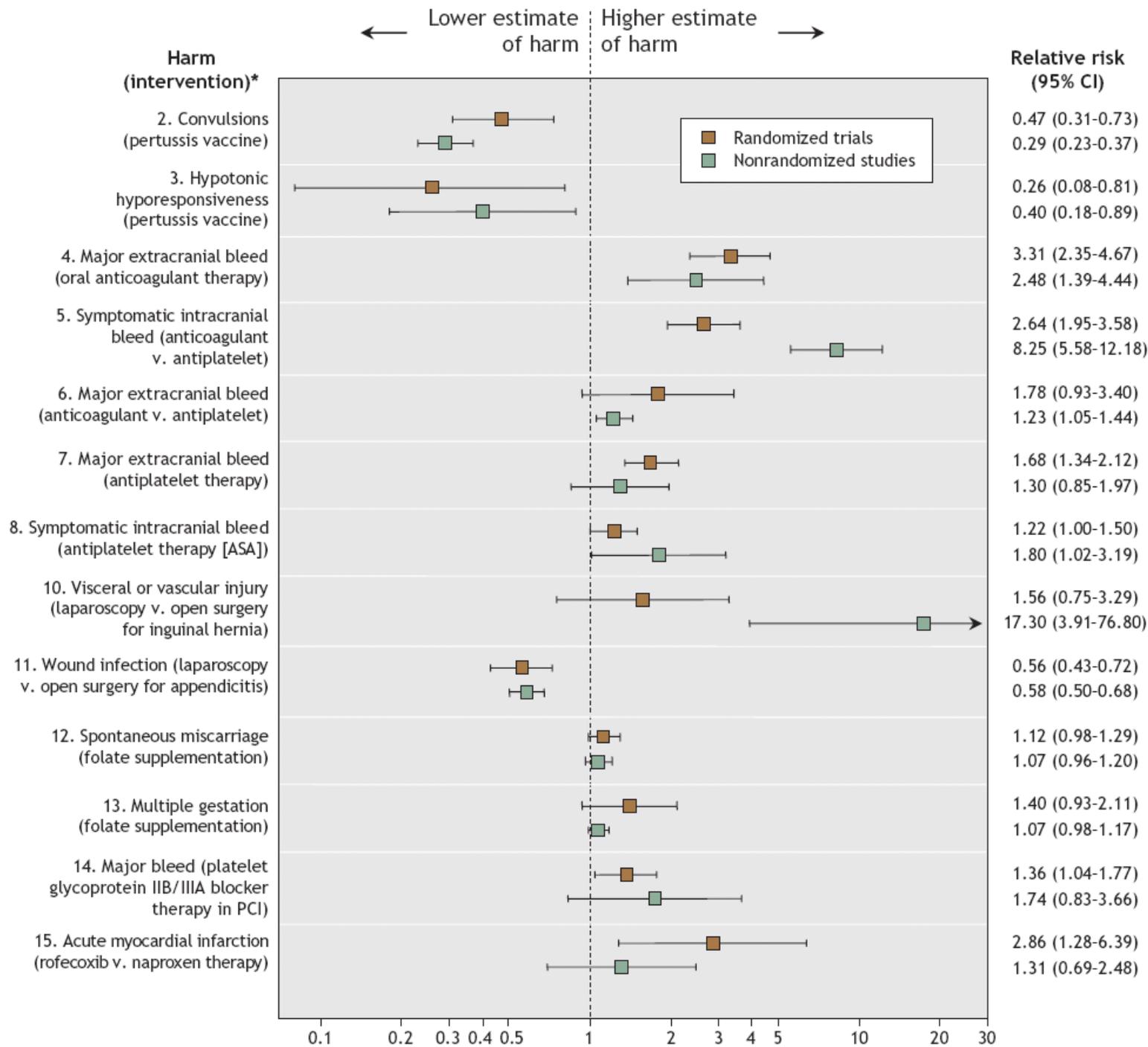
∞ See related article page 645

COMMENTARY

What is the best evidence for determining harms of medical treatment?

Jan P. Vandenbroucke

∞ See related article page 635



RCTs versus Non RCTs

13 verschiedene Interventionen, jeweils Vergleich der Effektschätzer für ausgewählte Schadenendpunkte ermittelt in randomisierten und nicht randomisierten Studien

in 5 der 13 Vergleiche größere Schadeneffekte in nicht randomisierten Studien

in 8 der 13 Vergleiche größere Schadeneffekte in RCTs

⇒ Effektschätzung hinsichtlich Schadenendpunkten im Vergleich RCT versus Nicht-RCT ist stark von der Intervention, der Indikation, bzw. der Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkung abhängig.

Editor's take

- Clinical trials are designed to show benefit of therapy. Evidence on harms of therapy is apparent usually only after larger, after-market, observational studies have been performed.
- In this study, the authors compared risks of 13 major harms of medical interventions using data from both randomized trials and observational studies. Contrary to current belief, the nonrandomized studies were often more conservative in their estimates of risk than the randomized trials were.

Implications for practice: Although we need both types of studies, it may be that data from randomized trials provide reasonable estimates of harms that could be used to guide clinical decisions and advise patients.

Zwischenfazit

- ✓ prinzipiell gleiche Anforderungen an Ergebnissicherheit für negative und positive Effekte einer Intervention im Zusammenhang vergleichender Nutzen-Schaden Abwägung
- ✓ in aller Regel RCTs am besten geeigneter Studientyp
- ✓ größere Ergebnisunsicherheit für Schaden **kann** sein durch:
 - Planung der Studie für „positive Endpunkte“
 - geringe Inzidenz der negativen Wirkungen
 - ggf. spätes Auftreten der negativen Wirkungen
 - Einschränkung der Anwendbarkeit (Übertragbarkeit) der Effektschätzungen

- ⇒ Ergebnisunsicherheit ist zu berücksichtigen, zumindest darzulegen, in Nutzen-Schaden-Abwägung
- ⇒ ggf. andere Studien einbeziehen, wenn **berechtigt angenommen werden kann**, dass Ergebnisse hinsichtlich Schaden aus z.B. Fall-Kontroll Studien oder anderen Beobachtungsstudien
 - entscheidungsrelevant werden können im Rahmen der Nutzen-Schaden-Abwägung
 - eine ohne diese Information nicht zu treffende Nutzen-Schaden-Abwägung möglich wird.

- Für jede (vergleichende) Nutzen-Schaden-Abwägung vorher nicht nur relevante Endpunkte festlegen, sondern den gesamten Entscheidungskontext darlegen, aus welchem sich auch ergibt, ob **ausnahmsweise** andere Studien als RCTs zu berücksichtigen sind.
 - Möglicherweise 2-stufiges Verfahren erforderlich
- Darlegung des Entscheidungskontextes sowieso zwingend, um Werturteile im Rahmen der Nutzen-Schaden-Abwägung transparent machen zu können.

VOLUME 23 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

E D I T O R I A L

Acting on Imperfect Evidence: How Much Regret Are We Ready to Accept?

Benjamin Djulbegovic *H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute at the University of South Florida, Tampa, FL*
Andrew Frohlich and Charles L. Bennett, *Jesse Brown VA Medical Center and the VA Midwest Center for Health
Services Research and Policy Studies, the Division of Hematology/Oncology of the Department of Medicine, the Institute
for Health Services Research and Policy Studies, and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern
University, Chicago, IL*

Nutzen nach Windeler:

Positive medizinisch Effekte (kausale Folge) einer Intervention (im Vergleich zur Standardtherapie) im Sinne einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs, der Symptomatik oder Lebensqualität von Patienten in mehr als geringfügigem Ausmaß

Kausalitätsanforderung \Rightarrow
Primat der randomisiert kontrollierten Studie

Brutto-Nutzen: vor Bilanzierung mit Schaden

Netto-Nutzen: nach Bilanzierung mit Schaden





EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Benefit-risk methodology project

Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment



Approach/method	Relevance to regulators	Usefulness
QALYs/DALYs	Current focus on health outcomes restricts their relevance, but as they are multi-criteria models, they could be developed for both regulators and health technology assessors.	Medium
TURBO	Too restricted; it is a simplistic multi-criteria model.	None
Kaplan-Meier estimator	Relevant to displaying changes in health states over time, these can be used in Markov models or decision trees, and can incorporate the utilities of the health states.	Medium
NNT/NNH	These statistics don't provide a means for balancing benefits against risks, and their focus on probability differences can lead to logically unsound decisions.	None
Conjoint analysis	Focuses on trade-offs between favourable and unfavourable effects, particularly relevant to eliciting patients' preferences but doesn't consider uncertainty.	Medium
Contingent valuation	Converts all effects into monetary values, so not relevant to regulators.	None
Stated preferences	These methods for assessing utilities and probabilities, can be relevant to any of the above models.	Low

Approach/method	Relevance to regulators	Usefulness
Qualitative approach	Essential to follow a structured set of steps for any regulatory decision and to develop a quantitative model.	High
Discrete event simulation	Complex models such as Archimedes could be relevant post-approval to understand actual drug usage. Lack of transparency restricts understanding of its results.	Low
Probabilistic simulation	Can illuminate the risk/benefit trade-off when uncertainty is a major feature of a regulatory decision.	Medium
System dynamics	No use of this approach has yet appeared, but it may be relevant to post-approval decisions about drug usage.	Low
Bayesian belief networks (BBNs)	No use yet reported, but may be relevant to modelling the conditional uncertainties about safety and efficacy.	Low
Bayesian statistics	Can integrate evidence and its uncertainty, both pre- and post-approval, with multiple criteria in decision models.	High
Decision trees and influence/relevance diagrams	Many applications in the medical decision making literature demonstrate the relevance of this approach. Can be integrated with BBNs and MCDA.	High
Evidence-based benefit and risk model	A simple multi-criteria model that is too prescriptive and restricted in scope. Can be subsumed under MCDA.	None
Incremental net health benefit	A simple multi-criteria model, restricted in scope, that can be extended to accommodate uncertainty.	Low
Markov processes	Extends a decision tree to include the movement between health states over time. May be most relevant for post-approval decisions.	Medium
Multi-criteria analysis (esp. MCDA)	Multi-criteria decision analysis extends decision theory to accommodate multiple, conflicting objectives. Provides common units of value for both benefits and risks.	High
Principle of threes	Too restricted and simplistic to be relevant to regulators.	None



Qualitative Ansätze

Beschrieben: (explizit, systematisch & transparent)

- Problembeschreibung
- Zielsetzung
- Alternativen
- Konsequenzen (der Entscheidung)
- Nutzen-Schaden-Abwägung
- Ausmaß der Unsicherheit beschreiben
- Risikoeinstellung darlegen (Primat des Nicht-Schadens??)
- Konsistenz der Entscheidungen prüfen

