

IQWiG-Herbst-Symposium
Köln, 19.-20. November 2010

Messung der Lebensqualität als Methode der Nutzen-Schaden-Abwägung?

Thomas Kohlmann

**Institut für Community Medicine
Universität Greifswald**



Aspekte des Nutzens*

Mortalität

Morbidität

Lebensqualität

Mortalität

Morbidität

Lebensqualität

Aspekte des Schadens*

* IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 3.0, 2008

Aspekte des Nutzens*

Mortalität

Morbidität

Lebensqualität

Mortalität

Morbidität

Lebensqualität

Aspekte des Schadens*

* IQWiG: Allgemeine Methoden, Version 3.0, 2008

Übersicht

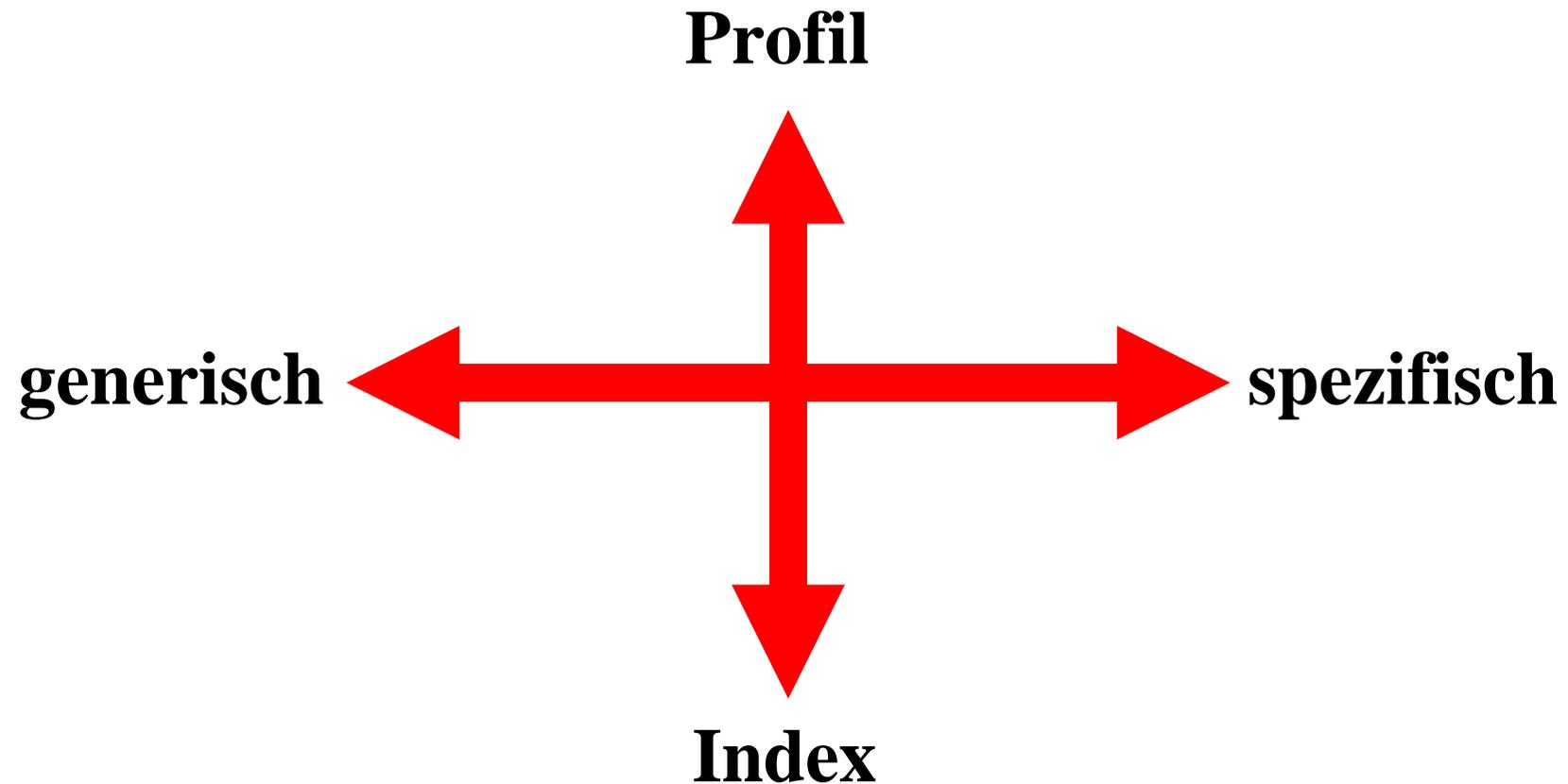
- 1** Konzept und Methode der Lebensqualitätsmessung
- 2** Nutzen-Schaden-Abwägung anhand von 3 Beispielen
- 3** Benefit-Risk-Methodology Projekt der EMA

Definition

„Lebensqualität bedeutet hier *[in der Medizin]* die vom Befragten ausgehende Beurteilung von Befinden und Funktionsfähigkeit in psychischen, physischen, sozialen und emotionalen Lebensbereichen.“

M. Bullinger 1996

Systematik der Lebensqualitätsmessung



Beispiel: SF-36 Gesundheitsfragebogen

**Körperliche
Summenskala**

Allg. Gesundheitswahrnehmung

Körperliche Funktionsfähigkeit

Körperliche Rollenfunktion

Schmerz

**Psychische
Summenskala**

Soziale Funktionsfähigkeit

Vitalität

Psychisches Wohlbefinden

Emotionale Rollenfunktion

EQ-5D

31. Im Folgenden finden Sie fünf Gruppen (A-E) mit jeweils drei Aussagen.

Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch und kreuzen Sie in jeder Gruppe das **eine** Kästchen [] an, das **am besten** auf Sie zutrifft.



A. Beweglichkeit / Mobilität:

- Ich habe keine Probleme herumzugehen.[]
- Ich habe einige Probleme herumzugehen.[]
- Ich bin ans Bett gebunden.[]

B. Für sich selbst sorgen:

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen.[]
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.[]
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.[]

C. Allgemeine Tätigkeiten:

(z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.[]
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.[]
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.[]

D. Schmerzen / Körperliche Beschwerden:

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.[]
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.[]
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.[]

E. Angst / Niedergeschlagenheit:

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.[]
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.[]
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.[]

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

Quantifying trade-offs: quality of life and quality-adjusted survival in a randomised trial of chemotherapy in postmenopausal patients with lymph node-negative breast cancer



Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

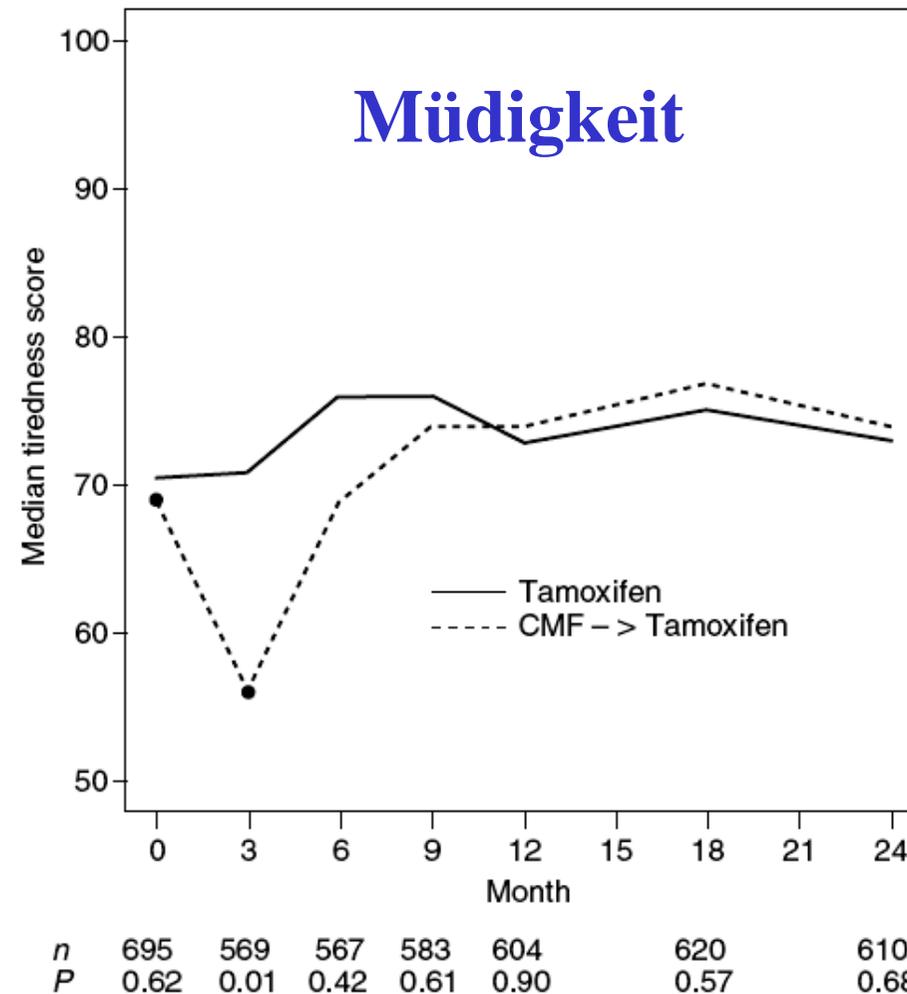


Figure 1 Median tiredness scores by treatment group over the first 24 months. Higher values indicate less tiredness (i.e. better QL).

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

SHE: subjective health estimation

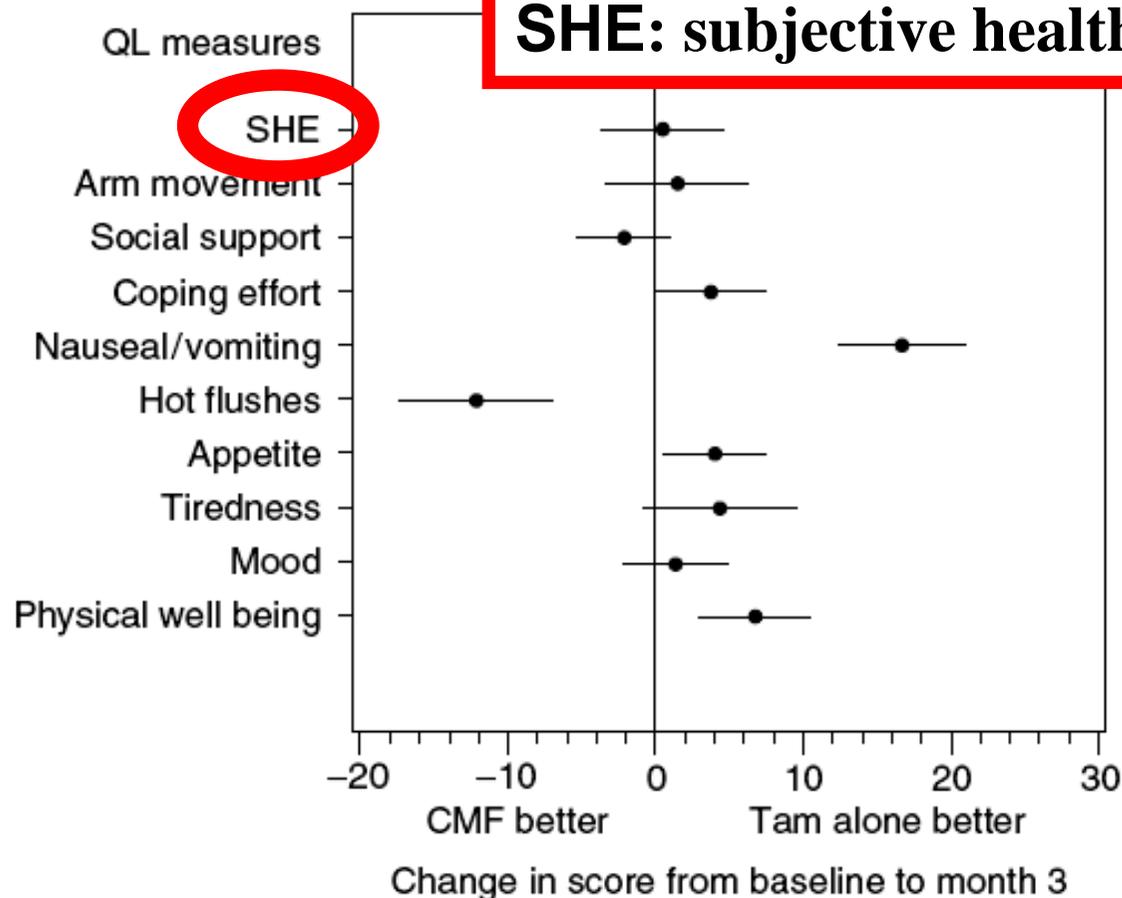


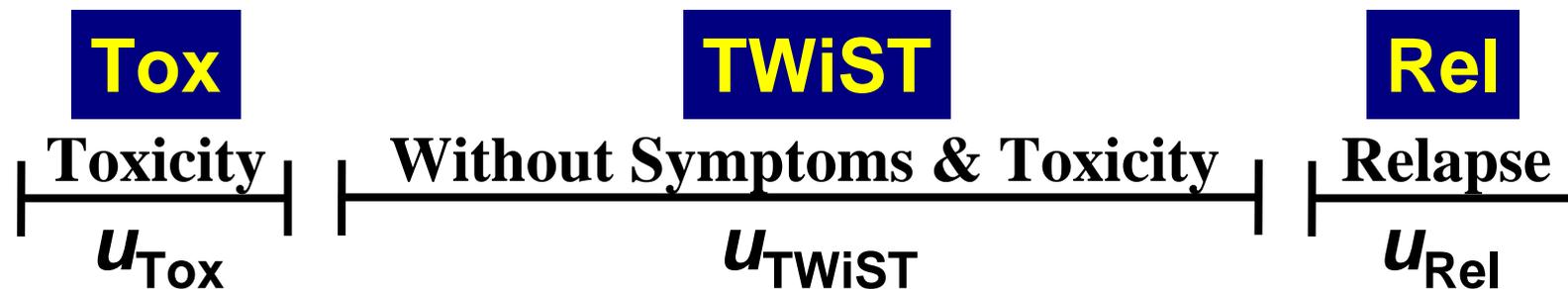
Figure 4 Mean treatment differences over the first 3 months with their respective 95% confidence intervals ($N=914$). Positive values indicate either an improvement or less deterioration in QL for patients randomised to receive Tam alone compared with patients randomised to receive CMF followed by Tam.

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

6-Jahres-Überlebensraten

	Gesamt		Rezidiv-frei	
	%	p	%	p
Tamoxifen	87		78	
Chemo (CMF) → Tamoxifen	91	0.07	83	0.05

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer



Quality-adjusted **T**ime **W**ithout **S**ymptoms & **T**oxicity

$$Q\text{-TWiST} = u_{Tox} \times Tox + u_{TWiST} \times TWiST + u_{Rel} \times Rel$$

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

Q - TWiST

	Monate	p
Tamoxifen	61,4	
Chemo (CMF) → Tamoxifen	62,5	0.03

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

Sensitivitätsanalyse

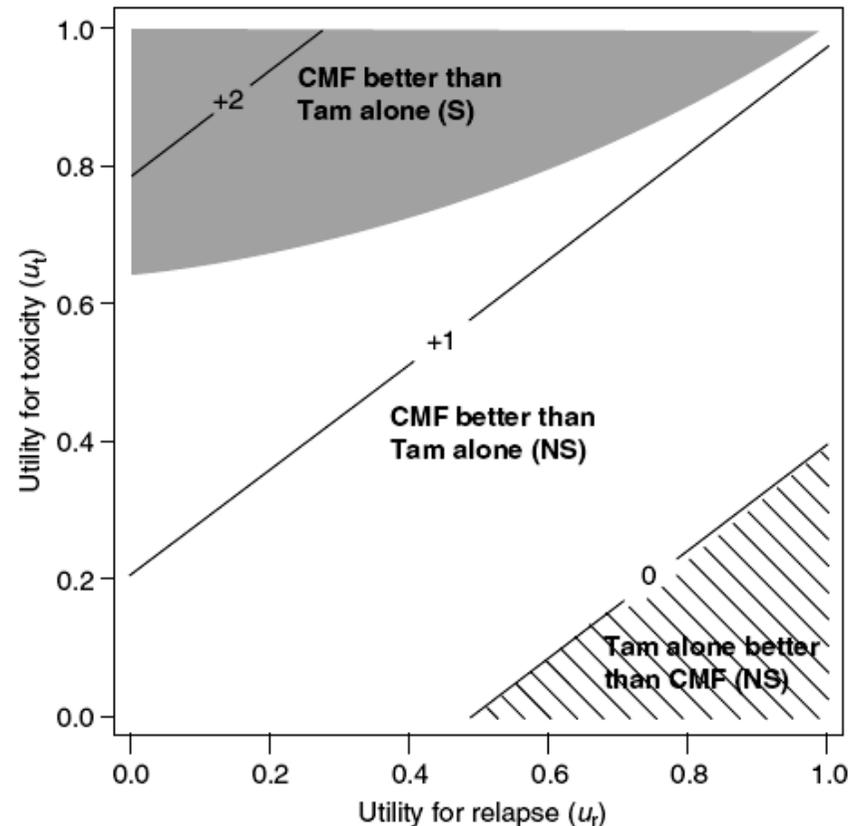


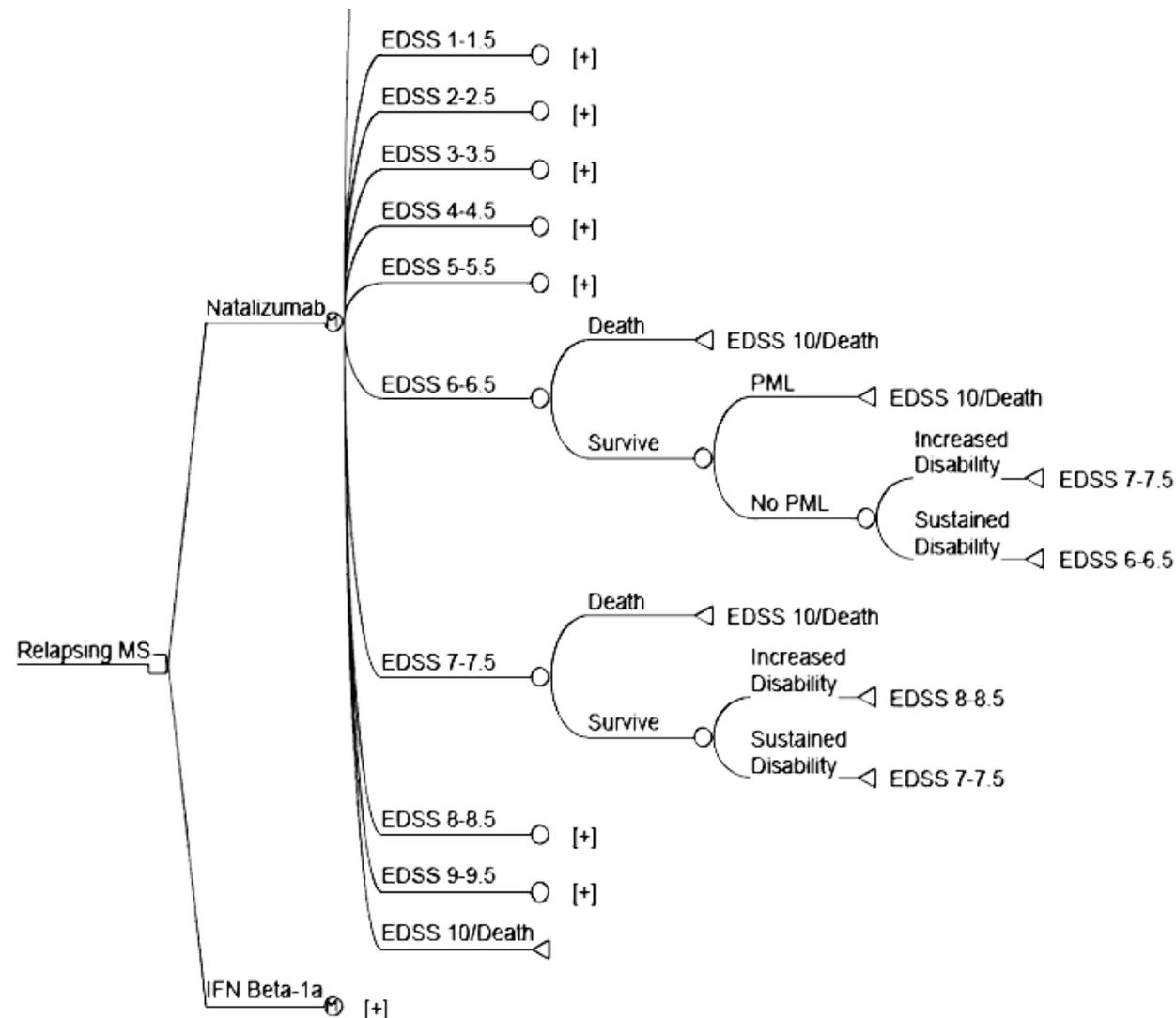
Figure 5 Threshold utility analysis of the total sample ($N = 1669$). The diagonal lines indicate the units of months gained in Q-TWiST for different utilities for Tox and Rel. The utility for TWiST is defined as $u_{\text{twist}} = 1$ (i.e. reference state). The solid line labelled 0 is the threshold above which CMF followed by Tam results in improved Q-TWiST. The area below 0 with hatch marks represents improved Q-TWiST for Tam alone. The shaded region (top left) represents utilities (u_t and u_r) for which the improvement in Q-TWiST is statistically significant ($P \leq 0.05$). S = significant and NS = not significant.

Bernhard et al. 2004, British Journal of Cancer

- **RCT**
- **Tox, TWiST, Rel – Zeiten aus Daten der Studie berechnet (Kaplan-Meier)**
- **u_{Tox} , u_{TWiST} , u_{Rel} aus Daten der Studie berechnet (CAVE: einfacher Indikator)**
- **Einfaches Berechnungsschema (Q-TWiST)**
- **CMF → Tamoxifen vs. Tamoxifen allein unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden**

Thompson et al. 2008, Neurology

Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab



Thompson et al. 2008, Neurology

Base case input	Estimate	Range	Reference
Treatment effects			
Relative reduction in relapse			
Interferon β -1a	0.32	0.21, 0.68	23
Natalizumab	0.68	0.32, 0.78	1
Annual risk of developing PML			
Interferon β -1a	0	0, 0	
Natalizumab	0.00067	0.0067, 0.000067	2
Utilities			
EDSS 0	0.78	0.64, 0.92	28
EDSS 1-1.5	0.78	0.72, 0.84	28
EDSS 2-2.5	0.64	0.58, 0.69	28
EDSS 3-3.5	0.51	0.44, 0.57	28
EDSS 4-4.5	0.42	0.29, 0.54	28
EDSS 5-5.5	0.36	0.19, 0.52	28
EDSS 6-6.5	0.31	0.24, 0.39	28
EDSS 7-7.5	0.17	0.06, 0.29	28

Thompson et al. 2008, Neurology

	Natalizumab	Interferon β -1a	Perfect treatment
Natural history cohort	8.70	8.70	8.70
Health gains			
Delayed progression	+0.08	+0.06	+0.71
Reduced relapse rates	+0.78	+0.37	+1.17
Health losses			
Non-PML side effects	-0.002	-0.003	
PML	-0.055	0	
Net health effects associated with treatment	9.50	9.12	10.59

Data are presented in quality-adjusted life-years. Numbers may not sum due to rounding.
PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

Thompson et al. 2008, Neurology

Table 3 Model inputs and scenarios that influenced results

	No treatment	Interferon β -1a	Natalizumab	Perfect treatment
Natalizumab's relative relapse reduction decreased to 35%	8.70	9.12	9.12	10.59
Interferon β -1a's relative relapse reduction increased to 65%	8.70	9.50	9.50	10.59
Increasing risk of PML every 18 mo	8.70	9.12	8.76	10.59
Increased disability progression	7.06	7.61	8.09	10.59
10-y time horizon	4.91	5.19	5.48	5.96
2-y time horizon	0.85	0.92	0.99	1.06

Data are presented in quality-adjusted life-years.
PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

Thompson et al. 2008, Neurology

- **Modellierung (Markov-Modell)**
- **Alle Input-Parameter aus der Literatur**
- **Quality adjusted life years (QALYs)**
- **Sensitivitätsanalyse**
- **Natalizumab > INF β -1a**

Lynd et al. 2010, Value in Health

Using the Incremental Net Benefit Framework for Quantitative Benefit-Risk Analysis in Regulatory Decision Making – A Case Study of Alosetron in Irritable Bowel Syndrome

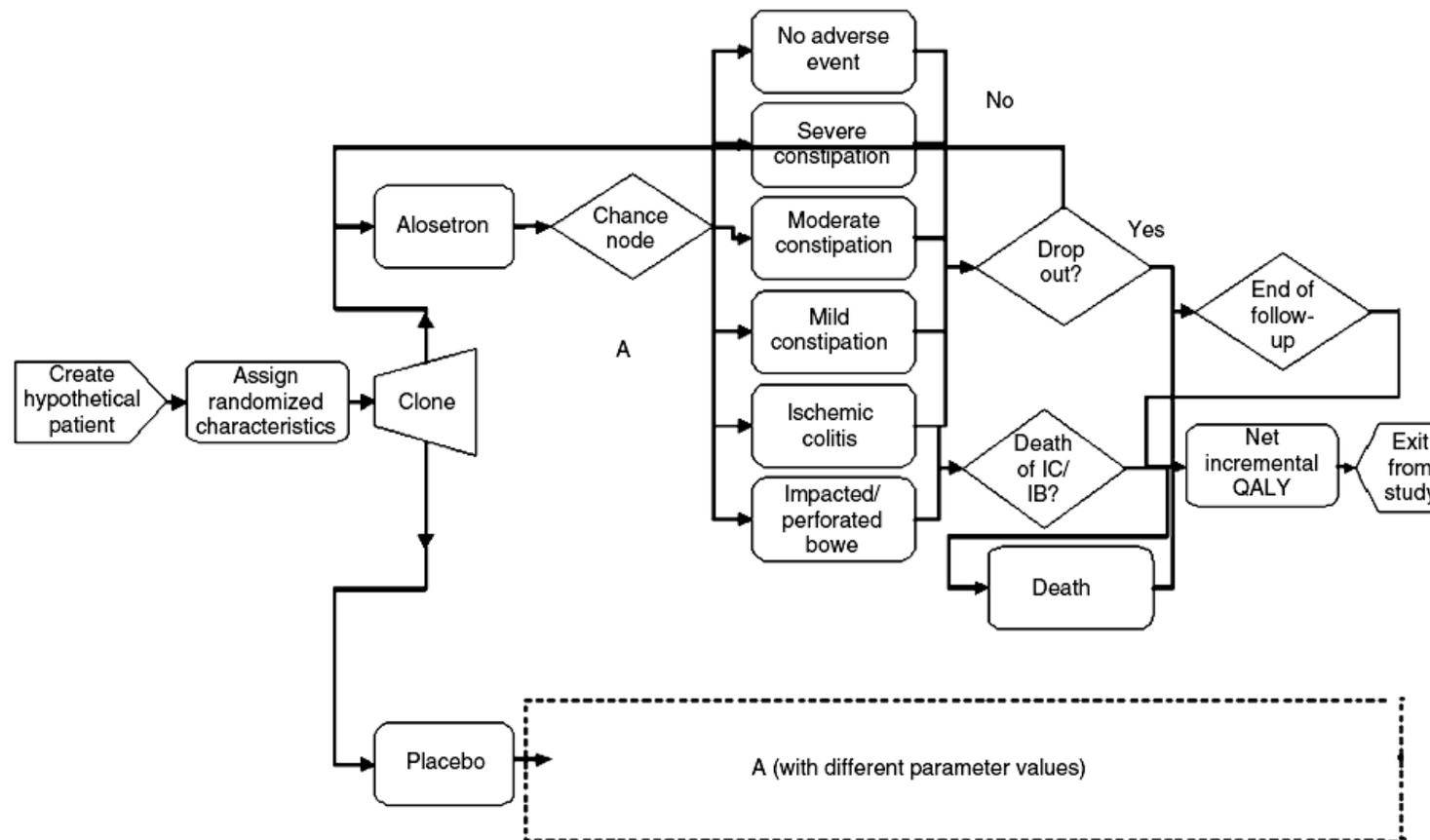


Figure 1 Discrete event simulation model.

Lynd et al. 2010, Value in Health

Table 1 Preference weights (scaled to range from 0 to 1) for treatment outcomes derived using conjoint analysis

Outcome	Frequency	Disutility* (scaled)
Abdominal pain	1–2 days a week	0.0151
	3–5 days a week	0.0378
	6–7 days a week	0.0529
Urgency	1–2 days a week	0.0198
	3–5 days a week	0.0753
	6–7 days a week	0.0817
Diarrhea	1–2 times a day	0.0269
	3–4 times a day	0.0827
	>4 times a day	0.1042
Constipation	1–2 days a week	0.0143
	3–5 days a week	0.0359
	6–7 days a week	0.0502
Moderate colitis		0.0177
Severe colitis		0.1258
Impacted bowel		0.0987
Perforated bowel		0.3072

*Disutility equals the utility (i.e., health-related quality of life) decrement associated with a specific level of symptoms. For example, a patient with a baseline utility of 0.8 experiences an episode of severe colitis; their utility would decrease to $0.8 - 0.1258 = 0.6742$.

Conjoint-Analyse /Discrete Choice Experiment

Feature	Treatment A	Treatment B
Efficacy		
Mild- Moderate Side Effects	<p>Occasional mild symptoms. Treat with over-the-counter medicines</p>	<p>Frequent moderate symptoms. Treat with a prescription medicine</p>
Serious Side-Effect Risks	<p>1 patient out of 100 (1%) will have a bleeding ulcer</p>	<p>5 patients out of 100 (5%) will have a bleeding ulcer</p>
	<p>5 patients out of 100 (5%) will have a stroke</p>	<p>15 patients out of 100 (15%) will have a heart attack</p>



Qu.: A. Towse, RTI

Eigenschaften von Quellen für LQ-Daten

	Eigene Studie (z.B. RCT)	Externe Daten
Messung des Nutzens	++	+
Messung des Schadens	?	+
„Integrität“ der Daten	++	?
Interne Validität	++	?
Externe Validität	?	+
Zeithorizont	meist kurz	lang

EMA 2010*) - Usefulness to regulators

High

Bayesian statistics
Decision trees and influence/
relevance diagrams
Multi-criteria analysis (MCDA)

Medium

Probabilistic simulation
Markov processes
QALYs/DALYs
Kaplan-Meier estimator
Conjoint analysis

Low

Discrete event simulation
System dynamics
Bayesian belief networks
Incremental net health benefit

None

Evidence-based benefit
and risk model
Principle of threes
TURBO
NNT/NNH
Contingent valuation
Stated preferences

EMA 2010*) - Usefulness to regulators

High

Bayesian statistics

Decision trees and influence/
relevance diagrams

Multi-criteria analysis (MCDA)

Medium

Probabilistic simulation

Markov processes

QALYs/DALYs

Kaplan-Meier estimator

Conjoint analysis

Low

Discrete event simulation

System dynamics

Bayesian belief networks

Incremental net health benefit

None

Evidence-based benefit
and risk model

Principle of threes

TURBO

NNT/NNH

Contingent valuation

Stated preferences

Resümee

- 1** Quantitative Nutzen-Schaden-Abwägung erfordert eindimensionale Lebensqualitätsdaten
- 2** Nutzwerte, QALYs oder vergleichbare Ansätze bieten die Möglichkeit eines „multi-criteria“ Ansatzes
- 3** Nutzwerte, QALYs oder vergleichbare Ansätze sind keine perfekten Maße
- 4** Der Grad der Anwendbarkeit dieser Methoden im Bereich regulatorischer Entscheidungen muss noch bestimmt werden

**Vielen Dank für
Ihre Aufmerksamkeit!**

Thomas.Kohlmann@uni-greifswald.de