

Georg Marckmann  
Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin

# Frühe Nutzenbewertung in der Onkologie aus ethischer Sicht

Frühjahrstagung der DGHO

Frühe Nutzenbewertung in der Onkologie 2012 –  
ein Diskurs von Politik, Ethik, Klinik und Industrie

Berlin, 16. März 2012





1. Ist eine frühe Nutzenbewertung in der Onkologie aus ethischer Sicht vertretbar oder gar geboten?

Falls ja:

2. Wie kann die frühe Nutzenbewertung in einer *ethisch vertretbaren* Art und Weise durchgeführt werden?

(⇒ Wie wird mit den unvermeidbaren (!) Werturteilen bei der Nutzenbewertung umgegangen?)



Zum Zeitpunkt der Zulassung: Nutzenpotenzial unter Routinebedingungen häufig nicht/schwer abschätzbar

- Zulassungsstudien  $\Rightarrow$  Wirksamkeit („efficacy“) unter Idealbedingungen
- Selektives, nicht-repräsentatives Studienkollektiv
- Surrogat-Endpunkte statt patientenrelevanter Endpunkte (Gesamtüberleben, Lebensqualität)
- Kein Vergleich mit der etablierten Standard-Therapie
- $\Rightarrow$  Frühe *Nutzenbewertung* nur eingeschränkt möglich
- $\Rightarrow$  Aber: Identifizierung der noch offenen versorgungsrelevanten Fragen geboten (sollte primäres Ziel bei AMNOG-NB sein!)
- $\Rightarrow$  Weitere, unabhängig vom Hersteller geplante (ggf. öffentlich finanzierte) klinische Studien nach Zulassung
- $\Rightarrow$  Preisverhandlungen/Höchstpreise auf der Grundlage von *validen* Nutzenbewertungen (bei Mittelknappheit) ethisch geboten



## Formale ethische Anforderungen an Erstellung der Methodik

- **Legitimität**
  - Entwicklung der Methodik durch eine hierfür legitimierte Institution (*Legitimation des IQWiG für Operationalisierung?*)
- **Transparenz**
  - Explizite Formulierung & Veröffentlichung der Methodik (*nicht als Anhang zu einer Einzelbewertung*)
  - Explizite Benennung der bei der Nutzenbewertung unvermeidlichen(!) Werturteile (*fehlt in der Operationalisierung des IQWiG*)
- **Begründung**
  - Erläuterung des Vorgehens (Literatur? Expertenberatung? Internationale Erfahrungen? z.B. HAS?) (*fehlt*)
  - Nachvollziehbare Begründung der Werturteile (*fehlt in der Operationalisierung des IQWiG*)
  - Sofern keine Begründung möglich: Erläuterung der Setzungen (*fehlt*)
- **Partizipation**
  - Mindestens: Möglichkeit der Stellungnahme & Diskussion (*fehlt bislang*)

Hierarchisierung (Gewichtung) der Zielgrößen

Auswahl der Zielgrößen

Festlegung der Konfidenzintervalle

Zielgrößenkategorie

Verbindung von Größe & Verlässlichkeit der Effekte in einer Maßzahl

Festlegung der Risikoschwelle

Relative Risiken:

- Verwendung *relativer* (nicht absoluter) Effektmaße
- Festlegung des Schwellenwerts

Einschränkung auf relevante Veränderungen

Forderung einer moderaten Verbesserung

Herausforderung: Begründung der Werturteile oft schwierig, „Setzungen“ unvermeidbar  
 ⇒ explizit als solche deklarieren  
 ⇒ „Legitimation durch Verfahren“

		Zielgrößenkategorie		
		Überlebenszeit (Mortalität)	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Lebensqualität)	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Zusatznutzen	<b>Erheblich</b> nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>große Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 0,85</b> (RR <sub>1</sub> = 0,50)	<b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) und Risiko ≥ 5% <sup>2</sup>	<b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) und Risiko ≥ 5% <sup>2</sup>
	<b>Beträchtlich</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>deutliche Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens			<b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)
	<b>Gering</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens	Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	Relevante Verbesserung <sup>1</sup>

gesetzt  
 ldierten  
 enden C  
 AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverord  
 elten für Non-Response.  
 ertervals, RR<sub>1</sub>: tatsächliches Relatives Risiko



Auswahl geeigneter Endpunkte

Gewichtung der Endpunkte

- v.a. Überlebenszeit vs. Lebensqualität (Symptomkontrolle, Nebenwirkungen)

Auswahl einer geeigneten Vergleichstherapie

Ableitung des angemessenen Preises von der Zusatznutzen-Kategorie

Bestimmung der europäischen Vergleichspreise

....

- ⇒ Werturteile sind nicht zu vermeiden
- ⇒ Methoden zum angemessenen Umgang mit den Werturteilen entwickeln ⇒ „**Legitimation durch Verfahren**“
  - z.B. Scoping-Process zu Beginn der Nutzenbewertung



Prüfung der verfügbaren Evidenz zum Zusatznutzen onkologischer Therapien nach der Zulassung ist ethisch geboten

Primäres Ziel der frühen Nutzenbewertung: Identifizierung von Evidenzlücken statt abschließender Preisfestlegungen

⇒ Planung von *Post-Zulassungsstudien*

Offene Diskussion über die *Angemessenheit* des quantifizierten Vorgehens des IQWiG & der darin impliziten, unvermeidlichen Werturteile erforderlich

- Grundlage: bisherige Erfahrungen mit der Nutzenbewertung & evtl. retrospektive Plausibilitätskontrolle
- Ggf. Modifikation des Verfahrens
- Ggf. Adjustierung der impliziten Werturteile

⇒ „**Legitimation durch Verfahren**“