



Gesellschaft für Thrombose- und
Hämostaseforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover

Tel. 0511.532 8488

Fax: 0511 532 4147

mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 - 0

Fax: 030.27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Im Mediapark 8 (KölnTurm)

50670 Köln

7. August 2014

**Stellungnahme zu
IQWiG Allgemeine Methoden
Entwurf Version 4.2**

1. **Zusammenfassung**
2. **Einleitung**
3. **Diagnostische Verfahren (Kapitel 3.5)**
4. **Kosten-Nutzen-Bewertung (Kapitel 4)**
5. **Gesundheitsinformationen (Kapitel 6)**
6. **Was fehlt?**
7. **Literatur**

1. Zusammenfassung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) legt nach der Veröffentlichung seines Methodenpapiers vom November 2013 jetzt den Entwurf einer weiteren Aktualisierung vor. Schwerpunkte sind die Integration der Kosten-Nutzen-Bewertung und die Gesundheitsinformationen. Dazu wurde eine Reihe weiterer inhaltlicher Änderungen vorgenommen. Kritikpunkte unsererseits betreffen:

- **Diagnostische Verfahren**

Das Thema ist hoch aktuell. Vor allem in der Onkologie, aber auch in der Hämatologie und Hämostaseologie, gibt es eine Fülle neuer Angebote, vor allem von sog. Biomarkern. Das Methodenpapier beschränkt den Nutzen neuer diagnostischer Verfahren auf die nachfolgende Therapie oder präventive Maßnahmen. Es fehlt hier das Kriterium der Diagnosesicherung.

Bei den Studienformen wird das zunehmend häufig eingesetzte Instrument der retrospektiven Analyse von Biomarkern in prospektiv geplanten Studien nicht diskutiert.

- **Kosten-Nutzen-Bewertung**

Wir begrüßen die Integration dieses wichtigen Themas in das Methodenpapier. Ein konzeptioneller Fortschritt des gesamten Prozesses der Kosten-Nutzen-Bewertung ist

insbesondere die Aufnahme einer ausführlicheren Darstellung von Methoden zur gewichteten Bewertung von Endpunkten (Analytic Hierarchy Process, Conjoint Analyse). Diese Methodik kann auch die Basis für eine Hierarchisierung von Endpunkten im Rahmen anderer Verfahren der Nutzenbewertung sein.

Die Instrumente zur Berechnung des Gesamtnutzens, wie QALY u. a., werden im Methodenpapier nur beschrieben. Eine tiefere Auseinandersetzung ist Aufgabe des gesundheitspolitischen Diskurses, kann in Einzelverfahren auch im G-BA stattfinden. Im Methodenpapier ist eine klarere Festlegung auf das jeweils anzuwendende Berechnungsmodell wünschenswert.

- **Gesundheitsinformationen**

Unabhängige Informationen sind wichtig. Das IQWiG orientiert sich bei der Auswahl der zu kommentierenden Krankheitsbilder an einer Prävalenz von 1%. Diese Gesamtzahl wird dem diagnostisch und therapeutisch relevanten Verständnis der biologischen Heterogenität von Erkrankungen und Krankheitsverläufen nicht gerecht.

Die größte Herausforderung bei Gesundheitsinformationen ist die Aktualität der Inhalte. Der Aufwand ist hoch. In der Onkologie erhebt sich angesichts zahlreicher, bereits bestehender Patienten-orientierter Angebote die Frage nach dem Bedarf an weiteren, arbeitsintensiven Angeboten. Hier sind Kooperationen sinnvoll.

- **Was fehlt im Methodenpapier 4.2?**

Im Rahmen der bisherigen Verfahren zur Nutzenbewertung neuer Arzneimittel haben sich zahlreiche, z. T. gravierende Defizite der IQWiG Methodik gezeigt. Sie werden in dieser Aktualisierung leider nicht korrigiert.

2. Einleitung

Das IQWiG wird vom G-BA bei Bewertungsverfahren mit der Erstellung von Berichten beauftragt. Die vom IQWiG angewandte Methodik ist im Schriftstück ‚Allgemeine Methoden‘ dargelegt, zuletzt aktualisiert in der Version 4.1. Der jetzt vorgelegte Entwurf für die Version 4.2 ergänzt das bisherige Methodenpapier vor allem um das Thema der Kosten-Nutzenbewertung und eine ausführlichere Darstellung der Gesundheitsinformationen. Wir fokussieren im Folgenden auf die neuen Inhalte und greifen darüber hinaus einige Punkte auf, bei denen die bisherige Methodik weiterhin Defizite aufweist [1]. Letztere Themen sind nicht neu, sondern auch Inhalt des in den letzten Jahren intensiveren Austausches zwischen dem IQWiG, unserer und anderen Fachgesellschaften.

3. Diagnostische Verfahren (Kapitel 3.5)

Das Methodenpapier geht von der Grundannahme aus, dass der Wert diagnostischer Verfahren durch sich anschließende therapeutische oder präventive Verfahren definiert wird. Dem stimmen wir inhaltlich zu, es fehlt bei dieser Festlegung aber der ganze Bereich der Diagnosesicherung. In den Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Diagnose und Therapie von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen werden diagnostische Verfahren aufgenommen, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:

1. erforderlich zur Diagnosesicherung;
2. prädiktiv für die anschließende Therapie oder präventive Verfahren;
3. qualitätsgesichert.

Ad 1) Diagnosesicherung

Diagnosen in der Hämatologie, Onkologie und der Hämostaseologie werden auf der Basis der aktuellen WHO-Klassifikation erstellt. Deren Erfüllung erfordert z. B. bei akuten Leukämien oder myeloproliferativen Neoplasien die Durchführung immunologischer, zytogenetischer oder molekularbiologischer Tests. Sie werden als krankheitsdefinierend bezeichnet [2]. Nicht jedes dieser Testverfahren ist unmittelbar Therapie-relevant. Sie sichern aber die Diagnose, verhindern in der Differenzialdiagnose die Durchführung weitergehender (überflüssiger) Untersuchungen, sind Voraussetzung für die Kodierung von Erkrankungen nach dem ICD-Code, und haben sozialmedizinische Bedeutung.

Methoden zur Diagnosesicherung nach nationalen und internationalen Standards sollen in das Methodenpapier aufgenommen werden.

Ad 2) Weiterer Nutzen für Therapie und/oder präventive Maßnahmen

In der Hämatologie, Onkologie und der Hämostaseologie gibt es aktuell fast täglich neue Angebote potenzieller Biomarker für die Labordiagnostik. Dazu kommt die intuitive Attraktivität neuer bildgebender Verfahren. In den Empfehlungen der Fachgesellschaften wird bei Erkrankten mit gesicherter Diagnose der Nachweis eines prädiktiven Nutzens neuer diagnostischer Verfahren für die anschließende Therapie gefordert. Das entspricht dem Vorgehen der Zulassungsbehörden wie EMA und FDA. Beispiele für den prädiktiven Wert molekularbiologischer Marker bei anschließender Therapie sind die zulassungsrelevanten Analysen aktivierender Genmutationen zum Einsatz von Kinase-Inhibitoren (*ABL* bei der Chronischen Myeloischen Leukämie, *EGFR* beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, *BRAF* beim Melanom).

In der Onkologie hat sich in den letzten Jahren der hohe Wert von prospektiv geplanten, retrospektiv durchgeführten Studien bei der Etablierung neuer Diagnostikverfahren gezeigt. Dieses Design beschreibt die spätere Durchführung von z. B. molekularbiologischen Analysen an asserviertem Tumorgewebe der Teilnehmer prospektiv geplanter, randomisierter Studien. Voraussetzungen für die Akzeptanz der Ergebnisse dieser Studienform sind:

- Analyse einer hohen Rate von Studienpatienten, z. B. >90%;
- balancierte Verteilung der Marker-positiven und Marker-negativen Patienten;
- hohe Studienqualität; falls möglich Analyse in mehr als einer Studie;
- Aktualität der in der Studie/den Studien durchgeführten Therapie;
- qualitätsgesicherter Test.

Herausragendes Beispiel für die unmittelbar patientenbezogene Relevanz derartiger Analysen sind die Bestimmung des *RAS*-Mutationsstatus beim Einsatz der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab [3] und Panitumumab [4] bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom. Die Kombinationstherapie mit diesen Antikörpern führt nur bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp zu höheren Remissionsraten, zur Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Patienten mit Genmutationen von *KRAS* oder *NRAS* haben unter einer Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern möglicherweise sogar einen ungünstigeren Krankheitsverlauf. Diese Erkenntnisse wurden in retrospektiven Analysen von asserviertem Tumorgewebe der Patienten von mehreren prospektiv randomisierten Studien gewonnen und haben zur Änderung der Zulassungsbestimmungen von EMA und FDA mit Aufnahme einer obligaten Bestimmung von *RAS*-Mutationen geführt.

Aus den Formulierungen des Methodenpapiers 4.2 in Kapitel 3.5. kann herausgelesen werden, dass prospektiv geplante, retrospektiv durchgeführte Studien die Kriterien einer Hochwertigkeit erfüllen. Explizit benannt wird dieser Studientyp nicht. Dieses Studiendesign wird aufgrund der schnellen

Verfügbarkeit von Daten und angesichts zunehmend umfangreicher Biobanken mit asservierten Tumorproben zunehmen. Eine explizite Aufnahme und Reflektion dieses Studientyps im Methodenpapier 4.2 ist sinnvoll.

Ad 3) Qualitätssicherung

Bei der Qualitätssicherung neuer Tests gibt es zum einen die Möglichkeit der Festschreibung eines bestimmten Tests oder einer bestimmten Methodik. Dieses Vorgehen wurde in der jüngeren Vergangenheit mehrfach von der FDA bei der Festlegung von einem oder wenigen Testverfahren zur molekularbiologischen Diagnostik zum Einsatz neuer Medikamente gewählt. Alternative ist eine Offenheit bei der Wahl der Methodik, aber die Verpflichtung zur Teilnahme an qualitätssichernden, Ergebnis-orientierten Ringversuchen. Wir ziehen dieses Vorgehen vor.

4. Kosten-Nutzen-Bewertung (Kapitel 4)

Die Aufnahme einer Methodik zur transparenten Teilnahme an der Kosten-Nutzen-Bewertung nach SGB V ist begrüßenswert. Grundsätzlich ist die vorgegebene Struktur der Kosten-Nutzen-Bewertung nach SGB V sinnvoll, beginnend mit der Erstellung von Versorgungspfaden, Wahl des geeigneten Bewertungsmodells, Feststellung eines Gesamtnutzens, umfassende Berechnung der Kosten unter Berücksichtigung der Krankheitsdauer bis zur transparenten Ergebnisdarstellung.

Wir begrüßen in diesem Kontext, dass das von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften vorgeschlagene Instrument eines Scoping-Workshops in den Ablauf integriert wurde. Es kann helfen, bei der Frühen Nutzenbewertung mehrfach vorgekommene Fehler bei der Festlegung von Komparatoren (zweckmäßige Vergleichstherapie) zu vermeiden.

Die Erstellung von Versorgungspfaden ist sinnvoll. Ihre Voraussetzung im Verfahren der Kosten-Nutzen-Bewertung wird aber wohl dazu führen, dass nur sehr selektiv Verfahren initiiert und abschließend durchgeführt werden. Gleichzeitig ist sicherzustellen, dass die medizinischen Fachgesellschaften und Patienten in angemessener Weise und aktiv an der Erstellung der Versorgungspfade beteiligt sind. Es ist nicht sinnvoll, neben Evidenz-basierten Leitlinien eine virtuelle Parallelwelt aufzubauen.

Zentrales Element einer Kosten-Nutzen-Bewertung ist die Wahl des geeigneten Modells zur Berechnung und zur Darstellung des Gesamtnutzens. Das National Institute for Care and Health Excellence (NICE) in Großbritannien hatte frühzeitig das Instrument der Quality-Adjusted-Life-Years (QALY) zu diesem Jahr eingesetzt. Daran gibt es inhaltliche Kritik. Es ist fraglich, ob das QALY-Konzept mit dem in Deutschland geltenden Grundverständnis von Sozialstaat und Gesundheitswesen kompatibel ist, insbesondere in der normativen Festlegung eines finanziellen Durchschnittswertes ohne Berücksichtigung individuell unterschiedlicher Krankheitsbelastungen. Das IQWiG nennt Weiterentwicklungen und alternative Modelle, legt sich aber nicht auf ein Modell fest. Diese Restriktion des IQWiG auf Berechnungen mit ggf. unterschiedlichen Modellen ist sinnvoll und kann dem G-BA eine ausreichend breite Basis für Bewertungen und Entscheidungen geben. Eigene Kriterien des IQWiG für die Auswahl des jeweils bestgeeignet erscheinenden Modells fehlen im Methodenpapier Version 4.2.

Auch in der Kosten-Nutzen-Bewertung wird medizinische Expertise primär auf Basis eines Fragenkatalogs eingeholt. Das hat nach unserer Einschätzung nicht zur erforderlichen Qualitätssteigerung der Berichte mit dem Ziel der Abbildung oder der Annäherung an den aktuellen Stand des Wissens geführt. Hier sind offene Diskussionen erforderlich.

5. Gesundheitsinformationen (Kapitel 6)

In der Onkologie gibt es diesbezüglich zahlreiche Angebote. Anbieter reichen von Krankenkassen, regional oder national operierenden Krebsberatungsstellen und Krebsinformationsdiensten oder einem neu im Aufbau befindlichen Portal von Deutscher Krebsgesellschaft/Deutscher Krebshilfe, über Selbsthilfegruppen und Verbraucherschützer bis zu den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Die Quantität ist hoch, die Qualität ist inzwischen oft ebenfalls, für einige Krankheitsentitäten sogar herausragend. Ressourcen sollten verantwortungsbewusst, d. h. bei den Gesundheitsinformationen kooperativ und nicht kompetitiv eingesetzt werden.

Als Kriterium für die Erstellung von Gesundheitsinformation hat das IQWiG eine Prävalenz von 1% gesetzt. Solche Zahlen sind heute fragwürdig. Rasch zunehmende Erkenntnisse der biomedizinischen Forschung haben zu einer Differenzierung vormals homogen erscheinender Krankheitsbilder in biologisch und klinisch distinkte Subgruppen geführt. Diese unterscheiden sich zunehmend sowohl in Diagnose als auch in Therapie und Management unterschiedlich. Die hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sind Vorreiter in diesem Bereich. Wir halten offenere Kriterien für die Auswahl von Themen für Gesundheitsinformationen für angemessen.

Ein weiterer kritischer Punkt von Gesundheitsinformationen ist die Aktualisierung. Im Methodenpapier sind jetzt drei Jahre vorgesehen. Diese Vorgabe basiert auf einer Erhebung zu Änderungen im Stand des medizinischen Wissens aus den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts. In der Hämatologie, Onkologie und der Hämostaseologie sind die Änderungen im Stand des Wissens nicht linear, sondern wellenförmig. Wenn das Konzept der Gesundheitsinformationen weiter verfolgt wird, erscheint eine variabelere Aktualisierung erforderlich.

6. Was fehlt im Methodenpapier 4. 2.?

Die Erfahrungen mit den IQWiG Berichten im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung haben eine Reihe von Defiziten deutlich gemacht. Diese wurden in der Vergangenheit schon kritisiert, inzwischen z. T. auch in direkten Gesprächen diskutiert. Weiterhin bestehende Defizite betreffen:

- fehlende Validierung der Operationalisierungskriterien (Tabellen 16 und 17);
- fehlende Publikation des zugrundeliegenden Algorithmus in der verwendeten Software SAS;
- ungenügende Berücksichtigung anderer Endpunkte als Gesamtüberleben und fehlende Methodik zur Hierarchisierung von mehreren Endpunkten. Die jetzt im Methodenpapier bei der Kosten-Nutzen-Bewertung eingeführten Instrumente zur multikriteriellen Entscheidungsfindung oder Präferenzenerhebung könnten hier weiterentwickelt werden;
- ungenügende Methodik zur Berücksichtigung der Postprogressionstherapie einschl. des Cross-over in randomisierten Studien;
- flexiblerer Umgang mit Ergebnissen des Patient-Reported-Outcome;
- „Subgruppitis“ – Berechnung des Zusatznutzens für Subgruppen von Patienten auf der Basis von Ergebnissen der Verzerrungsanalyse, ohne dass die Power der jeweiligen Studien ausreichend zur Detektion von Unterschieden in diesen Subgruppen ist;
- unvollständige Beteiligung betroffener Patienten (nicht bei allen Berichten sind Patienten beteiligt);
- ungenügende Einbindung von Fachexperten für die jeweilige Krankheitsentität (niedrige Rate an Experten in leitenden Funktionen, niedrige Rate an Experten aus aktuellen Leitlinienprojekten der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften).

7. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Karl-Anton Kreuzer, Peter Bettelheim, Andreas Rosenwald, Torsten Haferlach: Hämatologische Diagnostik. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2014. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/haematologische-diagnostik>
2. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf
3. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al.: Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomized clinical trials. Eur J Cancer 48:1466-1475, 2012. DOI: [10.1016/j.ejca.2012.02.057](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.057)
4. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al.: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369:1023-1034, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1305275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

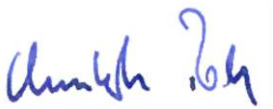


Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär

für die GTH



Prof. Dr. med. Christoph Bode
Präsident



Dr. med. Andreas Tiede, PhD
Mitglied im Vorstand – Sekretär