

# **Stellungnahme der DGHO zum Methodenpapier Version 2.0 des IQWiG**

## **A. Einbindung externer Sachverständiger**

Ein zentrales Thema der Methodik ist die Einbindung externer Sachverständiger. Dem Institut fehlt verständlicherweise die inhaltliche (content-related) Kompetenz zu den meisten bearbeiteten Fragen. Ohne diese, allein aufgrund methodischer Arbeitsanleitungen, ist eine valide Arbeit nicht möglich. Es ist daher zu fordern, dass

1. Experten für das jeweilige Fachgebiet bereits bei der Umsetzung des Auftrages in einen Arbeitsplan, bei der Selektion von Studien, bei Extraktion von Daten und bei der Bewertung der Ergebnisse einbezogen werden.
2. Der gesamte Bericht einem vom Institut und externen Interessen unabhängigen externen Review unterzogen wird. Diese Gutachter (mindestens) sollten aus Vorschlägen der betroffenen Fachgesellschaft vom Institut ausgewählt werden (z.B. zwei aus fünf vorgeschlagenen Experten). Diese Reviews sollten – wie für das NICE üblich – mit dem Bericht veröffentlicht werden. Eine Punkt-für-Punkt-Stellungnahme zu den Feststellungen der Gutachter ist obligatorischer Bestandteil des Endberichtes.

## **B. Umgang mit Vorberichten**

Die Publikation des Vorberichtes im Internet ist notwendig und richtig, aber dadurch darf nicht der Eindruck erweckt werden, dass die Schlussfolgerungen des Vorberichtes schon endgültig sind oder bereits für Entscheidung herangezogen werden dürfen. Auch

aufgrund des sehr langen Intervalls zwischen Veröffentlichung des Vorberichtes und des Endberichtes ist hier eine sehr klare Stellungnahme notwendig.

Die Erfahrung (siehe aplastische Anämie) hat gezeigt, dass Vorberichte des IQWiG von sehr unterschiedlicher Qualität sind und einer intensiven Auseinandersetzung mit der Fachexperten bedürfen, um eine hinreichende Verlässlichkeit zu erreichen.

Weiterhin ist es notwendig, dass

1. Eine ausreichende Frist zur Stellungnahme zum Vorbericht zur Verfügung steht. Die im Methodenpapier genannten vier Wochen sind in Anbetracht der langen Vorbereitungszeit des IQWiG und des Umfangs der Berichte und der einzubeziehenden Literatur vollkommen unzureichend.
2. Es muss möglich sein, zu allen methodischen und inhaltlichen Aspekten eines Berichtes Stellung zu nehmen. Eine Beschränkung auf Teilaspekte wie bisher ist nicht akzeptabel und entspricht nicht dem Auftrag des Institutes.
3. Eine mündliche und öffentliche Anhörung ist nach wie vor notwendig, hier müssen ebenfalls alle relevanten Aspekte dargestellt werden können. Im Sinne eines wissenschaftlichen Dialoges sollten im Rahmen der Anhörung auch Antworten des Institutes auf die Feststellungen der Experten gegeben werden.

### **C. Selektion von Evidenz**

Die bisherige Praxis und die Hinweise im Methodenpapier belegen, dass das IQWiG eine scharfe Selektion von Studien zur Heranziehung für systematische Reviews betreibt. Die führt je nach Fragestellung zu einer deutlichen Verzerrung der Repräsentativität der Aussagen des Berichtes.

Durch den Ausschluss einer großen Zahl von Studien allein durch methodische Kriterien sinkt die statische Aussagekraft zur Bestätigung einer Wirkung. Daher durch eine starke Selektion von Studien wird der Typ-I-Fehler (Unberechtigte Empfehlung einer unwirksamen Intervention) verringert, aber der Typ-II-Fehler (unberechtigte Ablehnung einer wirksamen Intervention) erhöht. Je nach dem Verhältnis von Risiko der Intervention zum Risiko der zugrunde liegenden Erkrankung ist dies ein mehr oder weniger akzeptables Vorgehen.

Im Falle z.B. der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit durch ein Medikament, wo es viele andere Einflussgrößen und eine effektive Therapie gibt, ist ein möglichst geringer Typ-I-Fehler notwendig, damit das Risiko der Therapie nicht größer als der Nutzen ist. Dagegen gilt dies für eine aggressive Tumorerkrankung ohne Standardtherapie und mit raschem tödlichem Verlauf nicht. Würde hier eine verträgliche und wirksame Therapie fälschlich verworfen, sterben Patienten unnötig an der Erkrankung, während der gegenteilige Fehler (Annahme einer unwirksamen Therapie) keinen nachteiligen Einfluss auf die Prognose des Patienten hätte. Selbstverständlich ist die Verträglichkeit der Therapie dabei zu beachten.

Diese Betrachtung hat als „Level of Regret“ (welches Ausmaß von Bedauern wird für eine Entscheidung akzeptiert) Eingang in die wissenschaftliche Literatur gefunden. Eine ähnliche Vorstellung liegt auch den einschlägigen Urteilen des Bundesverfassungsgerichtes zugrunde.

Daher müssen folgende Aspekte in den Analysen des Institutes berücksichtigt werden:

1. In den Analysen des Institutes muss der Einfluss der vorgenommenen Selektion von Studien auf Typ-I- und Typ-II-Fehler dargestellt werden.
2. Der Ausschluss von Studien sollte nur erfolgen, wenn erkennbar ist, dass der Qualitätsmangel (z.B. fehlende Verblindung) auch einen Einfluss auf die

- Ergebnisse hat. Der alleinige Hinweis auf fehlende Berichterstattung über methodische Aspekte reicht zum Ausschluss nicht aus.
3. Sensitivitätsanalysen müssen diese Aspekte genau abbilden und zur Abschätzung der Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen des Berichtes herangezogen werden.
  4. Insbesondere bei onkologischen Fragestellungen ist der „Level of Regret“ zu berücksichtigen und auch mit Fachgesellschaften und Patientenverbänden zu definieren.
  5. Nach wie vor muss die Nutzung aller Daten für eine Analyse verlangt werden, auch wenn diese teilweise ein höheres Risiko für einen Bias haben als randomisierte Studien. Es gibt mehrere wichtige Aspekte, die in nicht-randomisierten Studien besser abgebildet werden können (zum Beispiel: die Repräsentativität für eine Population, die in randomisierten Studien in der Regel durch Selektion eingeschränkt ist). Wichtige Beispiele für derartige relevante nicht-randomisierte Studien in der Onkologie sind populationsbezogenen Studien oder Registerdaten.
  6. Weiterhin muss das Institut unveröffentlichte Daten erfassen und vor die Berichte heranziehen. Hierzu ist eine aktive Suche des Institutes bei Fachgesellschaften, Studiengruppen, Registern, pharmazeutischen Herstellern und Experten notwendig. Dies muss international erfolgen und ist so seit langem Standard für systematische Reviews.

#### **D. Stellenwert von randomisierten Studien zur Nutzenbewertung**

Nach wie vor sind randomisierte Studien ein wichtiger Bestandteil der Bewertung neuer Interventionen. Die Beschränkung der Bewertung von Interventionen auf die Heranziehung randomisierter Studien allein oder weitgehend wird jedoch weder der

Versorgungsrealität noch dem Stand der Wissenschaft in der Bewertung klinischer Fragestellung gerecht.

1. Nur für einen recht begrenzten Teil der klinischen Praxis liegen randomisierte Studien zur Therapieentscheidung vor (z.B. das Fehlen von randomisierten Studien für onkologische Erkrankungen von Kindern). Würde hier – wie vom Institut impliziert – die Regel „Absence of [randomized] evidence of an effect equals evidence of absence of an effect“ (Fehlen des [randomisierten] Nachweises eines Effektes entspricht dem Nachweis des Fehlen des Effektes) angewendet, käme es zu einer unberechtigten Ablehnung weiter Teile bewährter therapeutischer Praxis.
2. Das Institut fordert ausdrücklich auch randomisierte Studien für seltene Erkrankungen und kleine Populationen. Soweit es möglich ist, ist die Durchführung derartiger Studien zu begrüßen. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Durchführung von randomisierten Studien bei sehr kleinen Populationen sehr lange Zeit beanspruchen kann und daher nicht immer zum Ziel führen kann, da sich während Studiendurchführung die therapeutischen Optionen ändern. Das fortschreitende Wissen in der Hämatologie-Onkologie zeigt, dass viele neue Medikamente nur noch in (z.B. genetisch definierten) Untergruppen von Patienten mit einer Erkrankung wirken und die medizinisch sinnvollen Studienpopulationen daher kleiner werden.
3. Eine wesentliche methodische und ethische Voraussetzung für randomisierte Studien ist das Äquivalenz oder Uncertainty-Prinzip. Dazu liegen zahlreiche Publikationen vor. Dies bedeutet, dass nur eine Fragestellung randomisiert untersucht werden darf, wenn der Ausgang der Untersuchung ausreichend unklar ist. Liegen große therapeutische Effekte oder große Unterschiede in der Verträglichkeit vor, so ist eine Randomisierung unethisch. Die im Methodenpapier angeführte Kategorie „Dramatische Effekte“ erfasst diesen Bereich nur unzureichend und muss neu formuliert werden.

## **E. Indirekte Vergleiche**

Die Ablehnung des IQWiG von indirekten Vergleichen mit dem Hinweis, diese wären "mit erheblichen methodischen Problemen behaftet und in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt" entsprechen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Diskussion. So kommt eine aktuelle Publikation aus dem Jahr 2005 (Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M and Eastwood AJ. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9(26)) zu folgendem Ergebnis: "Four times as many similarly sized trials are needed for the indirect approach to have the same power as directly randomised comparisons." Allein die Tatsache, dass eine solche Quantifizierung durchgeführt werden kann, belegt, dass ein genereller Verzicht auf die Durchführung von indirekten Vergleichen willkürlich ist. Autoren dieses Artikels werden im IQWiG-eigenen Methodenpapier übrigens über zehnmal zitiert, unter anderem als Erstautor des Erläuterungsdokuments zum CONSORT-Statement für randomisierte klinische Versuche.

Das oben genannte Paper beruht zum Teil auf einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahr 2003 (Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472-476). Hier heißt es: "When there is no direct evidence, the adjusted indirect method may be useful to estimate the relative efficacy of competing interventions. Empirical evidence presented here indicates that in most cases results of adjusted indirect comparisons are not significantly different from those of direct comparisons." Die Anwendung indirekter Vergleiche bei fehlender direkter Evidenz wird hier also auf der Grundlage empirischer Untersuchungen explizit empfohlen.

## **F. Verwendung noch nicht veröffentlichter Daten**

Die Verwendung noch nicht veröffentlichter Daten würde helfen, die Aktualität der IQWiG-Berichte zu verbessern. Dieser Ansatz wird dadurch verhindert, dass diese Daten vom IQWiG publiziert werden und damit von den Autoren nicht mehr verwendet werden können. Hier könnte ein vertraulich arbeitendes Board von unabhängigen Wissenschaftlern eingerichtet werden, die eine Richtigkeit der Schlussfolgerungen zusichern und kontrollieren, dass die Daten mindestens für einen definierten Zeitraum nicht durch das IQWiG veröffentlicht werden.

## **G. Berücksichtigung aller EBM Aspekte**

In den Berichten des IQWiG müssen weitere EBM Aspekte berücksichtigt werden. Für bestimmte Patientengruppen mit z.B. eingeschränkter Organfunktion oder Vorerkrankungen können bestimmte Therapien nicht durchgeführt werden. So könnte zwar eine Therapie A einer Therapie B überlegen sein. Auf Grund von Kontraindikationen für A muss trotzdem Therapie B vorgehalten und durchgeführt werden. Neben diesem „Medical Assessment“ sind natürlich auch die Aspekte des Patientenwillens zu berücksichtigen.

## **H. Gesundheitsökonomische Aspekte**

1. Die Festlegung der Kosten-Nutzen-Analyse auf die Sichtweise der GKV lässt sich nicht mit der Unabhängigkeit der Bewertung vereinbaren. Insbesondere ist ein Verlust der Patientenperspektive zu befürchten, da gerade hier intensive Interessendifferenzen zu erwarten sind.
2. Alle Patienten müssen eine gleiche Chance zum Zugang zu effektiven Therapien erhalten. Dies bedeutet aber auch, dass Interventionen für seltenere Erkrankungen

aufgrund des anderen Verhältnisses zwischen Entwicklungskosten und Einsatzhäufigkeit höhere Kosten verursachen als Interventionen für häufige Erkrankungen.

### **I. Forderung nach Langzeitdaten**

Wo das Institut Langzeitdaten fordert, darf naturgemäß die Untersuchung nicht unmittelbar nach der Zulassung erfolgen, sondern muss vielmehr zu einem Zeitpunkt an dem solche Daten auch erhoben sein können.

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. Gerhard Ehninger

PD Dr. Axel Glasmacher

Prof. Dr. Mathias Freund

Dr. Dr. Alexander Schmid