

21. Mai 2013

Stellungnahme zur

Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1

Entwurf vom 18. April 2013

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. GRADE
4. Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens
5. Morbidität
6. Nebenwirkungen
7. Sicherung der Beteiligung betroffener Patienten und behandelnder Ärzte
8. Verständlichkeit

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung ist als ‚lernendes System‘ beschrieben worden. In diesem Sinn ist es sehr begrüßenswert, dass der jetzt vorgelegte Entwurf für die Allgemeinen Methoden 4.1 die bisher nur im Ticagrelor-Bericht dargestellte Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens formal aufnimmt. Die Behebung weiterer Defizite wie ein Algorithmus zur Bewertung von Morbidität, für die Bewertung von Nebenwirkungen oder die Verankerung der Beteiligung Betroffener sollte zeitnah folgen.

2. Einleitung

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Erstellung von Berichten im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln beauftragt. Dies betraf bisher neu zugelassene Präparate, wird jetzt auf Arzneimittel des Bestandsmarktes ausgeweitet. Ausnahme sind

Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs), bei denen der Bericht vom G-BA erstellt wird. Das IQWiG wird bei Orphan Drugs mit einer Einschätzung der voraussichtlich zu behandelnden Patientenzahl und den voraussichtlich entstehenden Kosten beauftragt.

Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln hat unmittelbaren Einfluss auf die Preise, mittelbar Einfluss auf die zukünftige Gestaltung klinischer Studien und potenziell auf die Versorgung der Bevölkerung mit wirksamen Arzneimitteln.

Die vom IQWiG angewandte Methodik ist im Schriftstück ‚Allgemeine Methoden‘ dargelegt, zuletzt gültig in der Version 4.0. Der jetzt vorgelegte Entwurf für die Version 4.1 ergänzt einige Punkte der bisherigen Version 4.0. In der Vergangenheit hatten wir in schriftlichen Stellungnahmen und im Rahmen von Anhörungen einige Defizite der IQWiG Berichte kritisiert, die auch Ursache abweichender Bewertungen von Arzneimitteln durch die Fachgesellschaft und durch den G-BA waren.

3. GRADE

Basis der Nutzenbewertung ist das Konzept der Evidenz-basierten Medizin. Diese ist auch Basis der Entwicklung von Leitlinien/Therapieempfehlungen und der Zulassung neuer Arzneimittel. Das umfangreichste und aktuelle System ist GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), seit 2004 entwickelt und inzwischen in mehr als 20 Publikationen differenziert dargestellt und begründet. Für wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften ist eine gemeinsame Grundlage zur Beurteilung der Qualität von Evidenz sinnvoll, nicht aber eine methodische Verselbstständigung der verschiedenen Anwendungsbereiche von Daten klinischer Studien. GRADE wird im aktualisierten Methodenpapier mehrfach zitiert. Für uns ist eine stärkere Orientierung der IQWiG Methodik an GRADE wünschenswert.

4. Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Der Gesetzgeber hat die Bewertungskategorien der Nutzenbewertung (erheblich, beträchtlich, geringfügig, nicht quantifizierbar, kein Zusatznutzen, Nutzen geringer als Vergleichstherapie) vorgegeben. Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren in der Behandlung einer bestimmten Erkrankung, in einem bestimmten Stadium, in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe und mit einem bestimmten Arzneimittel muss die Nutzenbewertung als ein Kontinuum angesehen werden. Die Kategorisierung vereinfacht zwar die Kommunikation von Ergebnissen und administrative Abläufe, schafft aber auch künstliche Trennschärfe.

Die Operationalisierung bei der Frühen Nutzenbewertung wurde für Ticagrelor erarbeitet. Zugrunde liegt eine Arbeit von Djulbegovic et al., 2008, mit einer umfangreichen Auswertung von Publikationen aus der Onkologie. Hier wurde ein „Relatives-Risiko-Quotient“ (RR) von 0,5 bzw. 2,0 als Basis für die Definition eines erheblichen Zusatznutzens bei der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit festgesetzt. Nach dieser Festlegung würde in der Onkologie ein erheblicher Zusatznutzen bei 2% neuer Arzneimittel berechnet werden.

Die Methodik hat Schwächen. Sie liegen zum einen in der fehlenden Validierung, zum Beispiel anhand des langfristigen Einflusses eines Medikamentes auf die Gesundheit der behandelten Bevölkerungsgruppe. Der im Entwurf dieses aktualisierten Methodenpapiers

benutzte Begriff ‚verankert‘ suggeriert mehr Stabilität des Ansatzes als die Grundlagen hergeben.

Eine zweite Schwäche wird vom IQWiG selbst adressiert: „Die im Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor [N7] aufgeführte Formel für den Zusammenhang des tatsächlichen Effekts und des Schwellenwerts ist unabhängig von den sonstigen Vorgaben und beruht auf dem Algorithmus, der in der Prozedur „Power“ der Software SAS verwendet wird. In der entsprechenden Dokumentation für diesen Algorithmus [N9] wird auf die Arbeit von Fleiss et al. [N4] verwiesen. Ein Austausch mit Herrn Röhmel (damals Sprecher der Arbeitsgruppe Pharmazeutische Forschung der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft) sowie direkt mit dem Technical Support von SAS ergab, dass die Gültigkeit dieses Algorithmus offensichtlich nicht publiziert ist. Es stellte sich die Frage, welche tatsächlichen Effekte bei genauerer Berechnung notwendig sind, um mit einer hohen Wahrscheinlichkeit die jeweilige Ausmaßskategorie zu erreichen.“

Die Übernahme der Operationalisierung aus dem Ticagrelor-Bericht in das Methodenpapier ist grundsätzlich zu begrüßen. Die Kritik am Algorithmus des Computerprogramms verstehen wir als eigenen Arbeitsauftrag.

5. Morbidität

Endpunkt in der Onkologie ist nicht nur Überleben, sondern auch Nicht-krank-sein. Wir haben wiederholt auf die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung von Patienten-relevanten Endpunkten hingewiesen. In der jetzigen Aktualisierung wird das Thema nicht bearbeitet. Kriterien für die Bewertung von Morbidität müssen in der nahen Zukunft auf Ebene des G-BA und auf der gesundheitspolitischen Ebene diskutiert werden.

6. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen neuer Arzneimittel sind ein entscheidendes Kriterium in der Risiko-Nutzen-Bewertung. Die allgemein verwendete CTCAE Klassifikation ist ein formales Gerüst zur Kategorisierung. Sie berücksichtigt nicht die mit der jeweiligen Nebenwirkung verbundene Belastung. Zum Beispiel ist die vom Patienten nicht gespürte und transiente Erhöhung eines Leberwertes im Grad 3 nicht mit einer Polyneuropathie im Grad 3 gleich zu setzen.

7. Sicherung der Beteiligung betroffener Patienten und behandelnder Ärzte

Ein Manko bisheriger IQWiG Berichte war das wiederholte Fehlen von betroffenen Patienten als Ratgeber. In Einzelfällen war auch kein ärztlicher Experte gefunden worden. Diese Defizite haben Einfluss auf die Übertragbarkeit der Berechnungen auf die reale Behandlungssituation und können eine Erklärung für die Diskrepanzen zwischen Ergebnissen der Berechnung und der endgültigen Bewertung sein.

Bei der Beteiligung namentlich genannter Fachgutachter ist zu überlegen, die von diesen Experten erbrachten Leistungen, i. e. schriftliche Beantwortung von Fragen, transparent darzustellen. Es bringt manchen Experten unter erheblichen Rechtfertigungsdruck, wenn sein Name auf einem Dokument erscheint, das in Details fachlich nicht korrekt ist und /oder dessen Schlussfolgerung in wesentlichen Punkten nicht mit seiner Einschätzung übereinstimmt.

8. Verständlichkeit

An Stellungnahmen der DGHO im Rahmen der Nutzenbewertung waren bisher mehr als 50 Kolleginnen und Kollegen beteiligt. Eine generelle Rückmeldung ist, dass die Methodik für den durchschnittlich versierten Arzt nicht transparent dargestellt wird.

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Andreas Engert (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Helmut Ostermann (Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Klinik III, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



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