



**Dokumentation und
Würdigung der Anhörung
zum Entwurf der
Allgemeinen Methoden 6.1**

Version 1.0 vom 22.03.2022

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Würdigung allgemeiner Anmerkungen	2
2.2 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.1 „Gesetzliche Aufgaben“	3
2.3 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.3 „Evidenzbasierte Medizin“	3
2.4 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.3.5 „Die Verbindung zwischen Ergebnissicherheit und Alltagsnähe“	4
2.5 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.1.9 „Arbeitspapier“	4
2.6 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.1.11 „Evidenzberichte“	4
2.7 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.1 „Einbeziehung von Betroffenen in die Erstellung von IQWiG-Produkten“	5
2.8 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.2 „Auswahl externer Sachverständiger“	5
2.9 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.3 „Gewährleistung der fachlichen Unabhängigkeit“	5
2.10 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.4 „Review der Produkte des Instituts“	5
2.11 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.1 „Patientenrelevanter medizinischer Nutzen und Schaden“	6
2.12 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.1.4 „Endpunktbezogene Bewertung“	6
2.13 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“	7
2.14 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.4 „Nicht medikamentöse therapeutische Interventionen“	9
2.15 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.5 „Diagnostische Verfahren“	10
2.16 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.6 „Früherkennung und Screening“	11
2.17 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.8 „Potenzialbewertung und §-137h-Bewertung“	11
2.18 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.8.1 „Potenzialbewertung“	11
2.19 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.1 „Evidenzrecherche für Leitlinien“	12

2.20	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3 „Mindestmengenregelungen“	12
2.21	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3.1 „Hintergrund“	13
2.22	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3.2 „Informationsgrundlage und Bewertung“	13
2.23	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.4.4 „Datenquelle“	15
2.24	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.4.5 „Methodische Besonderheit der Analyse von Versorgungsdaten“	15
2.25	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6 „HTA-Berichte“	15
2.26	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.3.3 „1. Stufe des Auswahlverfahrens: Nominierung von Themen“	16
2.27	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.4 „Sicherstellung der Qualität der HTA-Berichte“	16
2.28	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.5 „Bearbeitung der Themen (HTA-Berichte)“	17
2.29	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.1 „Ziele der Gesundheitsinformation“	17
2.30	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.2.1 „Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag“	18
2.31	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.2.2 „Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen“	18
2.32	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.5 „Auswahl der dargestellten Ergebnisse (Endpunkte)“	19
2.33	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.14 „Offenlegung von Beziehungen“	19
2.34	Literaturverzeichnis.....	20
3	Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	21
3.1	Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	21
3.2	Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	21
3.3	Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	22
3.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	22
3.4.1	Begrüßung und Einleitung.....	22
3.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Konzept der konkludenten Effekte (Abschnitt 3.1.4)....	24
3.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Ausmaßbestimmung für SMDs (Abschnitt 3.3.3)	29
3.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Einbeziehung von Patientinnen, Patienten und Angehörigen (Abschnitt 2.2.1 und 7.9.1).....	37
3.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	40
	Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Bundessozialgericht
ePA	elektronische Patientenakte
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MBVerfV	Methodenbewertungsverfahrensverordnung
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
UPD	Unabhängigen Patientenberatung Deutschland
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 23.08.2021 wurde der Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.10.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Innerhalb dieser Frist gingen 30 Stellungnahmen per E-Mail ein. Am 20.10.2021 ging noch eine verspätete Stellungnahme ein. Darüber hinaus erhielten wir 1 Mitteilung, dass keine Stellungnahme abgegeben wird. Alle fristgerecht eingereichten Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.11.2021 im KOMED, Köln, diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Abschnitt 3.4.

2 Würdigung der Anhörung

Im Stellungnahmeverfahren zum Dokument „Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.1“ vom 23.08.2021 gingen bis zum 04.10.2021 Stellungnahmen von 30 Organisationen, Institutionen, Firmen und Einzelpersonen ein. Am 20.10.2021 ging noch 1 verspätete Stellungnahme ein. Alle Stellungnahmen wurden in der Überarbeitung des Methodenpapiers berücksichtigt. In diesem Dokument gewürdigt werden aber nur die fristgerecht eingereichten Stellungnahmen. Wiederholte Argumente aus früheren Anhörungen werden hier nicht wiederholt gewürdigt. Ebenso werden Argumente zu Abschnitten, die in der vorliegenden Version des Methodenpapiers gar nicht verändert wurden, hier nicht gewürdigt, sofern diese Argumente nicht zu einer Anpassung des Methodenpapiers geführt haben. Sofern sich aus den Stellungnahmen Änderungen im Methodenpapier ergeben haben, ist dies im vorliegenden Dokument explizit beschrieben. Redaktionelle Hinweise wie z. B. fehlende Abkürzungen im Abkürzungsverzeichnis haben wir aufgenommen und umgesetzt; dies wird im Weiteren aber nicht näher ausgeführt.

2.1 Würdigung allgemeiner Anmerkungen

In 1 Stellungnahme wird vorgeschlagen, die Messung von Patientenpräferenzen bei der Nutzenbewertung transparenter zu berücksichtigen.

Die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen ist ein übergreifender Aspekt im Gesamtprozess der Nutzenbewertung im deutschen GKV-System. Klärungen und Änderungen werden in Projekte des Instituts und zukünftige Versionen der Allgemeinen Methoden einfließen.

Eine stellungnehmende Organisation weist auf die 2020 erlassene Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) hin, wo es in § 4 heißt: „Auf die Einbeziehung von Unterlagen und Nachweisen niedrigerer Evidenzstufen kann verzichtet werden, wenn die Bewertungsentscheidung bereits auf Grund hinreichend aussagekräftiger Unterlagen und Nachweise einer höheren Evidenzstufe getroffen werden kann.“ Hieraus lasse sich – so die stellungnehmende Organisation – indirekt ableiten, dass in IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)-Nutzenbewertungen „grundsätzlich sämtliche Evidenzstufen in die Ermittlung des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse einzubeziehen und auszuwerten“ seien.

Wie in der Stellungnahme richtig erläutert, bezieht sich die MBVerfV auf die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), während das IQWiG auch laut MBVerfV den Status einer „fachlich unabhängigen wissenschaftlichen Institution“ hat [1]. Aber auch wissenschaftliche Gründe sprechen gegen die in der Stellungnahme geäußerte Auslegung der MBVerfV in Richtung IQWiG. Denn in der MBVerfV wird betont, dass die Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden „nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin“ zu erfolgen habe. Gemäß diesen Grundsätzen ist es in sehr vielen Fällen wissenschaftlich nicht sinnvoll, sämtliche Evidenzstufen abzuarbeiten, weil Erkenntnisse einer

niedrigeren Evidenzstufe oft keinerlei relevanten Beitrag mehr zur Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands leisten können oder sogar das Risiko falscher Schlussfolgerungen erhöhen [2]. Nur in begründeten Fällen (siehe Abschnitt 1.3.4 des Methodenpapiers) ist ein Heranziehen niedrigerer Evidenzstufen sinnvoll. In gleicher Weise bedarf der Einbezug von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe auch gemäß G-BA-Verfahrensordnung „umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird“ [3]. Daher ergibt sich insgesamt kein Bedarf für Änderungen im Methodenpapier.

2.2 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.1 „Gesetzliche Aufgaben“

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass externe Sachverständige auch aus den wissenschaftlichen Fachgesellschaften (und ggf. von diesen sogar benannt) stärker gehört werden sollten.

Externe Sachverständige können sich in eine Datenbank eintragen, aus der das Institut dann primär Kandidatinnen und Kandidaten auswählt. Das steht auch fachlich qualifizierten Mitgliedern aller wissenschaftlichen Fachgesellschaften oder anderer Organisationen der Gesundheitsberufe frei. Bei speziellen Fragestellungen informiert das Institut bereits Fachgesellschaften und andere geeignete Institutionen, dass externe Sachverständige gesucht werden. Die Auswahlkriterien sind auf der Webseite des IQWiG beschrieben. <https://www.iqwig.de/sich-einbringen/fachwissen-einbringen/faq-einbindung-ueber-die-sachverstaendigendatenbank/>.

2.3 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.3 „Evidenzbasierte Medizin“

In 1 Stellungnahme wird bemängelt, dass die Abgrenzung zwischen Evidenz-based-Medicine im individuellen Behandlungsverhältnis und Evidence-based-Health-Care bei der abstrakt-generellen Versorgungsgestaltung nicht klar herausgearbeitet wird.

Die Rolle des Instituts in der Versorgungsgestaltung wird im Abschnitt 1.3.2 kurz erläutert. Seine Bewertungen zielen grundsätzlich auf die Darstellung des patientenrelevanten Nutzens nach Methoden der evidenzbasierten Medizin. Der G-BA berücksichtigt dann bei seinen Entscheidungen unter anderem Aspekte der Patientenversorgung, die außerhalb der Nutzenbewertung liegen. Der Abschnitt referenziert dazu auf die Verfahrensordnung des G-BA.

In 1 Stellungnahme wird vorgeschlagen, bei der Bewertung von Interventionen grundlagenwissenschaftliche Aspekte der Wirkmechanismen der zu bewertenden Interventionen zu ergänzen, um so zusätzlich plausibel Wirkungen und „mögliches Nutzen- bzw. Schadenspotenzial“ besser zu erklären und abschätzen zu können.

Die Bewertungen des Instituts beruhen auf geeigneten Studien zu patientenrelevanten Endpunkten zu Nutzen und Schaden. Wenn es Ergebnisse aus solchen Studien gibt, ist eine Betrachtung der Hypothesen zu Wirkmechanismen nicht erforderlich. Wenn solche Studien fehlen, können Hypothesen zu Wirkmechanismen das Fehlen nicht kompensieren.

2.4 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 1.3.5 „Die Verbindung zwischen Ergebnissicherheit und Alltagsnähe“

Mehrere Stellungnahmen weisen auf beispielhafte Situationen hin, in denen die Verbindung von Ergebnissicherheit und Alltagsnähe eine besondere methodische Vorgehensweise erfordert.

Das Institut prüft bei jeder Bewertung grundsätzlich, welche Studien zum Beispiel hinsichtlich Design, Einschluss der Teilnehmenden, Zulassungsstatus von Arzneimitteln und Auswahl der vergleichenden Interventionen sowie Endpunkten für die Fragestellung angemessen sind und ob sie insgesamt den deutschen Versorgungsstandards widerspiegeln. Einzelheiten sind in weiteren Abschnitten der Allgemeinen Methoden beschrieben.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.1.9 „Arbeitspapier“

In 1 Stellungnahme wird das Themenspektrum, das durch Arbeitspapiere bisher abgedeckt worden ist, erfragt.

Wie im Methodenpapier beschrieben, erfolgt im Rahmen des Generalauftrags eigenständige wissenschaftliche Arbeit, einerseits im Hinblick auf versorgungsrelevante Entwicklungen in der Medizin und andererseits zwecks Weiterentwicklung der für die Erstellung der einschlägigen IQWiG-Produkte notwendigen Methodik. Die in diesem Kontext erstellten Arbeitspapiere sind auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht. Einen Überblick über das Themenspektrum der Arbeitspapiere verschafft die Listung sowohl aller entsprechenden laufenden als auch abgeschlossenen Projekte, die auf der Unterseite zu IQWiG-Projekten mit der Sucheinschränkung „Generalauftrag“ abgerufen werden kann.

2.6 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.1.11 „Evidenzberichte“

In 1 Stellungnahme wird angeregt, externe Fachexpertise und Betroffenensicht regelhaft bei der Erstellung der Evidenzberichte einzubinden.

Mit den Evidenzberichten werden Leitliniengruppen bei der Erstellung ihrer Leitlinien unterstützt. Hierzu entwickeln die jeweiligen Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren in Abstimmung mit der Leitliniengruppe (einschließlich der Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter) und mit Beratung durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) die jeweils zu beantwortenden Fragestellungen und konkretisieren diese innerhalb entsprechender PICO-Schemata. Zudem findet jeweils ein Kick-off-Treffen mit den Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren statt, u. a. um offene Fragen zu besprechen. Die Berücksichtigung externer Fachexpertise, also auch die aus Betroffenensicht, ist dementsprechend bereits im aktuellen Prozess gewährleistet.

2.7 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.1 „Einbeziehung von Betroffenen in die Erstellung von IQWiG-Produkten“

Mehrere Stellungnahmen schlagen eine Ausweitung und klarere Darstellung der Ziele, Prozesse und Methoden der Einbeziehung von Betroffenen vor.

Das Institut hat eine eigene interne Arbeitsgruppe zur Weiterentwicklung der Patientenorientierung und der Einbeziehung von Betroffenen eingerichtet. Eine bisherige Sichtung der Praxis anderer nationaler und internationaler Institute mit Aufgaben vergleichbar zu denen des IQWiG hat unterschiedliche Ziele, Prozesse und Methoden der Einbeziehung ergeben. Die Stellungnahmen werden im Rahmen dieser Sichtung berücksichtigt. Änderungen der Einbeziehung werden bereits erprobt und bei positivem Ergebnis zum Beispiel in Vorgaben für Projektablaufe, Produktgestaltungen und zukünftige Aktualisierungen der Allgemeinen Methoden einfließen.

2.8 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.2 „Auswahl externer Sachverständiger“

In 1 Stellungnahme wird erfragt, ob die Sachverständigendatenbank des IQWiG, in der sich Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner für die Beantwortung von Fachfragen innerhalb spezifischer Projektbearbeitungen registrieren können, auf der Website des Instituts einsehbar sei.

Nein, Informationen zu den in der Sachverständigendatenbank registrierten Personen sind nicht öffentlich einsehbar, denn die Datenschutzgrundverordnung setzt für eine solche Veröffentlichung personenbezogener Daten eine Rechtsgrundlage voraus, die nicht gegeben ist.

2.9 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.3 „Gewährleistung der fachlichen Unabhängigkeit“

In 1 Stellungnahme wird hinterfragt, warum die Namen an der Produkterstellung beteiligter externer Sachverständiger in der Regel und nicht immer veröffentlicht werden.

In Einzelfällen kann es sein, dass das Interesse der Sachverständigen an der Nichtnennung das Interesse des IQWiG an der Namensnennung wesentlich überwiegt. In einem solchen Fall unterbleibt die Namensnennung.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 2.2.4 „Review der Produkte des Instituts“

In 2 Stellungnahmen werden Details zur internen Qualitätssicherung der IQWiG-Produkte erfragt, die im Methodenpapier benannt, aber nicht näher ausgeführt wird.

Wie einer der Stellungnehmenden richtig bemerkt, hat das IQWiG im Jahr 2017 die Broschüre „Auf den Punkt gebracht“ mit dem Schwerpunkt Qualitätssicherung publiziert, die auf der Internetseite des IQWiG zum Download zur Verfügung steht. Hierin finden sich weiterhin

aktuelle Details zu den Elementen der externen und auch der internen Qualitätssicherung von IQWiG-Produkten, hier insbesondere zu entsprechenden internen Fachreviews.

2.11 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.1 „Patientenrelevanter medizinischer Nutzen und Schaden“

In 1 Stellungnahme wird problematisiert, dass eine Erprobungsstudie des G-BA regelhaft nicht ausreichend sei, um einen Beleg für einen Nutzen oder Schaden feststellen zu können. Die Vorgaben im Methodenpapier (mindestens 2 Studien hoher qualitativer Ergebnissicherheit oder 1 solche Studie mit sehr großer Fallzahl und sehr kleinem p-Wert) seien demnach zu streng.

In der Stellungnahme wird von der falschen Prämisse ausgegangen, dass eine Erprobungsstudie des G-BA stets einen Nutzenbeleg erbringen können müsse. Gemäß § 137e SGB V dienen Erprobungsstudien dazu „die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen“. Als notwendige Erkenntnisse kommen jedoch auch Studienergebnisse infrage, die gemäß der IQWiG-Methodik lediglich einen Hinweis auf oder einen Anhaltspunkt für einen Nutzen ergeben. Der G-BA hat in seinen Entscheidungen bereits vielfach Erkenntnisse, die nicht für den Beleg eines Nutzens ausreichend waren, als Grundlage für die Einführung neuer Behandlungsmethoden herangezogen. Da es somit keine Notwendigkeit gibt, mit einer Erprobungsstudie einen Nutzenbeleg erzielen zu können, ergibt sich kein Änderungsbedarf am Methodenpapier.

2.12 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.1.4 „Endpunktbezogene Bewertung“

Im Entwurf der Allgemeinen Methoden wurde der neue Begriff der konkludenten Effekte eingeführt, um den alten Begriff der gleichgerichteten Effekte zu ersetzen. In mehreren Stellungnahmen wurde hinterfragt, das „etablierte“ Konzept der gleichgerichteten Effekte zu verändern. Die Bedeutung der Einführung der konkludenten Effekte blieb mehreren Stellungnehmenden unklar.

Der Begriff „gleichgerichtet“ wurde im Entwurf der Allgemeinen Methoden durchgängig durch den Begriff „konkludent“ ersetzt. Der Grund dafür war, dass in vergangenen Bewertungen häufiger Datensituationen auftraten, in denen die Kriterien für gleichgerichtete Effekte (knapp) verfehlt wurden, obwohl die Darstellung per Forest Plot „optisch gleichgerichtete“ Effekte zeigte. Daher hat sich das Institut entschieden, einen passenderen Begriff einzusetzen – den der konkludenten (einen Rückschluss zulassenden) Effekte. Diese Ersetzung ist rein sprachlich und stellt keine inhaltliche Änderung des methodischen Vorgehens in irgendeiner Form dar. Der Eindruck mancher Stellungnehmender, hier fände eine methodische Änderung statt, basiert eher auf dem im Folgenden genannten Punkt.

Mehrere Stellungnehmende kritisieren bei der Ableitung der Aussagesicherheiten für mehrere Studien (siehe Tabelle 3) die neue Unterteilung in „gemeinsame Effektschätzung ist sinnvoll oder nicht sinnvoll“ gegenüber der bisherigen Unterteilung in homogene und heterogene Ergebnisse. Die Bedeutung dieser Änderung blieb mehreren Stellungnehmenden unklar.

Dieser Punkt ist eine Präzisierung des methodischen Vorgehens bei Metaanalysen, der auch in der mündlichen Erörterung ausführlich diskutiert wurde. Die inhaltliche Änderung fand bereits mit der Einführung der Knapp-Hartung-Methode gegenüber der DerSimonian-Laird-Methode für Metaanalysen mit zufälligen Effekten in der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden im Juli 2017 statt. Da bei der Knapp-Hartung-Methode auch in homogenen Datensituationen nicht sinnvolle Effektschätzungen resultieren können (z. B. nicht informativ durch extrem unpräzise Schätzung), war es notwendig, die Unterteilung in homogene und heterogene Ergebnisse zu ändern. Es wurde bisher versäumt, diese Änderung im Abschnitt 3.1.4 entsprechend mit abzubilden. Das genaue methodische Vorgehen und insbesondere die detaillierte Operationalisierung, wann eine gemeinsame Effektschätzung als sinnvoll erachtet wird, wurde im Abschnitt 9.3.7 (Metaanalysen) ergänzt und im Abschnitt 3.1.4 ein entsprechender Verweis eingefügt.

2.13 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“

Im Entwurf der Allgemeinen Methoden wurde eine neue Methode zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten vorgeschlagen, was in den Stellungnahmen vielfach begrüßt wird. In vielen Stellungnahmen wird jedoch darauf hingewiesen, dass die angegebenen Schwellenwerte nicht nachvollziehbar sind, und es wird eine wissenschaftliche Rationale zur Ableitung der Schwellenwerte gefordert.

Die Begründung der neuen Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten war im Entwurf der Allgemeinen Methoden offensichtlich zu knapp dargestellt. Es wurde in den Allgemeinen Methoden die Erläuterung ergänzt, dass auch bei stetigen Daten die naheliegenden Regeln der Ausmaßbestimmung bei binären Daten gelten, nämlich (1), dass die Schwellenwerte strenger werden, je höher das Ausmaß ist, und (2), dass die Schwellenwerte strenger werden, je weniger schwerwiegend ein Symptom ist. Ausnahme ist hier die Kategorie geringes Ausmaß, da aufgrund der etablierten Irrelevanzschwelle von $SMD = 0,2$ dieser Schwellenwert sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome angesetzt wurde. Unter Beachtung dieser Rahmenbedingungen erscheinen dann die in Tabelle 6 der Allgemeinen Methoden definierten Schwellenwerte eine angemessene Festlegung zu sein.

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass bei der Einteilung in kleine und mittlere Effekte nach Cohen die Formulierung „zwischen <Untergrenze> und <Obergrenze>“ nicht eindeutig sei, da unklar ist, wozu die Grenzen gehören.

Diese Unschärfe spielt hier keine Rolle, da im Text der Allgemeinen Methoden angegeben ist, dass die Einteilung nur orientierenden Charakter hat. Bei den in Tabelle 6 der Allgemeinen Methoden definierten Schwellenwerten gibt es diese Unschärfe nicht, da hier eindeutig ausgesagt wird, dass die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als der jeweilige Schwellenwert sein muss, um die entsprechende Ausmaßkategorie zu erreichen. Daher ergibt sich hier kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In mehreren Stellungnahmen wird gefordert, dass Schwellenwerte, die auf der Einteilung in kleine, mittlere und große Effekte nach Cohen beruhen, für die Punktschätzer gelten und nicht für die Konfidenzintervalle.

Diese Auffassung wird nicht geteilt. Die Grenzen nach Cohen sollten nicht auf die Punktschätzer, sondern auf die wahren Effekte angewendet werden. Das Vorgehen bei stetigen Daten muss zudem konsistent mit dem Vorgehen bei binären Daten sein. Die Schwellenwerte müssen somit für die Konfidenzintervalle gelten und nicht für die Punktschätzer. Daher ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In mehreren Stellungnahmen wird angeregt, die Schwellenwerte für stetige Daten so festzulegen, dass diese zu den gleichen Ausmaßkategorien führen wie beim Ansatz für binäre Daten bei Anwendung auf die nach einem entsprechenden Responderansatz dichotomisierten Daten.

Dies wäre in der Tat eine wünschenswerte Eigenschaft. Das Institut hat auch entsprechende Untersuchungen vorgenommen, inwieweit eine möglichst hohe Passung zwischen den beiden Auswertungsarten erreicht werden kann. Der Einfluss der entsprechenden Basisrisiken ist hier allerdings so deutlich, dass es leider nicht möglich ist, ein für alle Datensituationen konsistentes Vorgehen für Daten in verschiedenen Skalen zu erreichen. Daher ergibt sich hieraus kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In 1 Stellungnahme wird die Klarstellung angeregt, ob und inwiefern der Grenzwert von $SMD = 1,3$ (sehr großer Effekt nach Rosenthal [4]) in der zukünftigen Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt wird.

In den Allgemeinen Methoden wurde die Erläuterung ergänzt, dass es mit den definierten Schwellenwerten für die untere Konfidenzgrenze gemäß Tabelle 6 plausibel erscheint, dass wahre kleine, mittlere und sehr große Effekte gemäß Cohen und Rosenthal [4] statistisch nachgewiesen werden können.

2.14 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.4 „Nicht medikamentöse therapeutische Interventionen“

1 stellungnehmende Organisation hinterfragt, ob der „Anteil randomisierter Studien in der Chirurgie hinsichtlich medizinischer Therapie“ weiterhin gering sei.

Auch in einer aktuellen Analyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zu chirurgischen Themen zeigte sich im Zeitraum 2008 bis 2020 hinsichtlich der Anzahl und der Größe der Studien keine Veränderung [5]. Daher erscheint es auch weiterhin korrekt, festzustellen, dass in der Chirurgie und insgesamt „im nicht medikamentösen Bereich [...] oft aussagekräftige randomisierte Studien“ fehlen.

In 1 Stellungnahme wird ausführlich erläutert, dass falsche Ergebnisse in Interventionsstudien auftreten können, wenn in diesen Studien „nicht, noch nicht oder schwer objektivierbare Symptome“ die Basis von Krankheitsdefinition und Einschlusskriterien bilden. Dieses Problem betreffe vor allem Erkrankungen, deren Symptomatik und Pathophysiologie noch unverstanden sei und von denen eine klare Krankheitsdefinition daher fehle. Auch in einer weiteren Stellungnahme wird hinterfragt, wie „mit neu definierten Krankheiten“ umzugehen sei.

Es ist gut nachvollziehbar, dass der Nachweis eines Behandlungseffekts in einer Studie deutlich erschwert werden kann, wenn aufgrund schlechter differenzialdiagnostischer Kriterien ein großer Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nicht an der Zielerkrankung, sondern an einer anderen (oder keiner) Erkrankung leidet. Generell setzt eine erfolgreiche Therapie eine gute Diagnose voraus – sowohl in der Krankenversorgung als auch in der medizinischen Forschung. Liegen ausreichend Studien für eine Nutzenbewertung vor, kann es möglich sein, genau diesen Zusammenhang auch in den vorliegenden Studien zu erkennen, weil beispielsweise ältere Studien mit unpräziser Probandenauswahl einen anderen Therapieeffekt zeigen als jüngere Studien mit präziser Probandenauswahl gemäß dem aktuellen Diagnosestandard. Ein Änderungsbedarf am Methodenpapier ergibt sich hier nicht.

Weiter wird in einer der Stellungnahmen angeraten, beim Umgang mit Studienendpunkten darauf „zu achten, dass diese tatsächlich objektiv und nicht allein durch von den Studienteilnehmer:innen selbst berichtete Daten erhoben werden“. Weiter wird in der Stellungnahme davor gewarnt, dass eine Verzerrung von Studienergebnissen drohe, wenn eine der Studieninterventionen darauf abziele, „Symptome zu ignorieren oder als weniger schwer zu bewerten“, die Symptome selbst aber nicht beeinflusse. Dieses Problem komme beispielsweise in der Bewertung psychotherapeutischer Verfahren vor.

Sicherlich ist es wünschenswert, wenn Endpunkte, die sich objektiv erfassen lassen, auch so erfasst werden, weil dies in aller Regel die Reliabilität und Validität der Datenerfassung erhöht (z. B. durch Verblindung). Umgekehrt jedoch sind patientenberichtete Endpunkte, wie z. B. Schmerz oder Lebensqualität, von höchster Bedeutung für Patientinnen und Patienten und damit auch für die Nutzenbewertung, obwohl sie sich naturgemäß nur subjektiv erheben lassen. Dass viele Symptome nur subjektiv erfasst werden können, ist auch deshalb kein Nachteil, weil

letztlich allein die Patientin oder der Patient selbst den Erfolg der eigenen Behandlung bewerten kann. Wenn eine Person es lernt, die eigenen Symptome als weniger schwer oder bedrohlich zu bewerten, dann kann dies als eine echte Linderung gewertet werden, da auch hier allein die subjektive Patientenperspektive zählt. Insgesamt wird daher in diesem Punkt kein Änderungsbedarf am Methodenpapier gesehen.

2.15 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.5 „Diagnostische Verfahren“

In 1 Stellungnahme wird die IQWiG-Position kritisiert, dass „der Nutzen von diagnostischen Maßnahmen zunächst von der Existenz und auch dem Nutzen einer Behandlungsmethode abhängt“. Es sei zu befürchten, dass „die Erstattung von Diagnostika bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Behandlung gibt, ausgeschlossen“ sei, sodass Betroffene „oft jahrelange Diagnoseodysseen“ erdulden müssten.

Gemäß den sozialrechtlichen Vorgaben ist es tatsächlich so, dass Diagnostik kein reiner Selbstzweck sein kann: Eine diagnostische Untersuchung sollte nicht von der GKV erstattet werden, wenn „sich aus den Erkenntnissen keine weiteren Möglichkeiten zur Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten und deren Beschwerden ergeben“ [6]. Bei Personen mit unerklärlichen Krankheitssymptomen ist jedoch regelhaft auch unklar, ob (und wie) die ursächliche, aber unbekannte Erkrankung behandelt werden könnte oder nicht. Daher kann man in dieser Situation niemals die Existenz geeigneter Therapiemaßnahmen ausschließen. Dementsprechend kann das Kriterium der nicht vorhandenen therapeutischen Konsequenzen hier nicht zum Tragen kommen, sodass hieraus auch keine Verschleppung der Diagnose resultieren kann. Anders ist die Lage bei Personen ohne Symptome: Der diagnostische Nachweis einer zukünftigen Erkrankung ist nur dann sinnvoll, wenn die Erkrankung hierdurch in ihrer Schwere vermindert, zeitlich verzögert oder ganz verhindert werden kann. Weil die Stellungnahme offenbar auf einem inhaltlichen Missverständnis beruht, ergibt sich kein Änderungsbedarf am Methodenpapier.

In der gleichen Stellungnahme wird vermutet, „dass es auch bei behandelbaren Krankheiten statistisch keinen Nutzen [einer Diagnostik] gibt, wenn sich die Behandlung aufgrund der Diagnostik nur in Einzelfällen ändert“.

Es ist korrekt, dass von einer diagnostischen Intervention oft nur ein Bruchteil der untersuchten Personen profitiert, weil sich bei der Mehrzahl keine Behandlungsänderung ergibt. Dies erschwert selbstverständlich den Nachweis eines Nutzens oder Schadens. Dieses „Problem“ ergibt sich aber letztlich bei jeder Form von Intervention – auch bei therapeutischen Interventionen, weil auch hier die Behandlung oft nur bei einem Teil der therapierten Personen eine positive Wirkung entfaltet. Insgesamt erscheint es logisch richtig, dass ein Nutznachweis umso schwerer fällt, je weniger Patientinnen und Patienten durch die Behandlung eine Behandlungsänderung erfahren und von dieser Behandlung konkret profitieren. Ein Änderungsbedarf am Methodenpapier ergibt sich daher nicht.

2.16 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.6 „Früherkennung und Screening“

In 1 Stellungnahme wird gefordert, dass „für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen [...] die Krebsgesamtsterblichkeit und nicht allein die organspezifische Krebssterblichkeit als vorrangiger patientenrelevanter Endpunkt“ betrachtet wird.

Da in Abschnitt 3.6 keinerlei Mortalitätsendpunkt erwähnt wird, bleibt unklar, worauf sich die Stellungnehmende bezieht. Wie im betreffenden Abschnitt beschrieben, steht die „Betrachtung von patientenrelevanten Endpunkten“ auch bei Nutzenbewertungen von Krebsfrüherkennungsmaßnahmen im Fokus. Die Benennung konkreter Mortalitätsendpunkte erfolgt jeweils projektspezifisch, wobei jedoch nie allein die krankheitsspezifische Mortalität ausgewertet wird. Denn bei potenziell tödlichen Erkrankungen (oder Behandlungsinterventionen) geht als zentraler Mortalitätsendpunkt immer auch die Gesamtmortalität in die Nutzenbewertung mit ein. Ein Änderungsbedarf am Methodenpapier ergibt sich nicht.

2.17 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.8 „Potenzialbewertung und §-137h-Bewertung“

In 1 Stellungnahme wird die Sorge geäußert, dass die „Ablehnung eines Potentials [...] eine Absage an eine weitere Erkenntnisgewinnung unter abgesicherten Studienbedingungen“ bedeute. Auch sei „der Bezugspunkt der Potentialbewertung nicht die Anwendung der Methode im Behandlungsgeschehen [...], sondern die Frage, ob es sich lohnt, dass zur Gewinnung weiterer Erkenntnisse eine Studie geplant werden sollte“.

Der Begriff des Potenzials ist sozialrechtlich sowohl für die allgemeine Anwendung (siehe § 39 und § 137c SGB V) als auch für die wissenschaftliche Erprobung (siehe § 135, § 137c, § 137e und § 139d) von Behandlungsmethoden maßgeblich. Anders als vom Stellungnehmenden behauptet ist der Bezugspunkt des Potenzials daher in beide Richtungen zu sehen. Darüber hinaus bedeutet das Verneinen eines Potenzials keinesfalls eine „Absage an eine weitere Erkenntnisgewinnung unter abgesicherten Studienbedingungen“, da auch Behandlungsmethoden ohne festgestelltes Potenzial weiterhin in Studien untersucht werden können. Denn neben den Erprobungsstudien des G-BA existieren zahlreiche weitere Möglichkeiten, in klinischen Studien Erkenntnisse zu einer Methode zu generieren. Dementsprechend ergibt sich hier kein Bedarf, das Methodenpapier anzupassen.

2.18 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.8.1 „Potenzialbewertung“

1 stellungnehmende Organisation weist darauf hin, dass § 137e Abs. 7 SGB V auch die Möglichkeit vorsieht, dass „der Gemeinsame Bundesausschuss die Durchführung einer Erprobung ablehnt, weil er den Nutzen der Methode bereits als hinreichend belegt ansieht“.

Dieser Hinweis bezieht sich auf einen Punkt, der im Methodenpapier bislang in der Tat nicht in ausreichender Detailtiefe dargestellt war. Da das IQWiG im Rahmen von Potenzialbewertungen prüft, ob der Nutzen der beantragten Methode bereits „als hinreichend belegt“

(gemäß § 137e SGB V) anzusehen ist, ergibt sich hier ein Ergänzungsbedarf im Methodenpapier. Am Ende des dritten Absatzes von Abschnitt 3.8.1 wurde folgender Satz angefügt: „Sofern die vorhandene (oder in Kürze erwartbare) Evidenz erkennen lässt, dass auch ohne Erprobungsstudie eine Nutzenbewertung bereits sinnvoll möglich ist, wird im Bericht hierauf hingewiesen und keine Erprobungsstudie charakterisiert.“

2.19 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.1 „Evidenzrecherche für Leitlinien“

In 1 Stellungnahme wird hinterfragt, ob die allgemeinen IQWiG-Methoden angesichts ihrer Fokussierung auf RTCs hinreichend die bestverfügbare Evidenz in den Evidenzberichten abbilden. Angeführt werden hier beispielhaft die nationalen S1-Leitlinien oder Kriterien bei der Leitlinienerstellung in den Methodenhandbüchern des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oder des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ), die auch andere (beobachtende) Studiendesigns und Evidenzklassen bis hin zur Expertenmeinung berücksichtigen.

Die Bearbeitung der Fragestellungen im Rahmen der Evidenzberichte erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) und ist konform zu den Allgemeinen Methoden. Dies schließt entsprechend die Einbeziehung von Studien eines niedrigeren Evidenzgrades nicht aus, insbesondere dann, wenn keine RCTs zur Beantwortung einer Fragestellung vorliegen. Auch werden vereinzelt qualitative Fragestellungen auf Basis qualitativer Primärstudien beantwortet. Die Unterstützung von S1- und S2k-Leitlinien stehen nicht im Fokus der IQWiG-Beauftragungen durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), denn in der Gesetzesbegründung zu § 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V wird explizit die Unterstützung von S3- oder S2e-Leitlinien angesprochen.

2.20 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3 „Mindestmengenregelungen“

In 1 Stellungnahme wird behauptet, dass Mindestmengenregelungen bei Kindern und Jugendlichen anders zu bewerten seien als bei Erwachsenen, da viele der hochspezialisierten Leistungen in der Pädiatrie sich auf seltene Erkrankungen beziehen, z. B. Onkologie, Fehlbildungschirurgie etc. Dies sollte im Text der Allgemeinen Methoden explizit berücksichtigt werden.

Die Regelung der Mindestmengen in den G-BA-Richtlinien unterscheiden in der Regel nicht zwischen Leistungen, die bei Kindern oder bei Erwachsenen erfolgen. Ausgenommen hiervon sind selbstverständlich die Regelungen zu der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen mit einem Aufnahmegewicht von < 1250 g. Die Mehrzahl der in der Mindestmengenrichtlinie geregelten Interventionen bezieht sich in der Praxis allerdings auf Erwachsene. Daher ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

2.21 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3.1 „Hintergrund“

In 1 Stellungnahme wird eine Korrektur oder geringfügige Präzisierung der Ausführungen in Abschnitt 5.3.1 auf S. 125 zum Abschnitt Hintergrund angemahnt. Diese betrifft den aktuellen rechtlichen Bezug der Mindestmengenregelung im SGB V sowie die Schilderung der Prognose hinsichtlich des Erreichens der geforderten Mindestmengen durch die entsprechenden Kliniken.

Der einleitende Satz zur Rechtsgrundlage der Mindestmengenregelung im SGB V wurde im Abschnitt 5.3.1 ergänzt, um den aktuellen rechtlichen Bezug anzuzeigen:

„Seit 2003 setzte der G-BA gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 2 SGB V a. F. – heute § 136b Abs. 3 Satz 1 Nr. 2 SGB V – für bestimmte planbare stationäre Leistungen sogenannte verbindliche Mindestmengen für Kliniken fest: [...]“

Da die Ausführungen im Methodenpapier bislang eher im Sinne eines historischen Rückblicks auf die Mindestmengenregelungen des G-BA gestaltet sind, war eine ausschließliche Betrachtung des früheren Rechtsbezuges statthaft. Eine Ergänzung in dem hier vorgeschlagenen Sinn erleichtert aber die Bezugnahme auf die aktuelle Rechtsgrundlage des SGB V.

Die übrigen Ausführungen zur Prognose der Leistungsmengen der Kliniken sind für eine Darstellung in den Allgemeinen Methoden zu detailliert, um sie hier im Einzelnen aufzugreifen.

2.22 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.3.2 „Informationsgrundlage und Bewertung“

In 1 Stellungnahme wird um eine Erläuterung gebeten, wie sich die Aufträge des IQWiG vs. IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) in Vorbereitung von Prüfung bestehender oder neu einzuführender Mindestmengen gegeneinander abgrenzen oder gar ergänzen.

Sowohl das IQWiG als auch das IQTIG werden seitens des G-BA im Hinblick auf die Prüfung bestehender oder neuer Mindestmengenregelungen mit besonderen Recherchen bzw. Datenanalysen beauftragt. Zunächst wird nach Eröffnung eines thematischen Verfahrens zur betreffenden Mindestmenge das IQWiG mit einer bewertenden Literaturrecherche beauftragt, um zu klären, ob eine Studienlage besteht, die auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität der Leistung hinweist. Im Zentrum steht insofern die Feststellung der Mindestmengenfähigkeit einer Leistung entsprechend dem 8. Kapitel Abschnitt 2 § 16 der Verfahrensordnung des G-BA. Hiernach wird das IQTIG mit einer Folgenabschätzung beauftragt, welche möglichen Folgen mit einer Einführung oder Modifikation bestehender Mindestmengenregelungen auf die Zahl der Kliniken haben wird, die entsprechende Leistungen derzeit anbieten. Auch wird untersucht, welche möglichen Wanderungsbewegungen der Patientinnen und Patienten zu anderen Kliniken entstehen dürften, die eine gesetzte Mindestmenge unterschreiten. Es handelt sich somit um eine

Prognose des IQTIG bezüglich einer soziogeografische Verteilungsdynamik. Die Aufträge an die genannten Institute gehen jeweils auf einzelne Beschlüsse des G-BA-Plenums zurück.

Unzweifelhaft ist eine Festlegung neuer Mindestmengen oder die Erhöhung der Mindestmengen Zahlen, die es zu überschreiten gilt, für die Versorgung folgenreich, insofern diese sich sowohl auf die Zahl der die entsprechende Leistung anbietenden Kliniken auswirkt oder auch damit verbunden, die betreffenden Patientinnen und Patienten u. U. längere Anfahrtswege zu den stationären Einrichtungen bewältigen oder gar längere Wartezeiten auf die geplanten Interventionen in Kauf nehmen müssen.

Die neuere Rechtsprechung zu Mindestmengenregelungen im stationären Bereich scheint es für ausreichend zu erachten, dass die Literaturlage für einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität spricht und somit eine Mindestmengenfähigkeit der fraglichen Leistung attestiert werden kann. In diesem Sinn wird auch ausdrücklich in der Verfahrensordnung gefordert darzulegen, dass eine Studienlage besteht, die auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen Behandlungsmenge und Ergebnisqualität der Leistung hinweist. Der aktuelle Erkenntnisstand soll insbesondere eine Reduzierung von Behandlungsrisiken und eine Steigerung der Patientensicherheit erwarten lassen.

Entsprechend dem BSG(Bundessozialgericht)-Urteil vom 17. November 2015 – B 1 KR 15/15 – schließt selbst ein Fehlen eines eindeutigen Schwellenwertes die Festsetzung einer Mindestmenge nicht aus.

Bezugnehmend auf die Ausführungen im Abschnitt 5.3.2 wird in 1 Stellungnahme gefordert, den Begriff „Schwellenwert“ im Kontext von Mindestmengen näher zu spezifizieren und den Zusammenhang zwischen Volume und Outcome auf einen Schwellenwertnachweis zu beziehen oder zumindest eine lineare Beziehung zwischen den genannten Größen zu belegen. Unbedingt zu vermeiden sei, den Begriff „Schwellenwert“ mit den oftmals willkürlich anmutenden Grenzwerten kategorialer Leistungsvolumenbestimmungen in den recherchierten Studien zu verwechseln.

In dem betreffenden Abschnitt ist nicht von einem Schwellenwert die Rede. Die Konnotationen des Begriffs Schwellenwert sind dem IQWiG durchaus geläufig, sodass dieser im Kontext der Ausführungen zu Mindestmengenregelungen in den Allgemeinen Methoden nicht erwähnt wird. Wie oben bereits ausgeführt, ist weder nach aktueller Rechtsprechung noch gemäß Verfahrensordnung des G-BA der Nachweis eines solchen Schwellenwertes oder gar einer linearen Beziehung zwischen Volume und Outcome für die Festlegung von Mindestmengen erforderlich.

2.23 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.4.4 „Datenquelle“

In 1 Stellungnahme wird die Erwähnung der elektronischen Patientenakte (ePA) im Kontext von Versorgungsanalysen gefordert, die nach ihrer Einführung einen wichtigen Datenpool ermöglichen könnten.

Die in Deutschland sich gerade erst in der Einführung befindliche ePA stellt zunächst einmal die Bündelung ausgewählter individuell medizinischer Informationen für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten dar. Vorgesehen ist, dass Versicherte ab 2023 ihre persönlichen Daten auch für Forschungszwecke bereitstellen dürfen. Die mögliche Zusammenführung dieser Einzeldaten zu einem neuen Datenkörper ist derzeit wohl noch in weiter Ferne. Hierzu bedarf es weiterer gesetzlicher, organisatorischer und technischer Rahmenfestlegungen. Aus diesem Grund erscheint ein Aufgreifen der ePA an dieser Stelle des Methodenpapiers noch verfrüht.

2.24 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 5.4.5 „Methodische Besonderheit der Analyse von Versorgungsdaten“

Bezugnehmend auf Ausführungen im Abschnitt 5.4.5 wird in 1 Stellungnahme um eine Erläuterung des Auswahlprozesses für die Beteiligung von Expertinnen und Experten an der interdisziplinären Bearbeitung bei der Analyse von Versorgungsdaten gebeten.

Wie im entsprechenden Abschnitt der Allgemeinen Methoden ausgeführt, erfordert die Komplexität der Analysen von Versorgungsdaten grundsätzlich eine interdisziplinäre Bearbeitung. Neben den methodisch geschulten IQWiG-Beschäftigten können zusätzliche externe methodische Expertinnen und Experten aus dem In- und Ausland für eine befristete Kooperation gewonnen werden, die mit der Handhabung und Interpretation entsprechender Daten vertraut sind. Der Rekrutierung geht in aller Regel eine öffentliche Ausschreibung voraus. Zudem werden auch klinische Sachverständige zu gewinnen versucht, die entweder in der Versorgung bestimmter Patientengruppen oder in strukturellen Versorgungseinheiten besondere Expertise aufweisen. Auch diese werden im Rahmen öffentlicher Ausschreibungen gesucht. Die entsprechenden Bewerberinnen und Bewerber werden auf Basis ihrer eingereichten Unterlagen innerhalb eines Projektteams zunächst bewertet und sodann ausgewählt.

2.25 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6 „HTA-Berichte“

In 2 Stellungnahmen wird angemerkt, dass sich intensiver mit der Frage der Verbreitung der Ergebnisse der HTA (Health Technology Assessment)-Berichte auseinandergesetzt werden sollte.

Im Abschnitt 2.1.10 „HTA-Bericht“ der Allgemeinen Methoden ist beschrieben, dass der HTA-Bericht, HTA kompakt und die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht dem Vorstand der Stiftung, dem Stiftungsrat, dem Kuratorium der Stiftung sowie dem G-BA und dem BMG zugeleitet werden.

Darüber hinaus wird der G-BA regelmäßig über das Erreichen von Meilensteinen bei der HTA-Bericht-Erstellung informiert. Auch sind der HTA-Bericht und die allgemein verständliche Version HTA kompakt auf der Website des IQWiG frei zugänglich. Es besteht zudem die Möglichkeit, zum vorläufigen HTA-Bericht Stellungnahmen abzugeben. Über den Infodienst des Instituts und in Pressemitteilungen wird auf die Veröffentlichung von HTA-Berichten hingewiesen. Ebenso werden themenspezifisch relevante Akteure über die Ergebnisse der HTA-Berichte informiert.

Das Institut befasst sich zudem regelhaft mit der Frage, wie die Verbreitung der Ergebnisse der HTA-Berichte für Patientinnen und Patienten, für gesundheitspolitische Entscheidungsträger oder die Wissenschaft weiterentwickelt werden kann. Es ergibt sich daher keine Änderung in den Allgemeinen Methoden.

2.26 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.3.3 „1. Stufe des Auswahlverfahrens: Nominierung von Themen“

In 1 Stellungnahme wird gefragt, nach welchem Verfahren Bürgerinnen und Bürger sowie Patientenvertreterinnen und -vertreter für den Auswahlbeirat des ThemenCheck ausgewählt bzw. benannt werden.

Ein mit Bürgerinnen und Bürgern sowie Patientenvertreterinnen und -vertretern besetzter Auswahlbeirat wählt aus allen Themenvorschlägen eines Jahres 15 aus, die aus seiner Sicht für die Erstellung von HTA-Berichten geeignet sind. Aus diesen 15 Themen werden, nach einer Diskussion im erweiterten Fachbeirat, bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten ausgewählt.

Die Patientenvertreterinnen und -vertreter im Auswahlbeirat werden von den rechtlich legitimierten maßgeblichen Patientenorganisationen, die auf Bundesebene die Interessen von Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen in Deutschland vertreten, benannt. Ebenso entsendet die Beauftragte oder der Beauftragte der Bunderegierung für die Belange der Patientinnen und Patienten eine Vertreterin oder einen Vertreter in den Auswahlbeirat. Bürgerinnen und Bürger werden zufällig ausgewählt und hinsichtlich ihres Interesses für die Mitwirkung im Auswahlbeirat angesprochen. Es erfolgt eine regelmäßige Neubesetzung des Auswahlbeirats. Es ergibt sich daher keine Änderung in den Allgemeinen Methoden.

2.27 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.4 „Sicherstellung der Qualität der HTA-Berichte“

In 1 Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im Abschnitt 6.4 „Sicherstellung der Qualität der HTA-Berichte“ auch die allgemein verständliche Version der HTA-Berichte, HTA kompakt, genannt werden sollte.

Die Erstellung von HTA kompakt, der allgemein verständlichen Version der HTA-Berichte, erfolgt künftig durch das Institut. Die Autorschaft für HTA kompakt wurde im Abschnitt 2.1.10

„HTA-Bericht“ ergänzt und die Abbildung 9 „Ablauf der Erstellung eines HTA-Berichts“ entsprechend angepasst. Ebenso wird nun im Abschnitt 6.4. „Sicherstellung der Qualität der HTA-Berichte“ darauf hingewiesen, dass HTA kompakt durch das Institut erstellt wird und daher auch das mehrstufige interne Qualitätssicherungsverfahren, das für alle produkt-spezifischen Veröffentlichungen des Instituts vorgesehen ist, durchläuft.

2.28 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 6.5 „Bearbeitung der Themen (HTA-Berichte)“

In 1 Stellungnahme wird angemerkt, dass in den HTA-Berichten nicht transparent dargestellt sei, in welchem Ausmaß Betroffene bzw. Patientinnen und Patienten beteiligt wurden.

Beim „ThemenCheck Medizin“ handelt es sich um ein bürgerorientiertes Verfahren. Bei der Berichterstellung werden Betroffene direkt und indirekt zu verschiedenen Aspekten des untersuchten Verfahrens eingebunden. Die Beteiligung Betroffener an den Berichten des „ThemenCheck Medizin“ wurde bisher in den HTA-Berichten in unterschiedlicher Detailtiefe und an unterschiedlichen Stellen in den HTA-Berichten dargestellt. In allen HTA-Berichten, die seit 2021 erstellt werden, wird die Beteiligung Betroffener nun einheitlich in einem gesonderten Kapitel dargestellt. Dadurch soll einfacher nachvollzogen werden können, in welcher Form Betroffene an der Erstellung des jeweiligen HTA-Berichts beteiligt wurden.

2.29 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.1 „Ziele der Gesundheitsinformation“

In 1 Stellungnahme wird angeregt, die Förderung der kritischen Nutzung digitaler Gesundheitsanwendungen in den Zielkatalog aufzunehmen, da die Bedeutung der „Digital Health Literacy“ zunehme. Außerdem sollte erwogen werden, verstärkt auch Gesundheitsinformationen, die sich auf digitale Anwendungen beziehen, zu erstellen.

Die „Digital Health Literacy“ ist die Fähigkeit, Gesundheitsinformationen in elektronischen Quellen zu suchen, zu finden, zu verstehen und zu beurteilen sowie das gewonnene Wissen auf ein gesundheitliches Problem anzuwenden beziehungsweise ein gesundheitliches Problem zu lösen. (Digital) Health Literacy ist ein wichtiger Teilaspekt und Voraussetzung des angestrebten Empowerments und es wurden dazu bereits Gesundheitsinformationen erstellt. Sofern digitale Anwendungen bei einer Erkrankung als relevante Intervention untersucht wurden, werden ihre Effekte themenspezifisch dargestellt.

2.30 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.2.1 „Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag“

In 1 Stellungnahme wird vorgeschlagen, zur Ableitung des Themenkatalogs nicht nur die Daten des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) zu nutzen, sondern auch die Daten weitere Krankenversicherer mit einzubeziehen. Darüber hinaus solle Bürgerinnen und Bürgern die Möglichkeit eingeräumt werden, direkt Themen für Gesundheitsinformationen vorzuschlagen.

Der Umfang des Themenkatalogs ist durch die Ressourcen des Ressorts Gesundheitsinformation begrenzt, da jedes Thema erstellt und danach dauerhaft und regelmäßig aktualisiert werden muss. Das setzt dem Umfang des Katalogs eine Obergrenze, aktuell sind über 200 Themen abgedeckt, insgesamt 300 werden angepeilt. Bei der Entwicklung der Methode zur Ableitung des Themenkatalogs haben verschiedene Abgleiche mit anderen Quellen stattgefunden, zum Beispiel bei Telefonberatungen einzelner Krankenkassen und der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD). Daraus ergab sich, dass der Themenkatalog auf Basis der WIdO-Daten den auf Basis der anderen Quellen identifizierten Informationsbedarf umfassend abdeckt.

Die beim ThemenCheck Medizin eingehenden Vorschläge werden im Hinblick auf mögliche Themen für Gesundheitsinformationen gesichtet. Zudem haben Bürgerinnen und Bürger die Möglichkeit, direkt über die Kontaktmöglichkeiten auf der Website www.gesundheitsinformation.de Themenvorschläge einzureichen. Die Vorschläge und Hinweise beziehen sich in der Mehrzahl auf Vertiefungen vorhandener Themen und werden bei der Aktualisierung eines Themas regelhaft berücksichtigt.

2.31 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.2.2 „Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen“

In 1 Stellungnahme wird angeregt, bei der Identifizierung von Informationsbedürfnissen und bei der Aufbereitung von Krankheitserfahrungen die Selbsthilfeorganisationen und Patientenbefragungen stärker zu berücksichtigen.

Die Einbindung von Selbsthilfeorganisationen bei diesen Aspekten ist bereits ein regelhafter Teil des Prozesses. Zudem erfolgt eine systematische Aufbereitung der qualitativen Literatur. Wenn relevant, werden auch in den Themenpaketen Hinweise auf weiterführende Informations- und Hilfsangebote gegeben, darunter auch auf die organisierte Selbsthilfe. Im Rahmen der Kapazitäten des Instituts werden außerdem bei geeigneten Themen Erfahrungsberichte erstellt. Interviewpartnerinnen und -partner werden, wenn möglich über die organisierte Selbsthilfe gesucht.

2.32 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.5 „Auswahl der dargestellten Ergebnisse (Endpunkte)“

In 1 Stellungnahme wird angeregt, in Endpunktdiskussionen die medizinischen Fachgesellschaften stärker einzubeziehen.

Medizinische Fachgesellschaften und ihre Vertreter sind bereits in die Erstellung von Gesundheitsinformationen einbezogen, zum Beispiel als externe Sachverständige. Zudem haben die medizinischen Fachgesellschaften bei jedem Thema im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Möglichkeit, vor der Veröffentlichung der Texte Rückmeldung zu den Entwürfen der Gesundheitsinformationen zu geben. Die eingegangenen Rückmeldungen, auch zu möglichen Endpunkten, werden systematisch ausgewertet und bei der Überarbeitung berücksichtigt.

2.33 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 7.14 „Offenlegung von Beziehungen“

Verschiedene Stellungnehmende haben sich kritisch hinsichtlich Verzicht auf eine „Offenlegung der Beziehungen“ durch Betroffene ausgesprochen.

Die Gespräche mit Betroffenen sollen den Projektbeteiligten im Institut unter anderem einen unmittelbaren Eindruck davon vermitteln, wie der Alltag Betroffener aussieht, welche Belastungen sich zeigen und welche Auswirkungen eine Erkrankung auf alle Aspekte des täglichen Lebens hat. Dies dient dem besseren Verständnis, beispielsweise der Überprüfung der ausgewählten patientenrelevanten Endpunkte und Subgruppen auf Ergänzungsbedarf. Bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen können die Gespräche bei der Themenfokussierung helfen.

Die Erhebung von potenziellen Interessenkonflikten hat sich für viele, vor allem nicht organisierte Betroffene als große Hürde herausgestellt, die einer Beteiligung entgegensteht. Der für Laien ungewohnte formale Rahmen der Offenlegung von Beziehungen ist stark erläuterungsbedürftig und abschreckend.

Da die Offenlegung keine Konsequenzen für die Teilnahme hat, die Betroffenen nicht in die Bewertung involviert sind und es im Gegensatz zu beispielsweise den externen Sachverständigen keine gesetzliche Verpflichtung zur Offenlegung gibt, verzichtet das Institut zukünftig auf diesen Schritt.

Die Aussagen von Betroffenen werden wie die Aussagen aller Beteiligten regelhaft einer Objektivierung unterzogen.

2.34 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung - MBVerfV) [online]. 2020 [Zugriff: 04.02.2021]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/mbverfv/MBVerfV.pdf>.
2. Cipriani A, Ioannidis JPA, Rothwell PM et al. Generating comparative evidence on new drugs and devices after approval. Lancet 2020; 395(10228): 998-1010. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33177-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33177-0).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
4. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. J Soc Serv Res 1996; 21(4): 37-59. https://dx.doi.org/10.1300/J079v21n04_02.
5. Robinson NB, Fremes S, Hameed I et al. Characteristics of Randomized Clinical Trials in Surgery From 2008 to 2020: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2021; 4(6): e2114494. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14494>.
6. Roters D. „Recht auf Wissen“ – Haben gesetzlich Krankenversicherte Anspruch auf diagnostische Leistungen ohne medizinische Konsequenzen? Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2011; 105(7): 526-530. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2011.07.037>.

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Andreas, Jens-Otto	UCB Pharma GmbH
Beuermann, Janik	Ecker + Ecker GmbH
Böhme, Sarah	Pfizer Deutschland GmbH
Dintsios, Charalabos-Markos	Bayer Vital GmbH
Griebel, Claudia	BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Hahn, Steffen	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Hennig, Michael	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Hussein, Rugzan Jameel	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
Knoerzer, Dietrich	Roche Pharma AG
Kupas, Katrin	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Kuß, Oliver	Wissenschaftlicher Beirat
Müller-Wieland	Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.
Raemisch, Christiane	Lilly Deutschland GmbH
Rasch, Andrej	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Sauerbruch, Tilman	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Schaser, Vanessa	AbbVie Deutschland Deutschland GmbH & Co. KG
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Bender, Ralf	IQWiG
Flintrop, Jens	IQWiG
Koch, Klaus	IQWiG
Sauerland, Stefan	IQWiG
Skipka, Guido	IQWiG
Thomas, Stefanie	IQWiG
Vervölgyi, Volker	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
AG Epidemiologische Methoden
Amgen GmbH
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V.
Astellas Pharma GmbH
Bundesgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihrer Angehörigen e. V. (BAG SELBSTHILFE)
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. / Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. / Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V.
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Geschäftsstelle der Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten
Janssen-Cilag GmbH
Merck Serono GmbH
Karin Schick (Privatperson)
Susanne Bressan (Privatperson)

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Konzept der konkludenten Effekte (Abschnitt 3.1.4)
TOP 2	Ausmaßbestimmung für SMDs (Abschnitt 3.3.3)
TOP 3	Einbeziehung von Patientinnen, Patienten und Angehörigen (Abschnitte 2.2.1. und 7.9.1)
TOP 4	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.11.2021, 13:00 bis 14:10 Uhr

Ort: KOMED im MediaPark GmbH,
Im Mediapark 7, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie zur Erörterung zum Methodenpapier zu der Zwischenversion 6.1, wo wir ja einige Punkte – insgesamt einige wenige Punkte – kurzfristig angepackt und formuliert haben, kurzfristig heißt, vor einer irgendwann anstehenden Version 7.0, aber es gab einigen Festlegungs- und Klärungsbedarf. Ich begrüße Sie also zu dieser wissenschaftlichen Erörterung, mache meine üblichen Anfangsbemerkungen. Ich sehe einige bekannte Gesichter; die mögen dann entspannt weghören, wenn sie das alles schon kennen.

Wir machen die Erörterung, um offene Fragen, die aus den Stellungnahmen übriggeblieben sind, hier anzusprechen. Sie können davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen sorgfältig studiert haben, dass wir sie gelesen haben, dass wir glauben, fast alles verstanden zu haben, bis auf das, was wir jetzt ansprechen. Dieser Hinweis ist auch deshalb von Bedeutung, weil es auch noch mal bedeutet, dass es keine Notwendigkeit gibt, dass Sie hier noch mal Inhalte Ihrer Stellungnahmen ausführlich, möglicherweise sogar verlesender Art vortragen. Das passiert ab und zu, aber das ist hier unnötig.

Diese Erörterung wird aufgezeichnet. Wir haben Sie in dem Anschreiben darauf hingewiesen, dass Sie, indem Sie hierher kommen, mit dieser Aufzeichnung, das heißt, mit der Veröffentlichung, mit der Namensnennung in der Veröffentlichung, einverstanden sind. Sie haben dem zugestimmt, indem Sie jetzt hier sind. Es wird die Schriftform veröffentlicht, keine Tonaufnahme oder Ähnliches. Die dient nur sozusagen als Hintergrund, um eine Schriftform herzustellen.

Ich muss Sie auf folgende Details hinweisen:

Erstens: unfallschutzmäßig. Hier liegen Kabel, die Sie bitte sorgfältig beim Aufstehen und Hin- und Hergehen beachten mögen, damit wir hier keine Rettungseinsätze oder so etwas provozieren.

Sie haben auf Ihren Tischen einen Zettel liegen mit einem Anwesenheitsfeld. Wir haben heute hier keine Anwesenheitsliste aus übergeordneten Gründen. Bitte füllen Sie diesen Zettel – auf jedem Platz liegt einer – aus und lassen ihn dort einfach liegen. Wir sammeln den nachher ein. Sie müssen den also nicht irgendwo abgeben. Lassen Sie den einfach auf dem Tisch liegen.

Letzter Punkt: Das Mikro, das vor Ihnen steht, kann man durch eine Taste an- und ausschalten. Wenn man sprechen will, schaltet man es ein, wenn man nicht mehr sprechen will, schaltet man es bitte aus. Wenn man es eingeschaltet hat und sprechen möchte, dann nennen Sie bitte jedes Mal, wenn Sie sich äußern, Ihren Namen, damit der Protokollant und das Tonband, alle wissen, wer gerade redet, und nachher nicht die große Konfusion auftritt.

Jetzt habe ich, glaube ich, alles gesagt.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung mit drei Punkten geschickt. Unter dem Punkt „Verschiedenes“ kann man – wie immer – weitere Themen ansprechen, die wir weiter diskutieren können.

Wir haben eine Zeit angesetzt, die sicherlich für Erörterungen in jeder Form ausreichend ist.

Gibt es Fragen zum Ablauf, gibt es jetzt schon Fragen zu Inhalten? – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann schlage ich vor, wir beginnen mit TOP 1. Den übernimmt Guido. Bitte.

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Konzept der konkludenten Effekte (Abschnitt 3.1.4)

Guido Skipka: Auch von meiner Seite: Guten Tag, zusammen. Mein Name ist Guido Skipka. Ich bin Biometriker im IQWiG.

Unter TOP 1 geht es um die konkludenten Effekte. Wir haben mit dem Entwurf diesen neuen Begriff eingeführt, wollen in Zukunft nicht mehr von gleichgerichteten, sondern von konkludenten Effekten sprechen. Dazu gab es eine ganze Reihe von Stellungnahmen. Da sehen wir noch ein bisschen Klärungsbedarf. Deswegen haben wir diesen TOP auf der Tagesordnung.

Zunächst ist es ja nur eine sprachliche Änderung. Gleichgerichtete Effekte, konkludente Effekte, das bedeutet erst mal nicht viel, außer dass es anders klingt. Da steckt natürlich trotzdem auch ein inhaltlicher Punkt hinter. Dieser wurde in den Stellungnahmen auch adressiert.

Ich muss dazu ein bisschen ausholen, damit wir in der Lage sind, das zu diskutieren.

Ich gehe mal zurück zu unserem Methodenpapier Version 5. Das ist im Juli 2017, also vor gut vier Jahren, publiziert worden.

Wir hatten – jetzt gehe ich noch weiter zurück – vorher ein recht einfaches Schema, wie wir Metaanalysen für zufällige Effekte berechnen. Es gab das Standardverfahren nach DerSimonian-Laird – abgekürzt: DSL –. Das haben wir standardmäßig angewendet. Wenn wir eine heterogene Datensituation hatten – das haben wir am Q-Test festgemacht –, haben wir qualitativ zusammengefasst; das ist das alte Konzept der gleichgerichteten Effekte. Wenn keine Heterogenität vorlag im Sinne dieses Tests, haben wir diesen DSL-Schätzer ausgerechnet und dann halt unsere Ableitung gemacht, Anhaltspunkte, Hinweise, Belege, je nachdem.

Es ist schon lange bekannt gewesen, dass dieses DSL-Verfahren sehr antikonservativ ist, also sein Alphaniveau zum Teil deutlich überschreitet. Das haben wir dann mit der Version 5 vor vier Jahren adressiert, indem wir gesagt haben, unser Standardverfahren soll jetzt das Verfahren nach Knapp-Hartung sein, was ein Niveau deutlich besser einhält – das ist bekannt –. Zukünftig wollten wir dieses Verfahren bei Modellen mit zufälligen Effekten anwenden.

Jetzt ist dem Verfahren inhärent, dass die Konfidenzintervalle nach Knapp-Hartung in der Regel breiter sind als die nach DSL, zum Teil deutlich breiter, insbesondere bei wenigen Studien, wo man die Heterogenität halt nicht gut quantifizieren kann, und dass beim Knapp-Hartung halt diese Unsicherheit entsprechend eingepreist wird in zum Teil sehr breiten Konfidenzintervallen, wenn wir wenige Studien vorliegen haben.

Seitdem ist die Situation nicht mehr ganz so einfach, wie sie vorher war. Man hat nach Heterogenität geschaut und hat dann gepoolt oder eben nicht. Jetzt, nach dem neuen Verfahren ist es etwas komplizierter.

Sie haben das jetzt im Entwurf gesehen an der entsprechenden Stelle im Kapitel, dass wir jetzt nicht unterscheiden wollen zwischen heterogen und homogen, sondern dazwischen, ob eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll ist oder nicht. Das klingt erst mal nach etwas anderem, ist auch etwas anderes. Das hatte folgenden Grund: Ich habe so weit ausgeholt, weil diese inhaltlichen Änderungen eigentlich schon 2017 vollzogen wurden. Wir haben es an der entsprechenden Stelle im Methodenpapier bis jetzt allerdings nicht korrekt dargestellt. Das hatten wir jetzt nachgeholt, und das hat Fragen aufgeworfen.

Ich will das noch mal kurz erläutern: Wir haben durch den Schwenk auf Knapp-Hartung jetzt auch die Situation, dass wir in homogenen Datensituationen unter Umständen eine qualitative Zusammenfassung machen. Das hatten wir vorher eben nicht. Das ist aus folgendem Grund notwendig: Stellen Sie sich vor, wir haben zwei Studien, beide sind nicht signifikant, haben aber einen Effekt auf derselben Seite, es ist homogen. Früher hätten wir einfach gepoolt und abgeleitet. Jetzt rechnen wir einen Knapp-Hartung, sehen, weil wir so wenige Studien haben, ist der extrem breit, unter Umständen nicht mal informativ. Wir sprechen dann von einem nicht informativen gepoolten Effekt, wenn das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts praktisch breiter ist als die Konfidenzintervalle aller Einzelstudien zusammengekommen. Das konterkariert ein bisschen das Wesen einer Metaanalyse, dass man Präzision gewinnen will.

Aber dieses Problem gibt es nun mal. Wir wollen natürlich nicht einfach dieses sehr unpräzise Ergebnis nehmen und dann auch nichts ableiten, weil es in der Regel dann auch nicht mehr signifikant ist. Sprich: Auch in homogenen Situationen sehen wir uns genötigt, wenn der gepoolte Effekt nicht sinnvoll ist aus unserer Sicht, weil er einfach nicht informativ ist, dass wir nach gleichgerichteten Effekten schauen. Das ist unser altes Konzept; daran haben wir nichts geändert.

Jetzt haben wir gesehen – jetzt kommt die sprachliche Änderung oder die Begründung dafür – : Wir haben homogene Studien, die sehen optisch gleichgerichtet aus, sie entsprechen aber nicht unseren Kriterien für gleichgerichtete Effekte. Im letzten Jahr kamen wir in Projekten in die Situation, wir haben dann geschrieben, es ist nicht gleichgerichtet, obwohl es optisch gleichgerichtet aussah. Das gefiel uns nicht. Deswegen haben wir einen neuen Begriff gesucht, den wir meinen, mit „Konkludenz“ ganz gut gefunden zu haben, um auszudrücken, Effekte mögen optisch gleichgerichtet sein, aber die Kriterien sind nicht so stark erfüllt, dass wir daraus etwas ableiten. Da wollen wir in Zukunft von „nicht konkludenten“ Effekten sprechen.

Das war jetzt eine lange Einführung. Ich glaube aber, dass sie notwendig ist, um uns alle auf den inhaltlichen Stand zu bringen.

Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen. Es kam zu diesem Punkt, ich glaube, von allen Vertretern der Industrie Stellungnahmen. Es ist meine Frage, ob wir Sie richtig verstanden haben. Ich habe Sie so verstanden, der eigentliche Punkt ist weniger die sprachliche Änderung, sondern dass wir jetzt nicht die altbewährte Unterscheidung in homogen und heterogen machen, sondern jetzt gucken, ob eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll oder nicht sinnvoll ist, und

dieses, wann wir das für sinnvoll halten oder nicht, dass das nicht spezifiziert sei. Meine Frage ist, ob ich den Kern Ihrer Stellungnahmen da richtig verstanden habe. Die Frage geht an alle Vertreter der Industrie.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe das eine oder andere Nicken gesehen. Das kann man natürlich schlecht aufs Protokoll bannen. – Herr Knoerzer, bitte.

Dietrich Knoerzer: Ja.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Rasch.

Andrej Rasch: Ich kann Ihre Ausführungen, wie auch in der Stellungnahme dargestellt, ganz gut nachvollziehen, vor allem diese Situation, die Sie beschreiben. Wir haben zwei Studien, und die Konfidenzintervalle in einer gepoolten Analyse sind einfach dann zu breit. Die Schätzung ist also nicht informativ. Das kann man, glaube ich, methodisch ganz gut nachvollziehen. Man kann das, glaube ich, auch als Ausnahmetatbestand im Methodenpapier sicherlich so aufnehmen.

Was wir als unschön, als unpraktisch und als nicht zielführend erachtet haben, ist der Ersatz des bestehenden Begriffes und die Konzeption, die auch international vertraulich ist – homogen, heterogen, jeder weiß, was damit gemeint ist –, jetzt mit einem Konzept der konkludenten Effekte zu arbeiten, was wirklich neu und für alle ziemlich missverständlich ist, wo man von Beginn an auch nicht weiß, was davon abgedeckt ist. Wenn man jetzt die Ausführungen hört und liest – so habe ich das verstanden –, geht es um diesen einen Präzedenzfall, den man jetzt abdecken möchte, was eben mit homogen, heterogen und gleichgerichtet nicht ganz sauber getrennt war. Wenn man das als Zielsetzung hat, dann wäre es doch viel einfacher aus unserer Sicht, das als Ausnahme im Methodenpapier aufzunehmen, was mir durchaus nachvollziehbar wäre, aber sonst sprachlich und konzeptionell das bei der alten Methodik zu belassen.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? Ich gebe das gleich an Guido Skipka weiter. Aber vielleicht gucken wir erst mal, ob es weitere Wortmeldungen gibt. – Das scheint nicht so zu sein. Guido.

Guido Skipka: Ich würde es nicht als Ausnahmefall bezeichnen. Wir haben den durchaus regelhaft in unseren Bewertungen. Deswegen würde ich es nicht als Ausnahme bezeichnen.

Der sprachliche Schwenk von „gleichgerichtet“ auf „konkludent“ erschien uns sprachlich passender. Da kann man jetzt lange diskutieren. Das ist aber, glaube ich, nicht der strittige Punkt. Ich habe Ihre Stellungnahmen so verstanden, dass Sie auch inhaltlich ein Problem haben, dass wir anders vorgehen als vorher. Ich habe versucht, das durch diese längere Einführung zu erklären.

Diese inhaltliche Änderung kommt nicht jetzt mit der Version 6.1. Das sind Folgerungen daraus, dass wir uns 2017 nach langer Vorbereitung dazu entschieden haben, den DSL-Schätzer nicht mehr heranzuziehen, weil er keine guten statistischen Eigenschaften hat, stattdessen auf Knapp-Hartung als das Mittel der Wahl zu gehen mit dem Nachteil, dass Knapp-Hartung bei wenigen Studien eben sehr unpräzise werden kann. Dem müssen wir Rechnung tragen. Aus diesem Grund mussten wir etwas ändern. Das hätten wir in der Version 5 schon machen können, die Unterteilung oder das Aufgeben der Unterteilung in „homogenen“, „heterogen“ hin zu der Unterteilung, eine Effektschätzung ist sinnvoll oder nicht. Das haben wir erst jetzt nachgeholt, wir praktizieren dieses Verfahren aber seit vier Jahren, und wir halten das auch für sinnvoll. Wir können nicht einfach in homogenen Situationen den gepoolten Effekt nehmen. Das würde in vielen Situationen dadurch, dass Knapp-Hartung ... Sie können sich Forest Plots bei zwei Studien ja anschauen, oder Sie kennen die Bilder. Das ist schon fast wahnwitzig, was da zum Teil an gepoolten Konfidenzintervallen rauskommt. Wir müssen da noch weiterdenken und weitergehen, um trotzdem noch Effekte ableiten zu können. Das ist unser bisheriger Ansatz, eine qualitative Zusammenfassung anzustreben. Die Kriterien sind seit vielen Jahren bekannt unter dem Konzept der gleichgerichteten Effekte. Darüber, dass wir das jetzt anders nennen wollen, können wir noch lange diskutieren. An den eigentlichen Kriterien für die Gleichgerichtetheit hat sich nichts geändert. Das hat sich seit vielen Jahren, finde ich, bewährt. Neue Vorschläge dazu habe ich bis jetzt nicht gehört.

Also noch mal: Inhaltlich machen wir seit vier Jahren auch in homogenen Situationen zum Teil eine Anwendung dieser qualitativen Zusammenfassung. Daran hat sich jetzt inhaltlich nichts geändert. Durch die sprachliche Änderung ist es Ihnen jetzt halt aufgefallen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rasch, bitte.

Andrej Rasch: Ich muss an dieser Stelle noch mal sagen: Es geht um diesen nachvollziehbaren Sachverhalt, homogene Datenlage, wo die gemeinsame Effektschätzung nicht informativ ist, Modell mit zufälligen Effekten. Es kann sein, dass das vielleicht häufiger vorkommt, aber es geht um diese Konstellation, die Ihnen sozusagen sprachlich konzeptionelle Probleme macht, bei dieser alten Benennung zu verbleiben.

Aus unserer Sicht wäre es zielführender, dabei zu verbleiben, aber diese Ausnahme als solche im Methodenpapier aufzunehmen und zu sagen, wenn es sich wirklich um eine solche Situation handelt, dann ist es nicht sinnvoll, zu poolen. Dann muss man auch nicht sprachlich ein neues Konstrukt im Methodenpapier aufnehmen, das für alle, auch Außenstehende, auch international, fremd wirkt. Es ist einfach unvertraut. Darum geht es.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer, bitte.

Dietrich Knoerzer: Ich will gar nichts Inhaltliches sagen. Ich glaube, alle haben relativ viel Zeit in die Exegese dieses Textes gesteckt, wenn ich es mal so flapsig sagen darf. Vielleicht könnte man es mit ein, zwei Worten einfacher klären, welchen Begriff man dann wählt, ist

vielleicht sogar zweitrangig, aber wichtig wäre, dass man jetzt nicht hier heute an dieser Aussprache hat teilnehmen müssen, um zu verstehen, was gemeint war. Ich glaube, was aus diesen Stellungnahmen herauskommt, ist, wir haben uns schwergetan. Das ist gar nicht böse gemeint.

Moderator Jürgen Windeler: Ich hatte jetzt aber den Eindruck, dass Guido Skipka das relativ sorgfältig erklärt hat. Da Sie seine Frage bejaht haben, war offenbar die Erklärung ziemlich ausreichend. Deswegen ist jetzt ein bisschen die Frage, was wir nach dem Ja jetzt hier eigentlich noch sortieren. – Herr Hennig hatte sich gemeldet. Dann habe ich Frau Böhme und Herrn Dintsios.

Michael Hennig: Vielen Dank für die Erklärung, Herr Skipka. Es ist jetzt schon einiges deutlicher geworden, mir zumindest. Was ich am Anfang vermisst habe, waren die Punkte, die Herr Rasch gerade adressiert hatte. Ich glaube, mit einer ausführlicheren Erklärung wäre das klarer. Ich hatte jetzt ein kleineres Aha-Erlebnis. Vielen Dank dafür. Ich habe das aus dem Papier, wie es uns vorlag, nicht so ohne Weiteres erkennen können. Ich würde einfach anregen, diese Klarheit mit reinzubringen und auch – so, wie Herr Rasch gerade angeregt hat – den Ausnahmefall, um den es geht, klarer zu beschreiben. Ich glaube, da würden sich alle, die jetzt diese Ausführungen nicht gehört haben oder nicht das Wortprotokoll lesen, in der Anwendung leichter tun.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Frau Böhme.

Sarah Böhme: Danke, Herr Skipka, für die Erläuterung. Ich möchte mich meinen Vorrednern anschließen. Uns war vielmehr wichtig: Das, was Sie erläutert haben, ist sehr plausibel, und jetzt ist es absolut nachvollziehbar. Vorher war es eher ein Erahnen aus den Dossierbewertungen und dem Methodenpapier, was beispielsweise mit „unpräzise“ oder „nicht informativ“ gemeint sein könnte. Sie haben es jetzt sehr klar ausformuliert. Ich glaube, wenn man ein, zwei Sätze, wie es Herr Knoerzer auch schon gesagt hatte, ergänzen würde, wäre das für alle hilfreich.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Dintsios.

Charalabos-Markos Dintsios: Die Konstellation gab es ja in der Vergangenheit, hast du gesagt, Guido. Ich denke, in einer frühen Nutzenbewertung hat man nicht oft sehr viele Studien zur metaanalytischen Zusammenfassung, also $n=2$ wird auch oft auftauchen. Genau das, was du beschrieben hast.

Die Frage, die mich jetzt ein bisschen umtreibt, ist, in der vorherigen, nicht der semantisch besetzten Konstellation habt ihr es ja auch beschrieben. Wieso geht man nicht zurück auf diese Beschreibung, die wir damals in den Dossiers hatten, also vor 6.1 sozusagen? Der Begriff „Conclusio“ von „konkludent“ im Englischen ist ja teilweise auch belegt. Das ist mein Problem wiederum, dass man dann sozusagen einen Umweg machen muss, um das ... Als international tätiges Unternehmen müssen wir unseren Globalen auch wieder alles bei Adam und Eva

erklären. Oder das andere, was ich hier gehört habe, dem ich auch voll zustimme, ist, anderthalb Sätze, die diese Konstellation beschreiben, in 6.1 aufzunehmen, wäre auch nicht schlecht.

Wie gesagt, das einzige Problem ist mit „Conclusio“ und „konkludent“, die sind international teilweise anders besetzt.

Moderator Jürgen Windeler: Guido.

Guido Skipka: Das hatte ich mir gedacht, dass Sie sich noch ein paar Zeilen dazu wünschen. Das habe ich mir auch schon ins Pflichtenheft geschrieben, dass wir – und das können wir auch – noch etwas besser beschreiben ... Wie gesagt, ich würde es nicht als Ausnahme beschreiben, aber wir können es als solchen Fall beschreiben. Wir können noch etwas besser erklären, was wir unter einer informativen Schätzung verstehen. Wie gesagt, ich hatte erläutert, breite Konfidenzintervalle im Vergleich zu den Einzelstudien, das steht in der Tat bis jetzt nicht im Methodenpapier, stand auch in der vorherigen Version noch nicht drin, obwohl wir es schon angewendet haben. Und das Ganze ist noch ein bisschen komplizierter, weil wir noch einen Abgleich mit dem alten DSL-Schätzer machen.

Ich denke, wir können dazu noch ein paar Sätze schreiben, um unseren Algorithmus besser zu beschreiben. Das fehlt in der Tat noch im Methodenpapier.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen zu diesem Punkt? – Das sehe ich auch nach kurzem Nachdenken nicht. Dann würde ich den TOP 1 abschließen und zum TOP 2 kommen.

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Ausmaßbestimmung für SMDs (Abschnitt 3.3.3)

Ralf Bender: Ein zweiter Punkt, der in dem Entwurf für 6.1 neu war, ist ja ein neuer Vorschlag, um das Ausmaß des Zusatznutzens auch bei stetigen Daten zu bestimmen. Wir hatten ja schon mal bei dem Entwurf für 6.0 einen Vorschlag gemacht, den dann wieder rausgenommen, legen jetzt einen neuen Vorschlag vor. Genau wie damals wird es von allen Stellungnehmenden – wirklich von allen –, die sich zu diesem Punkt geäußert haben, sehr begrüßt, dass wir hier einen neuen Vorschlag machen. Es gibt offensichtlich einen großen Wunsch nach einer Methode hierfür.

Wir haben jetzt erneut diesen Vorschlag relativ knapp – vermutlich zu knapp – begründet, denn das ist der nächste Inhalt der Stellungnehmenden, dass man offensichtlich nicht genug verstanden hat, woher dieser neue Vorschlag kommt. Wir dachten, dass es irgendwie klar ist, dass in diesem Vorschlag zum Beispiel das Kriterium enthalten ist, dass die Grenzen strenger sind, je weniger schwerwiegend ein Symptom ist. Aber gerade das wird auch kritisiert. Alle Stellungnehmenden aus der pharmazeutischen Industrie fordern teilweise sehr vehement eine klare Rationale für diesen Vorschlag. Des Weiteren wird gefordert, dass die Grenzen für alle Symptome gleich sein sollen. Das wiederum habe ich nicht verstanden, denn es leitet sich ganz

klar aus der AM-Nutzenverordnung ab, dass hier Unterschiede bezüglich des Schweregrads eines Symptoms zu machen sind. Das verwenden wir ja auch bei binären Daten.

Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, unsere Rationale näher zu erläutern. Wir werden das natürlich auch im Methodenpapier ergänzen. Die Rationale ist eigentlich ganz einfach: Wir nehmen die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für binäre Daten. Das ist zum einen, dass die Grenzen strenger sind, je höher das Ausmaß ist. Zweitens sind die Grenzen strenger, je weniger schwerwiegend ein Symptom ist. Hier kommen jetzt bei den stetigen Daten als Drittes die Rahmenbedingungen hinzu, dass wir denken, bei 0,2 starten zu müssen, diese übliche Relevanzgrenze. Diese drei Dinge zusammengenommen, dann haben wir die Werte festgelegt. Da ist der Spielraum auch nicht allzu groß. Also, wenn wir bei 0,2 starten, bei „gering“, ist es klar, dass wir nicht für das nächste Ausmaß 0,21 nehmen können. Ebenso darf natürlich die nächste Grenze dann nicht extrem groß sein, 0,8 oder so etwas. Es sind danach einfach nur Festlegungen – das ist richtig – bei relativ klaren Rahmenbedingungen und bei einem Spielraum, der nicht allzu groß ist. Natürlich sind diese festgelegten Grenzen in gewisser Weise subjektiv. Statt 0,3 für „beträchtlich“ hätte man natürlich auch 0,29 oder 0,31 nehmen können. Wir nehmen ganz pragmatisch einfach glatte Zahlen. Innerhalb dieser Rahmenbedingungen halten wir das für eine vernünftige Festlegung. Das ist eigentlich die gesamte Rationale.

Meine Frage ist – auch an alle Vertreter der pharmazeutischen Industrie –: Welche Rationale kann man sich denn vorstellen, die über das, was ich gerade erläutert habe, hinausgeht? Eine Idee, wie eine weitergehende Rationale aussehen könnte, wird sogar geliefert. Stellvertretend möchte ich hier die Firmen Pfizer und Roche nennen, die ein in der Tat sinnvolles Kriterium aufgestellt haben, dass es doch schön wäre, wenn die Grenzen für die stetigen Daten zu der gleichen Ausmaßkategorie führen würden, als wenn man eine Responderanalyse macht und dann das Verfahren für binäre Daten anwendet. Genau das haben wir auch probiert. Es funktioniert leider nicht, weil das sehr stark vom Basisrisiko abhängt. Also, über den ganzen Wertebereich Konsistenz herzustellen, ist leider nicht möglich. Aus diesem Grund haben wir es einfach aus unserer Sicht sinnvoll festgelegt, weil wir doch den starken Wunsch verspüren, eine klare Regelung zu haben. Wir hören ja auch oft die Forderung, vor allem vonseiten der Industrie, wir sollten möglichst objektive, klare Grenzen haben, die eine Planbarkeit zur Folge haben. Dann kann man es nicht in dem einen Fall so und in dem anderen Fall so machen. Das sind klare, pragmatische Kriterien unter gewissen Rahmenbedingungen, so, wie ich es erläutert habe. Wir halten das so für sinnvoll.

Also noch mal meine Frage an alle Vertreter der Industrie: Was soll eine Rationale über die von mir geschilderten Eckpunkte hinaus noch leisten als weitergehende Begründung für diese Werte?

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte? – Herr Rasch, bitte.

Andrej Rasch: Grundsätzlich ist es tatsächlich so, dass wir es begrüßen, dass es die Bestrebung gibt, mit solchen Daten quantifizierbaren Zusatznutzen zu erlangen. Es ist auch klar, dass es

schwierig ist, eine Rationale da durchzuziehen, die sich aus diesen Richtwerten, die sich mal ergeben haben, erstrecken auf unsere Art der AMNOG-Nutzenbewertung. Man muss das ja irgendwie kompatibel gestalten. Das Problem, das wir dabei sehen, ist, dass die Grenzen, so, wie die gesetzt wurden, unabhängig davon, ob zwischen schwerwiegend und nicht schwerwiegend unterschieden werden muss ... Wir haben ja mit der Matrix für die relativen Effekte seinerzeit unsere Probleme gab, aber das soll hier nicht zur Diskussion stehen. Das Problem ist einfach an dieser Stelle, dass wir aus der Empirie sehen, dass dadurch, dass man hier mit der verschobenen Null-Hypothese arbeitet, dann aber die Grenzen für die Punktschätzer setzt, diese Schwellenwerte ziemlich konservativ sind. Wenn wir uns die Nutzenbewertungen der Vergangenheit anschauen, dann würde das – das sage ich mal so in den Raum – in den allermeisten Fällen darauf hinauslaufen, dass das maximal auf Ausmaß „gering“ hinauslaufen würde. Ich weiß nicht, ob das simuliert wurde für die Verfahren der Vergangenheit. Wenn das jetzt die Konsequenz wäre, dann ist natürlich der Wunsch nach mehr Quantifizierbarkeit in gewisser Weise zu hinterfragen, wenn man jetzt einfach nur „nicht quantifizierbar“ dauerhaft nur noch durch „gering“ ersetzen würde. Ich weiß nicht, ob uns das tatsächlich viel weiterbringen würde, wenn diese Maße so wenig sensitiv sind, dass es tatsächlich auf so eine Dichotomie hinausläuft, also entweder kein relevanter Effekt oder maximal gering.

Ralf Bender: Ich bin mir nicht sicher, ob ich das genau verstanden habe. Woran machen Sie das fest, das sei zu konservativ? Wir gehen ausgehend von 0,2 in kleinen Schritten nach oben. Was soll daran zu konservativ sein? Vielleicht habe ich auch den springenden Punkt nicht ganz verstanden.

Andrej Rasch: Mir geht es tatsächlich eher um die Empirie. Wenn man sich die Konfidenzintervalle der Effekte aus den vergangenen Nutzenbewertungen anschaut für jegliche Effekte, die wir je gesehen haben, die damit gemessen wurden, war unser Eindruck, dass die aufgrund der Konfidenzintervalle kaum jemals über die Schwelle von 0,3, geschweige denn 0,4 lagen – darum geht es –, also maximal 0,2, und damit würde man in den allermeisten Fällen beim geringen Zusatznutzen laufen. Aber ich weiß nicht, ob das seitens des IQWiG simuliert, untersucht wurde. Vielleicht können Sie mehr dazu sagen.

Ralf Bender: Wir haben diese Empirie betrieben. Wir haben uns die bisherigen Effekte angeschaut und sehen das nicht, dass praktisch immer das Ausmaß „gering“ am Ende dabei herausgekommen wäre, wenn wir diese Grenzen angewendet hätten. Also, wir haben SMDs bei stetigen Daten, wo auch die Konfidenzgrenze deutlich über 0,2 hinausgeht.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn wir die Daten nicht auf dem Tisch liegen haben, vorliegen haben, ist das jetzt ein bisschen Meinungs austausch, den wir betreiben. Ich höre interessiert zu. Ich glaube, es gab einen anderen Vorgang, wo sich die Industrie mit allen verfügbaren Mitteln gegen die Vorlage von irgendwelchen empirischen Daten aus vergangenen Bewertungen gewehrt hat. Aber es macht sicherlich Sinn, sich die vergangenen Bewertungen anzugucken. Das haben wir gemacht. Wir können im Moment nur austauschen, dass wir

offenbar zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen sind. Vielleicht müssen Sie uns unter Umständen Daten zur Verfügung stellen, damit wir gucken können, woran das liegt. Ansonsten bitte ich aber auch um Verständnis dafür, dass wir uns erst mal auf die Ergebnisse konzentrieren, die wir erhoben haben. – Frau Kupas.

Katrin Kupas: Womit wir Mühe hatten, war, dass die Schwellen, die da beschrieben sind, die ja auch bei Cohen beschrieben sind, eigentlich immer auf die Punktschätzer anzuwenden sind und dass die jetzt übersetzt wurden in ein Konfidenzintervall. Ich verstehe, was dahintersteckt. Uns wäre aber eine Vorgehensweise lieber, dass man sagt, der Punktschätzer muss in dem Bereich liegen plus eine gewisse Präzision, dass man halt sagt, man hat nicht sehr breite Konfidenzintervalle. Das wäre etwas, was uns logischer erschien, als einfach zu sagen, die untere Konfidenzgrenze muss über dem Wert liegen, der eigentlich für einen Punktschätzer angelegt wurde. Damit hatten wir Mühe, zu verstehen, woher das kommt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Rasch, noch dazu?

Andrej Rasch: Gerne erst mal dazu.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Ralf Bender: Das Argument haben wir natürlich in den Stellungnahmen gelesen. Es gibt zwei Gründe, warum wir natürlich die Konfidenzgrenze nehmen, nicht den Punktschätzer.

Erstens. Bei binären Daten machen wir das auch so. Also, wir können nicht bei binären Daten die Konfidenzgrenzen nehmen und bei stetigen Daten auf einmal Punktschätzer.

Zweitens beziehen sich die Grenzen von Cohen's d nicht auf den Punktschätzer, sondern auf den wahren Wert. Vor allen Dingen gibt er keine klare Grenze, sondern er gibt Bereiche. Und weil wir das auf die Konfidenzgrenze beziehen, nehmen wir nicht den mittleren Wert des Bereichs. Der Bereich für einen geringen Effekt ist bei Cohen der Bereich 0,2 bis 0,5. Dann nehmen wir nicht den Mittelwert als Grenze für das Konfidenzintervall, sondern hiervon wiederum die 0,2. Natürlich ist inhärent, wenn wir die Konfidenzgrenze nehmen, dass der wahre Effekt dann größer sein muss, damit die Konfidenzgrenze diesen Wert erreicht. Genau deshalb nehmen wir nicht einfach den mittleren Wert von dem Bereich von Cohen, sondern den unteren.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt hat sich Herr Rasch gemeldet. Dann Herr Dintsios und Frau Kupas noch mal.

Andrej Rasch: Ganz kurz noch mal eine Anmerkung, Herr Windeler, zu dem, was Sie gesagt haben, in Bezug auf die empirischen Daten. IQWiG ist in der Situation, die Methoden zu entwickeln und vorzugeben. Von der Beweislast her würden wir erwarten, dass entsprechende Analysen durchgeführt werden, wenn solche Methoden in den Raum geworfen werden. Wenn diese Empirie vorgenommen wurde für die zurückliegenden Verfahren und man daraus

erkennen kann, wie die Verteilung ist, welche Effekte sich daraus ergeben, dann wäre es doch schön, das vorab zu publizieren oder zur Diskussion zu stellen, sodass man wirklich sehen kann, was das für einen Impact für die Nutzenbewertungen hat. Das war das, was ich mit der Empirie gemeint habe.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich möchte allerdings noch mal um Nachsicht bitten: Ralf Bender hat eine sorgfältige ergänzende Darstellung gegeben mit der Argumentation. Von irgendwelchen in den Raum geworfenen Methoden kann hier nicht die Rede sein. Ich bitte, die Wortwahl ein bisschen zu überdenken. – Herr Dintsios.

Charalabos-Markos Dintsios: Hinsichtlich des Attributs „konservativ“, genau das wäre damit gemeint, Ralf, dass man genau den Wertebereich sozusagen als Konfidenzintervall an der untersten Grenze des Wertebereichs von Cohen für geringe Effekte nimmt, nämlich von 0,2 bis 0,5, wie du das geschildert hast. Damit wird das Ganze ja konservativer, weil der Schätzer selber ja nicht mehr bei 0,2 liegen kann, wenn das untere Konfidenzintervall bei 0,2 liegen sollte. Das macht ja die Sache schon konservativer im Vergleich zu dem, was Cohen macht und sagt. Wir wollen hier keine Wortklauberei betreiben, aber es ist objektiv betrachtet ein konservativerer Schritt. Ich bleibe jetzt beim Komparativ. Früher habe ich es „hyperkonservativ“ genannt. Das hat aber auch nicht gefallen.

Was mich an der ganzen Sache ein bisschen verwundert hat: Planungssicherheit hin oder her, soll man sowas nicht mal auch international als Vorschlag unterbreiten und sich mal anschauen, was andere Institutionen dazu sagen, Cochrane Collaboration? Lassen wir mal die Industrie außen vor. Ich will ja jetzt hier nicht die Industrie in den Vordergrund stellen. Aber so etwas hat ja einen akademischen Impetus, ein Interesse. Das ist das, was mich wiederum verwundert hat. In der Vorversion schreibt ihr ja in Analogie zu den relativen Schätzern und verweist ihr auf die Publikation von Skipka et al. Und dann in der jetzigen Version 6.1 gibt es diesen Verweis plötzlich überhaupt nicht mehr. Und es gibt einen anderen Verweis auf jemanden, der auch einen Vorschlag gemacht hat, sei mal dahingestellt, ob er gut oder schlecht ist. Aber das hat natürlich das Ganze noch intransparenter wirken lassen. Denn der Begriff in Analogie zu vollkommen ... oder der Halbsatz gefehlt hat ... Und dann auf die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung immer zu rekurrieren, hilft ja nicht jedem, der auf diesem Globus dieses Methodenpapier liest, weiter. Ihr habt ja ein Renommee. Ihr macht das Ganze ja auch auf Englisch. Nicht jeder muss ja die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung auswendig kennen. Das hat mich vollkommen überrascht. Ich habe es anders erwartet. Das erinnert mich auch nicht an IQWiG.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Frau Kupas.

Katrin Kupas: Zu der Anmerkung, dass bei den relativen Risiken natürlich auch das Konfidenzintervall angegeben wird und nicht der Punktschätzer. Ich war damals noch nicht da und habe die Diskussion nicht mitbekommen, aber da habe ich es so verstanden, dass von einem echten Effekt ausgegangen und dann geschaut wurde, wie das Konfidenzintervall aussehen

muss. Jetzt habe ich das Gefühl, wir gucken gleich nur auf das Konfidenzintervall. Da hing ich gedanklich, warum das Vorgehen da so anders ist. Für mich fühlt es sich auch konservativer an, aber vielleicht habe ich es einfach auch nicht richtig verstanden.

Moderator Jürgen Windeler: Ralf, bitte.

Ralf Bender: Das ist zum Teil richtig. Ich hatte ja erläutert, dass wir sehr wohl versucht haben, sozusagen ein komplett konsistentes Vorgehen hinzubekommen, dass wir die Grenzen für die stetigen Daten irgendwie so wählen, dass daraus ein Ausmaß resultiert, das mit dem Ausmaß übereinstimmt, wenn wir die stetigen Daten dichotomisiert hätten mit Responderanalysen. Das wiederum geht leider nicht über den gesamten Wertebereich. Für uns war gesetzt, dass sich Grenzen für das Ausmaß zum einen an der unteren Konfidenzgrenze festmachen. Dann waren diese beiden Kriterien gesetzt: Je höher das Ausmaß, umso strenger die Grenzen. Die Grenzen sind strenger, je weniger schwerwiegend das Symptom ist. – Dazu kam diese Rahmenbedingung, „gering“ muss anfangen bei 0,2. Dann haben wir es tatsächlich, da es sozusagen keinen wahren Effekt gibt bezüglich der Ausmaßkategorien, der erfüllt sein muss – das ist ja letztlich auch eine Festlegung –, pragmatisch und einfach gehalten und ausgehend von 0,2 einfach die Konfidenzgrenze strenger gemacht. Mehr steckt da nicht hinter.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hennig, bitte.

Michael Hennig: Ich wollte auch noch mal auf diesen Pragmatismus zu sprechen kommen, und zwar was die konkrete Wahl der Werte anbelangt. Ich kann nachvollziehen, dass man da nicht 0,29 oder so etwas wählt, dass man versucht, sich an glatten Zahlen zu orientieren, wie Sie das geschildert haben, Herr Bender. Aber wenn man jetzt mal den Entwurf der Version 6.0, den Sie gemacht haben, vergleicht, dann stellt man fest: Da war bei „erheblich“ ein 0,6 gestanden. In der jetzigen Version steht ein 0,5. Da stellt sich für uns natürlich die Frage: Wie kommen solche Werte zustande, außer dass man immer sagen kann, pragmatisch gibt es halt nicht so viele glatte Zahlen zwischen 0,2 und 0,8? Das macht es ein bisschen schwierig, zu verstehen, was die wissenschaftliche Rationale dahinter anbelangt, wenn einmal 0,6 und einmal 0,5 steht. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Ralf Bender: Ich fürchte, da gibt es keine richtige Rationale, außer der Beschäftigung mit dem Thema und der Beschäftigung mit den eigenen empirischen Daten. Uns erschien dann doch dieser erste Vorschlag etwas zu streng. Wir haben jetzt einfach einen neuen vorgelegt, weil wir auch diesen starken Wunsch verspürt hatten, hier eine klare Methodik zu haben. Dem wollten wir nachkommen durch einen einfachen pragmatischen Vorschlag, wo keine großartige Berechnungsformel, Rationale tatsächlich dahintersteht.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Knoerzer, Sie hatten einen Vorschlag eingebracht. – Bitte schön.

Dietrich Knoerzer: Ich habe tatsächlich einen etwas anderen Punkt. Wenn wir das andere noch nicht abgefrühstückt haben, dann würde ich noch mal zurückziehen.

Ralf, du hattest ja gefragt, was wir machen, wenn stetige Daten und dichotomisierte Daten unterschiedliche Ergebnisse liefern. Wie nähern wir uns dem? Jetzt haben wir zwei mögliche Analysen. Wie wollen wir ein Regelwerk finden, um uns da nicht ... Jetzt kann man natürlich sagen, wir nehmen nur das schlechtere von beiden, wir nehmen nur das bessere von beiden. Das ist irgendwie banal, aber hilfreich ist es nicht. Gibt es da schon eine Überlegung? Bei unserem Vorschlag ist es so, dass man versucht, genauso eine Dichotomie in den Ergebnissen nicht zu erzeugen. War es klar, was ich gesagt habe?

Guido Skipka: Das Problem umgehen wir, weil wir eine Hierarchie haben. Wir bevorzugen eine Responderanalyse, wenn das Responsekriterium uns vernünftig erscheint. Erst wenn wir keine solche Analyse haben oder uns die Operationalisierung nicht passend erscheint, dann gehen wir auf die stetige Ebene. Wenn ich dich richtig verstanden habe, hast du das Problem: Ich kann hier zwei, drei verschiedene Sachen machen, was nehme ich dann? – Das erreichen wir durch eine Hierarchisierung, die wir auch im entsprechenden Abschnitt formuliert haben.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Herr Hennig, bitte.

Michael Hennig: Ich möchte auch noch mal den Punkt aufgreifen, der gerade in der Diskussion angesprochen wurde, wie wir da weiter vorgehen auch im Hinblick auf die Tragweite solcher Grenzen. Herr Rasch sagte ja auch schon, dass wir letztendlich begrüßen würden, wenn so etwas in einem breiten wissenschaftlichen Dialog stattfinden würde. Es wurde ja gerade auch die Publikation von Herrn Skipka zu den binären Daten angesprochen. Planen Sie denn da eine entsprechende Einbeziehung der Scientific Community über dieses Erörterungsverfahren hinaus durch eine entsprechende Publikation? Ich würde das als sinnvoll erachten, weil ja – wie gesagt – von diesen Werten auch sehr viel abhängt im internationalen Kontext. Deswegen würde mich interessieren, inwieweit da Ihre Planungen sind, das einer breiteren wissenschaftlichen Diskussion zuzuführen.

Guido Skipka: Wir überlegen uns das. Eine konkrete Planung liegt bis jetzt nicht vor.

Moderator Jürgen Windeler: Wobei ich aber doch ganz gerne darauf hinweisen möchte, dass dieses hier ein öffentliches Stellungnahmeverfahren gewesen ist und immer noch ist und sich jedenfalls alle deutschen und deutschsprachigen Wissenschaftler inklusive des Cochrane-Zentrums in Freiburg oder andere Cochrane-Gruppen in Deutschland dazu hätten ausführlich äußern können. Wir machen natürlich dieses Stellungnahmeverfahren nicht nur für sehr spezifische Interessenbereiche, sondern für jeden, und eröffnen so eigentlich auch – so stellen wir uns das jedenfalls vor – eine mögliche wissenschaftliche Diskussion. Vielleicht ist sie dann mit dem Stellungnahmeverfahren noch nicht zu Ende – so war es ja bei der vorigen Version sozusagen –, dann führen wir sie weiter. Aber ich bitte um Nachsicht: wenn wir aus der wissenschaftlichen Community mit einem öffentlichen Stellungnahmeverfahren, das wir breit streuen, keine Rückmeldungen zu bestimmten Punkten bekommen – dieser Punkt gehört dazu –, dann sehen wir jetzt auch keine Veranlassung, über eine mögliche Publikation hinaus eine weitere wissenschaftliche Diskussion besonders anzustoßen. Also noch mal: Diese

Stellungnahmeverfahren dienen dazu, eine solche wissenschaftliche Diskussion zu führen oder jedenfalls in Gang zu setzen. – Bitte.

Ralf Bender: Ich wollte noch mal darauf hinweisen, dass dieser Vorschlag, wenn wir ihn dann in die finale Version von 6.1 hineinschreiben, nicht für alle Zeiten in Stein gemeißelt ist. Mein Vorschlag ist: Wir fangen damit an, es sei denn, es gibt einen deutlich besseren Vorschlag, gewinnen etwas Erfahrung damit. Sollten wir feststellen, dass diese Grenzen tatsächlich ungünstig sind, dann können wir die auch wieder ändern. Nach 6.1 kommt irgendwann 6.2 oder 7.0. Diese Werte, die da stehen, sind also nicht in Stein gemeißelt, die sind veränderbar. Sobald jemand einen guten Vorschlag hat, wie das verbessert werden kann, stehen wir dem natürlich offen gegenüber. Aber wir müssen ja auch mal, um Erfahrungen zu gewinnen, mit irgendwas anfangen. Wir halten diesen Vorschlag eben für so sinnvoll, dass es sich lohnt, damit zumindest mal anzufangen.

Moderator Jürgen Windeler: Guido.

Guido Skipka: Eine Ergänzung: Wir hatten unter TOP 1 von Ausnahmefällen gesprochen. Ich glaube, hier passt das schon eher. Dass wir die Notwendigkeit sehen, aus einer stetigen Analyse ein Ausmaß abzuleiten, ist doch eher selten. Deswegen ist die Empirie auch relativ dünn. Ich habe – nageln Sie mich nicht fest – was von weit unter 50 einzelnen Fällen im Kopf bei unserem ganzen Fundus an Dossierbewertungen, was mehrere tausend Endpunkte und Auswertungen betrifft. Also, das ist eher ein seltener Fall. Nichtsdestotrotz wollen wir in diesem seltenen Fall auch zukünftig ein Ausmaß ableiten, wo wir bis jetzt immer nur von „nicht quantifizierbar“ gesprochen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Das war vielleicht noch mal eine ganz gute Einordnung des Punktes.

Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Bitte schön, Frau Kupas.

Katrin Kupas: Dazu würde ich gerne noch etwas sagen. Ich glaube, wenn wir über Patient Reported Outcomes sprechen, haben wir ja eigentlich immer die Hierarchie zugrunde liegen, dass wir auch Responderanalysen machen können, aber es gibt Endpunkte, wo es keine Responder-schwellen gibt, wo wir kontinuierlich Analysen haben, vielleicht nicht unbedingt in der Onkologie, aber in anderen Indikationen. Da sind wir dann schon darauf angewiesen, dass diese Schwellen sinnvoll gesetzt sind, wie auch immer man das definieren mag. Ich fände es schön, wenn wir zusammen weiter daran arbeiten und schauen, dass wir gute Schwellen finden, die dem gerecht werden.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Dann sehe ich jetzt keine weiteren Wortmeldungen hierzu. Vielen Dank dafür.

Wir kommen zum

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Einbeziehung von Patientinnen, Patienten und Angehörigen (Abschnitt 2.2.1 und 7.9.1)

Klaus Koch.

Klaus Koch: Bei dem TOP ist etwas die Situation entstanden, dass die Stellungnehmenden, die hauptsächlich für uns Anlass waren, den TOP auf die Tagesordnung zu nehmen, heute nicht hier im Raum sind. Wir wollen aber trotzdem jetzt den Punkt ansprechen.

Die wesentliche Änderung, die im Methodenpapier 6.1 stattgefunden hat, ist, dass wir entschieden haben, die Offenlegung von Betroffenen, also Patientinnen, Patienten und Angehörigen, die Offenlegung von Beziehungen wegfällen zu lassen. Zur Erläuterung: Die Gespräche mit den Betroffenen in der Projektvorbereitung dienen hauptsächlich dazu, einen Einblick zu bekommen, wie es ist, mit einer Erkrankung zu leben, wie die Situation ist, die Alltagssituation. Das hat schon in den letzten Jahren dazu geführt, dass wir auch darauf achten, mit Betroffenen zu sprechen, vielleicht mal in Abgrenzung von Vertretern von Selbsthilfegruppen, um das mal zu illustrieren, dass wir aber genau mit diesem Schwerpunkt festgestellt haben, dass die Offenlegung, also der formale Akt der Erhebung der Offenlegung, eine Hürde ist für genau diese Gruppe. Das ist der eine Punkt.

Der Zweite ist, dass die Betroffenen in die eigentliche Berichtsarbeit nicht eingebunden sind, also sozusagen der Einfluss, den man sich vielleicht vorstellen könnte, eigentlich nicht existent ist.

Drittens ist aus den gesetzlichen Anforderungen, die wir an die Einbindung von externen Sachverständigen haben, ... für Betroffene auch nicht die gesetzliche Anforderung gibt, Beziehungen offenzulegen. Aus dieser Kombination heraus haben wir uns entschieden, auf die Offenlegung zu verzichten.

Das sei zur Erläuterung hier noch mal dargestellt.

Frau Hussein, ich bitte Sie – Sie hatten ja in Ihrer Stellungnahme das noch mal angesprochen – , die Erläuterungen zu ergänzen. Das passt jetzt nicht in das Methodenpapier an sich, aber da ist das hier ein ganz guter Rahmen, das zu erläutern, inklusive in der Würdigung der Stellungnahmen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Nicht ganz konkret zu Ihrer Darlegung, lieber Herr Koch. Es ist doch so, dass wir zu der Frage der Einbeziehung der Patienten und deren Krankheitsempfindung in den verschiedenen Interventionen, die man vornimmt, Stellung genommen haben. Uns ist nicht klar, nach welcher Methodik Sie diese Patienten selektionieren und wie repräsentativ die sind. Haben Sie das gut geprüft? Ist das dann wirklich eine repräsentative Aussage hinsichtlich des Patientenempfindens oder auch der Patientenlebensqualität, wenn bestimmte Interventionen

vorgenommen werden? Das geht meines Erachtens aus Ihrem Methodenpapier nicht so klar hervor.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Hussein, bitte.

Rugzan Jameel Hussein: Danke schön für die Antwort. Ich habe nur eine Frage: Inwieweit war das wie eine Hürde? Sie haben das Wort „Hürde“ benutzt. Wie meinen Sie das? Das wäre meine Frage.

Klaus Koch: Das habe ich akustisch nicht verstanden.

Rugzan Jameel Hussein: Sie haben gesagt, das war für die Patienten im Rahmen dieses Gesprächs davor oder danach – ich weiß nicht, wie Sie das praktiziert haben – eine Hürde, diese IKs zu heben. Die Frage ist: Inwieweit? Wie war das? Warum?

Klaus Koch: Ich fange hinten an. Die meisten von Ihnen kennen die Formulare, die Erläuterung dazu. Da sind wir im wissenschaftlichen Kontext alle gewohnt, damit umzugehen. Wir können das einordnen. Wir wissen, wozu das dient. Das ist für uns normal, mit Interessenkonflikt, Deklaration umzugehen und auch einzuschätzen, dass diese Deklaration an sich keinen Misstrauensverdacht beinhaltet, sondern einfach übliches Verfahren ist. Das ist bei Betroffenen ganz anders. Wenn Sie denen diese Unterlagen hinlegen, dann sortiert das auch Menschen, die einfach nur Privatleute sind, wirft Fragen auf, die man nur dann aufwerfen sollte, wenn es auch wirklich eine praktische Konsequenz hat in der Berichtserarbeitung. Das dazu.

Zur Repräsentativität: gute Frage. Wir zielen nie darauf, Repräsentativität in den Betroffenenengesprächen zu erreichen. Das ist eine Auswahl von Menschen, die über die Wege, die wir da haben, an der Stelle – so, wie die Person zusammenkommen – die Personen sind, die da teilnehmen. Was wir allerdings machen in verschiedenen Projekten, ist, dass wir natürlich die Rückmeldung, die wir da erhalten, objektivieren, indem wir das dagegen legen, was es aus anderen Quellen, die Rückmeldungen von Betroffenen erhoben haben, für Informationen gibt. Da ist das ausführlichste Verfahren sicher das, was wir im Bereich Gesundheitsinformation machen, wo natürlich gerade die Einbeziehung der Betroffenenperspektive eine ganz besondere Bedeutung hat. Da ist der wesentliche Schritt und die wesentliche Methode, die wir einsetzen, dass wir in einem eigenen Schritt die qualitative Forschung recherchieren und aus dieser Literatur heraus, zum Beispiel Interviews, publizierten Interviews und Extrakten der Interviews mit Betroffenen, die Objektivierung für das erreichen, was wir auch in den Betroffenenengesprächen hören.

Moderator Jürgen Windeler: Zwei Ergänzungen: Das eine ist: Wir haben im Institut nur ein Verfahren, das Repräsentativität im wirklich engeren Sinne praktiziert, das ist die Auswahl der Bürgerinnen und Bürger für das ThemenCheck Auswahlverfahren. Da ist es tatsächlich so, dass wir eine Zufallsstichprobe aus Deutschland ziehen und entsprechend die Beteiligten dann auswählen. Ansonsten bemühen wir uns darum, ein Spektrum von schwerer und nicht schwerer Erkrankten, von Frauen und Männern, von einer gewissen Bandbreite von Erfahrungen in einer

bestimmten Indikation abzudecken, aber eine Repräsentativität im engeren Sinne ist das sicherlich nicht, ist auch nicht zu erreichen, jedenfalls nicht mit einem halbwegs darstellbaren Aufwand. – Herr Sauerbruch, bitte.

Tilman Sauerbruch: Sonst sind Sie methodisch sehr viel strenger. Trifft es denn auch auf die Seite 150 „Erfahrungsberichte von Patienten“ in Ihrem Methodenpapier zu? Die werden dann auch irgendwie ausgewählt, oder wie?

Moderator Jürgen Windeler: Klaus Koch, irgendwie?

Klaus Koch: Sie beziehen sich auf Seite 150 im Entwurf des Methodenpapiers 6.1.

Tilman Sauerbruch: Ja. Das spielt ja schon eine große Rolle. Wenn Sie die Patientenseite spiegeln wollen, was ja sehr wichtig ist, dann muss es in irgendeiner Form repräsentativ sein, oder man muss es zumindest anstreben. Ich kann die Argumentation von Herrn Windeler verstehen, wie schwierig das ist. Aber dann muss man das im Grunde, wenn man das in ein Methodenpapier aufnimmt, entsprechend einschränken.

Klaus Koch: Ich versuche gerade, die genaue Stelle zu finden, damit wir nicht aneinander vorbeireden.

Wir sind im Bereich unseres Methodenkapitels „Erfahrungsberichte“. An den Stellen geht es um Interviews, die wir mit einzelnen Betroffenen führen, die dann in redaktionell bearbeiteter Form als Erfahrungsberichte auf www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht werden. Dahinter steht eine Auswahl mit dem Ziel, das diese Erfahrungsberichte haben, also auch, wie eben schon beschrieben, Leben mit der Erkrankung zu beschreiben, eine häufige Situation zu beschreiben. Das ist eine Auswahl, die wir bei unseren Interviewpartnern, -partnerinnen treffen, um darauf zu achten, dass es keine Extremfälle sind. An der Stelle, wenn Sie so wollen, achten wir auf Repräsentativität durch die Auswahl der Personen in diesen Interviews. Das haben wir methodisch so nicht beschrieben, ist, glaube ich, auch schwer zu machen. Diese Auswahl basiert zum Teil auf unseren eigenen Gesprächen mit Betroffenen, zum Teil auf Auswertungen der qualitativen Forschung aus dem Eindruck, was sozusagen eine übliche Situation ist, in der man sich als Erkrankter befindet.

Tilman Sauerbruch: Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn Sie im Methodenpapier den Hinweis vermissen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Betroffenen, die dort einbezogen werden, nicht repräsentativ im engeren Sinne ausgewählt werden, dann ist es sicherlich auch möglich, das noch zu ergänzen, was, glaube ich, keinen inhaltlichen Unterschied macht, aber wir können überlegen, das zu tun. – Herr Dintsios.

Charalabos-Markos Dintsios: Aus meiner Vergangenheit heraus, weil ich mich mit der qualitativen Forschung in meiner Jugend sozusagen noch befasst habe: Die geht ja ganz anders.

Die kann nicht repräsentativ sein. Sie haben ja immer eine Self-selection Bias bei qualitativer Forschung. Da machen einige mit, andere nicht, und man weiß nicht, wer nicht mitmacht. Da muss man immer nachfassen. Aber wichtig ist ja die Saturierung, wenn man was erhebt, in Fokusgruppen, in narrativen Erhebungsberichten oder Erfahrungsberichten, dass man die Sachen sieht von ein, zwei, drei, und irgendwann kommt nichts Neues mehr dazu. Das ist doch in Wahrheit das Vorgehen der qualitativen Forschung. Das können wir doch nicht vergleichen mit der klassischen Repräsentativität im Rahmen der quantitativen Forschung. Deswegen wundert mich auch der Begriff der Repräsentativität im Rahmen von qualitativer Forschung, muss ich zugeben. Wer mit Fokusgruppen mal gearbeitet hat – einige von Ihnen haben das wahrscheinlich gemacht, Klaus sicherlich –, der weiß, da braucht man nur einen Rädelsführer, dann ist das Ganze wieder gekippt, weil er bringt seine Argumente durch unter fünf, sechs, sieben, acht Leuten. Da sind ja auch rhetorische Begabungen dabei.

Stefan Sauerland: Ich würde gerne noch mal den einen Punkt, den Herr Koch aufgemacht hat, ein bisschen am Beispiel vertiefen. Er hat ja gesagt, dass wir dann auch weitere Forschung heranziehen. Das meint nicht nur die qualitative Forschung, sondern es ist auch möglich, sich zum Beispiel zu Patientenpräferenzen in die Literatur zu begeben und sich, wenn das wirklich nötig ist, dazu repräsentative Untersuchungen heranzuziehen. Beispielsweise haben wir uns mit frühem Brustkrebs beschäftigt und der Frage, ob denn dort eine Chemotherapie verzichtbar sein kann und wie viel an möglichem Überlebensnachteil für eine Frau akzeptabel erscheint, um die Chemotherapie vermeiden zu können. Das ist eine Frage, die natürlich eine einzelne Frau oder zwei Frauen nicht repräsentativ beantworten können. Wenn so ein Thema für die Bewertung relevant ist, dann macht es natürlich Sinn und dann versuchen wir auch, uns dazu detailliertere Forschungsergebnisse heranzuziehen, die in dem Fall aus mehreren Studien mit Präferenzmessungen bestanden. Also dort, wo es wichtig ist, gehen wir in die Tiefe.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weiteren Diskussionsbedarf zu diesem Punkt? – Das sehe ich nicht. Dann bedanke ich mich auch an dieser Stelle.

Wir kommen zum

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Es besteht nun Gelegenheit, Dinge anzusprechen, die in den ersten drei TOPs noch nicht angesprochen worden sind. Wer hat Bedarf? – Herr Sauerbruch, bitte.

Tilman Sauerbruch: Auf Seite 40 geht es um die interne fachliche Unabhängigkeit. Da möchte die DGIM wie die meisten Schwerpunktgesellschaften auch den Punkt machen, dass es manchmal nicht komplett zu trennen ist. Es gibt Bereiche, wo Sie eine sehr hohe fachliche Kompetenz haben und das immer vermengt ist mit einer nicht vorhandenen Unabhängigkeit aus Ihrer Sicht. Ich weiß, wir haben oft darüber diskutiert. Ich möchte noch mal den Punkt machen, dass Sie das nicht einfach so beiseitelegen können, weil Ihnen dann möglicherweise wesentliche fachliche Information gar nicht zukommt. Das ist eigentlich mehr ein Kommentar als eine Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Danke, natürlich ein Kommentar, den wir öfter mal hören. Der Punkt ist, dass wir das Wort „Unabhängigkeit“ – Sie reden jetzt von den externen Sachverständigen – bei den externen Sachverständigen nicht benutzen, sondern was wir benutzen, ist die Anforderung, dass die Sachverständigen ihre Beziehungen offenlegen müssen – so sagt es die gesetzliche Regelung –, und wir bewerten diese Beziehungen, diese Offenlegungen bezüglich für das Bewertungsthema relevanten, sich daraus ergebenden oder abzeichnenden Interessenkonflikten. Ich sehe den Punkt. Ich weiß natürlich auch, sehe das auch und weiß es auch aus anderen Zusammenhängen, dass externe Sachverständige, die sich mit einem Thema etwa eines neuen Medikaments oder einer neuen Medikamentengruppe gut auskennen scheinen, das unter anderem auch deshalb tun – was dann die Henne und was das Ei ist, weiß man nicht immer so genau –, weil sie mit sehr vielen, meistens mit mehreren Firmen, die Medikamente dieser neuen Wirkstoffgruppe entwickeln, Beziehungen haben. Das ist so. Das ist an sich auch nicht schlimm. Aber wenn wir eine solches Medikament bewerten, dann können wir keinen Experten heranziehen, der mit der Entwicklung dieses Medikaments verbunden gewesen ist. Ich sage noch mal ganz ausdrücklich: Das ist eine Bewertung, die sich auf das jeweilige Bewertungsthema bezieht und nicht Experten, die etwa generell Verbindungen zu Firmen oder anderen Institutionen haben, aus irgendwelchen Dingen ausschließt. – Herr Hennig.

Michael Hennig: Ich habe eine Anregung zum Format dieser Erörterungen. Ich würde es begrüßen, wenn man so etwas in Zukunft wieder virtuell anbieten könnte. Ich weiß, wir alle hoffen, dass wir wieder reisen können, aber die jüngsten Ereignisse zeigen, dass alles ein bisschen schwierig ist. Also einfach die Anregung: Solche Erörterungen, um auch den breiten Dialog oder die breite Diskussion zu führen, als virtuelles Format anzubieten, fände ich begrüßenswert.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank.

Andrej Rasch: Dem kann ich mich nur anschließen.

Moderator Jürgen Windeler: Auch vielen Dank. – Das ist sicherlich ein nachvollziehbarer Wunsch, der insbesondere, was die heutige Veranstaltung angeht, aber insofern auf Grenzen stößt, als wir hier ein Stellungnahmeverfahren hatten, wo wir nicht drei Stellungnahmen bekommen und zwei Menschen haben, die sich zur Erörterung angemeldet haben, sondern 30 Stellungnahmen. Bei allem Verständnis für das, was Sie gesagt haben, muss ich meine Erfahrungen aus den letzten zwei Jahren kundtun: Solche Veranstaltungen mit 30 Leuten zu moderieren und sie zu verfolgen, ist eine Katastrophe. Das ist der Grund, warum wir das in dieser Form jetzt auch hier gemacht haben. Ich freue mich umso mehr, dass Sie noch da sind und dann hier gewesen sind. Also, wir werden das prüfen. Wir haben auch solche Erörterungen, wenn es eben zwei oder drei Gäste betraf, digital gemacht. Diese Veranstaltung erschien uns dafür nicht gut geeignet. Aber ich nehme Ihre Anregung, die ich auch nachvollziehen kann, gerne noch mal auf.

Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Mein letzter Punkt für die DGIM ist die Seite 183, die Responderanalysen hinsichtlich des Einflusses auf Qualität aufseiten der Patienten, also diese minimal important difference, die 15 %, die Sie da festgelegt haben. Das war ja der Vorschlag an den G-BA. Es hat ja auch eine Anhörung beim G-BA stattgefunden. Fließt das jetzt wieder in Ihr Methodenpapier ein?

Moderator Jürgen Windeler: Inwiefern? Es steht ja im Methodenpapier drin.

Tilman Sauerbruch: Sie bleiben bei diesen 15 %?

Moderator Jürgen Windeler: Ja.

Tilman Sauerbruch: Da hat Sie auch die weitere Diskussion nicht zum Nachdenken gebracht?

Moderator Jürgen Windeler: Diskussionen bringen uns grundsätzlich in ein tiefes Nachdenken und sorgfältige Diskussionen.

(Tilman Sauerbruch: Das freut mich!)

Wir sind nach dem Nachdenken und dem Diskutieren zu der Überzeugung gekommen, dass das ein sinnvoller Vorschlag ist, den der G-BA zur Stellungnahme gestellt hat und dort auch zu intensiven Diskussionen und Nachdenken geführt hat.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Auch nach kurzer Nachdenkzeit nicht.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie hergekommen sind. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg, stärken Sie sich noch für den Heimweg. Bei derzeitigen Witterungsverhältnissen und Bahnverhältnissen weiß man nie, wie lange der Heimweg dauert, jedenfalls nicht, wenn man sich dem Schienenverkehr anvertraut. Alles Gute, gute Zeit, schöne Adventszeit! Alles Gute für den Rest des Jahres!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 3
A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	A 3
A.1.2 – AG Epidemiologische Methoden (AG in der DGEpi, GMDS und DGSMP). A 8	
A.1.3 – Amgen GmbH	A 12
A.1.4 – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.	A 16
A.1.5 – Astellas Pharma GmbH.....	A 22
A.1.6 – Bayer Vital GmbH.....	A 26
A.1.7 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA	A 32
A.1.8 – Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankungen und ihren Angehörigen e.V.....	A 38
A.1.9 – Bundesverband Medizintechnologie e. V.	A 45
A.1.10 – Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.....	A 51
A.1.11 – Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V.	A 57
A.1.12 – Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.....	A 62
A.1.13 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.....	A 70
A.1.14 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU).....	A 73
A.1.15 – Deutsche Krankenhausgesellschaft.....	A 75
A.1.16 – Ecker + Ecker GmbH.....	A 85
A.1.17 – Geschäftsstelle der Patientenbeauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten.....	A 101
A.1.18 – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	A 110
A.1.19 – Janssen-Cilag GmbH.....	A 115
A.1.20 – Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung.....	A 123
A.1.21 – Lilly Deutschland GmbH	A 134
A.1.22 – Merck Serono GmbH	A 141
A.1.23 – Pfizer Deutschland GmbH.....	A 148
A.1.24 – Roche Pharma AG.....	A 155
A.1.25 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 161
A.1.26 – UCB BIOSCIENCES GmbH.....	A 167
A.1.27 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	A 172

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 180
A.2.1 – Bressan, Susanne	A 180
A.2.2 – Schick, Karin.....	A 191

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Autorinnen und Autoren

- Sellerthin, Wendy
- Schaser, Vanessa

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Sellenthin, Wendy
Schaser, Vanessa
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.1.4, S. 52-54	<u>Anmerkung:</u> Das Konzept der konkludenten Effekte wird vom IQWiG im Methodenpapier 6.1 neu eingeführt. AbbVie begrüßt, dass es auch im Falle einer nicht sinnvoll erscheinenden gemeinsamen Effektschätzung möglich ist, eine Schlussfolgerung bezogen auf die Fragestellung zu ziehen. Aus dem entsprechenden Abschnitt 3.1.4 wird jedoch nicht ersichtlich, wie sich das neue Konzept der konkludenten Effekte auf die Durchführbarkeit einer Metaanalyse konkret auswirkt bzw. welche konkreten Änderungen sich zur Vorgehensweise im Vergleich zum Methodenpapier 6.0 ergeben. Hier wären Beispiele, die gegebenenfalls die unterschiedliche Vorgehensweise erläutern, sinnvoll. Zudem wird nur auf die qualitative Zusammenfassung als Lösungsmöglichkeit hingewiesen, wenn zwar eine homogene Datenlage vorliegt, Modelle mit zufälligen Effekten jedoch keine sinnvollen Ergebnisse liefern. Als weitere Lösungsalternative befürwortet AbbVie jedoch auch weiterhin das in Abschnitt 9.3.7 aufgeführte Vorgehen, insbesondere die Durchführung einer Metaanalyse mit festen Effekten beim Vorliegen sehr weniger Studien. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für den entsprechenden Abschnitt sollte nachvollzogen werden können, auf welche Weise das neue Konzept der konkludenten Effekte im Hinblick auf die Durchführung einer Metaanalyse interpretiert werden soll bzw. welche Änderungen sich bei der Durchführung von Metaanalysen im Vergleich zu Methodenpapier 6.0 ergeben.
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln	<u>Anmerkung:</u> In Abschnitt 3.3.3 führt das IQWiG unter D) in Tabelle 6 Schwellenwerte für stetige oder quasistetige Zielgrößen mit standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) auf. Anhand dieser

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	soll das Ausmaß der Effektstärken quantifiziert werden. Die Möglichkeit zur Quantifizierung des Ausmaßes bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen wird von AbbVie prinzipiell begrüßt. Jedoch fehlt für die Nachvollziehbarkeit der angegebenen Schwellenwerte eine medizinische bzw. wissenschaftliche Rationale. Zur Orientierung wird zum einen lediglich auf die von Cohen angegebenen Effektstärken von 0,2, 0,5 und 0,8 referenziert, die den Effekt als klein, mittel, oder stark kategorisieren. Hierzu ist zu erwähnen, dass die angegebene Einteilung für die SMDs nach Cohen ursprünglich nicht für Konfidenzintervallgrenzen, sondern für den Punktschätzer vorgesehen war [1]. Zum anderen wird die Grenze von $\geq 1,3$ nach Rosenthal angegeben, die den Effekt gemessen anhand der SMD als sehr groß bezeichnet. Diese Werte finden sich jedoch nicht vollständig in den in Tabelle 6 dargestellten Schwellenwerten zur Bestimmung des Ausmaßes der Effektstärke wieder. Folglich bleibt ungeklärt, inwieweit diese Grenzen zur Herleitung dieser Werte Anwendung fanden. Des Weiteren bleibt unklar, in welchem Zusammenhang die Schwellenwerte in Tabelle 6 mit denen in Tabelle 5 stehen. Das IQWiG führt hierzu auf, dass die Schwellenwerte für stetige oder quasisetige Zielgrößen in Anlehnung an die in Tabelle 5 zu findenden Schwellenwerte zu binären Zielgrößen sowie der dort aufgeführten Rangfolge definiert wurden. Inwieweit bzw. in welcher Weise die Definition der Schwellenwerte für stetige oder quasistetige Endpunkte jedoch an die für binäre Endpunkte angelehnt ist, wird nicht weiter ausgeführt. Zusammenfassend wäre es wünschenswert, wenn der Weg, der zur Festlegung solcher Schwellenwerte geführt hat, nachvollziehbar beschrieben wird. Die Herleitung bzw. das methodische Vorgehen sollte so dargestellt werden, dass eine Reproduzierbarkeit der Schwellenwerte gewährleistet ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei Einführung von neuen Schwellenwerten zur Quantifizierung des Ausmaßes für stetige oder quasistetige Zielgrößen ist eine nachvollziehbare Herleitung wünschenswert. Das IQWiG sollte eine medizinisch und wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale im Methodenpapier verschriftlichen und damit transparent zugänglich machen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second Edition. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.]

A.1.2 – AG Epidemiologische Methoden (AG in der DGEpi, GMDS und DGSMP)

Autorinnen und Autoren

- Hardt, Juliane
- Rübsamen, Nicole

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Nicole Rübsamen, PhD
Dipl.-Psych. Juliane Hardt
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: AG Epidemiologische Methoden (AG in der DGEpi, GMDS und DGSMP)
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
/

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 1.3.5 (S. 10), Zitat: „Andere Studientypen als RCTs sind in der Regel für einen Kausalitätsnachweis nicht geeignet. [...] Daher bedarf die Verwendung nicht randomisierter Studien als Nachweis der Kausalität einer Intervention einer besonderen Begründung bzw. besonderer Voraussetzungen und spezieller Qualitätsanforderungen.“	<u>Anmerkung:</u> Mit Methoden aus der Causal Inference (g methods, targeted maximum likelihood estimation) ist es möglich, mit Beobachtungsdaten randomisierte Studien „nachzubilden“ [1]. Das dies für das IQWiG nicht neu ist, zeigt schon der Workshop „Therapeutische Forschung auf der GMDS 2021: Nutzenbewertung mit Beobachtungsstudien?“ vom 27.09.2021. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Methoden aus der Causal Inference könnte man als Beispiel für „besondere Voraussetzungen“ nennen.
Abschnitt 3.3.3 (S. 69 „Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs“)	<u>Anmerkung:</u> Die Kategorien für kleine und mittlere Effekte werden jeweils mit der Formulierung „zwischen <Untergrenze> und <Obergrenze>“ definiert. Die Schwelle für große Effekte ist mit $\geq 0,8$ eindeutig angegeben. Auch beim Schwellenwert für den geringen Zusatznutzen lässt sich die Schwelle aus dem Text als $\geq 0,2$

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	interpretieren. Für den Schwellenwert zwischen der Kategorie geringer und mittlerer Zusatznutzen ist 0,5 angegeben, im Text aber etwas offengelassen, zu welcher Kategorie der Wert „SMD = genau 0,5“ gehört. Für Statistiker liegt aus dem Absatz D) die Interpretation als Schwellenwert: $SMD \geq 0,5$ nahe. In der Vergangenheit wurden Schwellenwerte (u.a. in medizinischen Leitlinien), die uneindeutig angegeben waren, in einer Reihe von Studien aber auch falsch zitiert und falsch angewendet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Um Fehlern bei Zitierungen vorzubeugen, kann es daher helfen, die Zuordnung des Werts zur Kategorie „mittlere Effekte“ z.B. $0,5 \leq SMD < 0,8$ noch etwas eindeutiger anzugeben.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Hernán MA, Robins JM. Estimating causal effects from epidemiological data. J Epidemiol Community Health. 2006;60(7):578–586

A.1.3 – Amgen GmbH

Autorinnen und Autoren

- Feldhus, Andrea
- Lebioda, Andrea
- Stein, Alexandra

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Lebioda, Andrea: Lead Health Economics & Outcomes Research

Stein, Alexandra: Health Economics & Outcomes Research Manager

Feldhus, Andrea: Senior Associate Health Economics & Outcomes Research

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

☒ **im Namen folgender Institution / Organisation:** Amgen GmbH

☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat in seinem Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.1, in Anlehnung an die Vorgehensweise bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für relativen Risiken, Schwellenwerte für die qualitative Einordnung standardisierter Mittelwertdifferenzen (SMD) vorgelegt: <i>„[...] Um auch für das Effektmaß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt. Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq$ 0,8) sowie die Erweiterung von Rosenthal, der das Ergebnis SMD $\geq$ 1,3 als einen sehr großen Effekt bezeichnet.“</i> <u>Anmerkung:</u> Rosenthal (Rosenthal, 1996) erweitert in seiner Veröffentlichung zwar die Cohen-Systematik, diskutiert aber auch ausführlich die Verwendung eines qualitativen Ansatzes in einem wissenschaftlichen Kontext: <i>„Wenn qualitative Deskriptoren eher als flexible Leitlinien denn als starre Kategorisierungen fungieren und wenn sie als Ergänzung zur quantitativen Analyse und nicht als Gegensatz zu ihr betrachtet werden, können sie die Datenkommunikation und -interpretation verbessern“</i> [Übersetzt aus Rosenthal, 1996].

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	Rosenthal selbst sieht die postulierten Schwellen als Orientierungshilfe in der Kommunikation wissenschaftlicher bzw. statistischer Ergebnisse an ein Laienpublikum und positioniert sich explizit gegen eine, wie vom IQWiG nun vorgesehene, Verwendung dieser als „starre Kategorisierung“ ohne Berücksichtigung des individuellen Kontextes: <i>„Natürlich besteht die Gefahr des Missbrauchs qualitativer Deskriptoren. Wenn man einfach ein qualitatives Etikett aufklebt (z. B. "groß"), weil ein Koeffizient in einen bestimmten Bereich fällt, führt dies nicht zu einem besseren Verständnis.“</i> [Übersetzt aus Rosenthal, 1996]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ausmaßbestimmung des Zusatznutzens von Schwellenwerten bei stetigen und quasistetigen Zielgrößen sollte nachvollziehbar und evidenzbasiert erfolgen. Folglich ist die Verwendung qualitativer Einteilungen entsprechend Cohen und Rosenthal als starre Regel in der Nutzenbewertung nicht adäquat.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Rosenthal, J. A. 1996. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. Journal of Social Service Research 21(4): 37-59.

**A.1.4 – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e. V.**

Autorinnen und Autoren

- Kopp, Ina
- Nothacker, Monika
- Schliephake, Henning

Berlin, 04.10.2021

**Stellungnahme
der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen
Fachgesellschaften (AWMF)
zum Entwurf des IQWiG „Allgemeine Methoden -
Entwurf für Version 6.1“ vom 23.08.2021**

Die AWMF wurde am 23.08.2021 um eine Stellungnahme zu dem oben genannten Entwurf gebeten. Die AWMF hat ihrerseits ihre Mitgliedsfachgesellschaften gebeten, bei Bedarf eine eigene Stellungnahme zu verfassen. Die bis einschließlich 04.10.2021 bei der AWMF eingegangenen 5 Stellungnahmen von 6 Fachgesellschaften sind der Stellungnahme der AWMF als Anlage beigefügt (s. Anlage 1). Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin schließt sich der Stellungnahme der AWMF an.

Die AWMF begrüßt weiterhin die regelmäßige Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG, da hierdurch aktuellen methodischen Entwicklungen Rechnung getragen werden kann.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

1. Neues Produkt „Evidenzberichte“ für Leitlinien (Abschnitt 2.1.11)

Das IQWiG hat dankenswerterweise die Prozesse für das neue Produkt „Evidenzberichte“ in seine Methodenbeschreibung aufgenommen. Anlässlich der letzten Aktualisierung des Methodenpapiers 6.0 im Januar 2020 hatte die AWMF bereits angeregt, neben dem Hinweis auf die Verwendung einer international anerkannten Methodik der Evidenzbewertung (GRADE) vor allem den klinisch-methodischen Austausch zwischen der betreffenden Leitliniengruppe und Mitarbeitenden des IQWiG für jeden Arbeitsschritt festzuschreiben.

Wir vermissen in Bezug auf diesen Austausch in der Darstellung der Prozessabläufe (siehe Abb. 10 Entwurf S. 53, Abschnitt 2.1.11) die Visualisierung des Projektschrittes „Übermittlung an die Leitlinienkoordinierenden/AWMF zur Kenntnisnahme“ nach Versand der Projektskizzen sowie eine Ergänzung (ggf. im Text), dass begründete Änderungsvorschläge seitens der Leitlinienkoordinierenden/der AWMF berücksichtigt werden. Die Rücksprache mit den Leitlinienkoordinierenden vor der abschließenden Erstellung eines Evidenzberichts ist aus unserer Sicht regelhaft und nicht optional. Für die Evaluation des jeweiligen Prozesses hat sich weiterhin ein Abschlussgespräch bewährt, dies sollte in die Abbildung aufgenommen werden.

Wir möchten seitens der AWMF nochmals betonen, dass das Digitale-Versorgung-Gesetz von Themen für Leitlinien spricht, die seitens der AWMF dem BMG vorgeschlagen werden können und nicht von einzelnen ausgearbeiteten Fragestellungen. Der Prozess der Konkretisierung der

Fragestellung gehört demzufolge – wie in der Abbildung korrekt dargestellt – zu den Eingangsaufgaben des IQWiG für jeden Evidenzbericht.

2. Internationale Standards der evidenzbasierten Medizin

2.1 GRADE (Abschnitt 3.14)

Die Evidenzbewertung nach GRADE sehen wir weitgehend umgesetzt in den bisherigen Leitlinien-Evidenzberichten und schlagen noch einmal vor, deutlicher herauszustellen, dass GRADE dem aktuellen internationalen Standard zur Bewertung der Ergebnis(un)sicherheit von Evidenz entspricht. Wir halten an unserem Änderungsvorschlag für das Methodenpapier 6.0 fest:

„Das IQWiG verwendet zur Nutzenbewertung und der Einschätzung der Stärke der Ergebnis(un)sicherheit den internationale Standard in der evidenzbasierten Medizin, wie er von der GRADE Gruppe erarbeitet wurde. Als erforderlichlich gesichene Abweichungen oder zusätzliche Regelungen werden begründet“.

Dieses Vorgehen würde auch der sich immer internationaler gestaltenden Evidenzbewertung Rechnung tragen.

Eine Aktualisierung der Zitate für die GRADE Methodik in Bezug auf verschiedene Fragestellungen (Diagnostik, Therapie, Prognose) halten wir für angemessen¹.

2.2 Patientenrelevanter Nutzen und Schaden (Abschnitt 3.1.1)

Auch in diesem Abschnitt wäre es wünschenswert, entsprechend des GRADE -Ansatzes, eine Priorisierung der allgemeinen genannten Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) für die jeweilige konkrete Fragestellung ergänzend als erforderlichen Schritt zu benennen. Gerade in den Frühen Nutzenbewertungen von Medikamenten hat sich gezeigt, dass verschiedene Ausgangssituationen zu unterschiedlichen Priorisierungen führen (z.B. in der Onkologie adjuvante versus palliative Therapiesituation). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auch auf die Stellungnahme der dggö zur erforderlichen Erhebung von Patientenpräferenzen bei der Nutzen-Schaden-Abwägung.

2.3 Level of evidence des Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) (Abschnitt 7)

Wir machen darauf aufmerksam, dass das CEBM seine Einteilung 2011 aktualisiert hat².

3. Interessenkonfliktmanagement (Abschnitt 2.24)

Das auszufüllende Formblatt für externe Expert*innen heißt jetzt: „Offenlegung von Beziehungen“. Im Kapitel zu externen Reviewern (2.2.4) wird weiterhin von „potenziellen“ Interessenkonflikte gesprochen. Wir schlagen erneut vor, international etablierte Begriffe zu benutzen (Interessenerklärung, Interessenkonflikt ohne „potenziell“, da per se nur ein Risiko).

¹

² Siehe: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence> (Zugriff am 30.09.2021)

4. Nutzenbewertung medizinischer Interventionen (Kapitel 3)

4.1 Studienanforderungen an die Nutzenbewertung (Abschnitt A Sicherheit von Studienergebnissen)

Wir bitten um Beachtung der Stellungnahme der DGKJ, in der die Anforderungen des IQWiG als unrealistisch für die Pädiatrie angesehen werden. Das Institut ist unseres Erachtens nach aufgefordert, nicht nur allgemein die Verbindung zwischen Ergebnissicherheit und Alltagsnähe zu beschreiben, sondern unter der endpunktbezogenen Bewertung (Abschnitt 3.14) zu präzisieren, wie die Anforderungen für einen Nutzenbeleg ggf. für diesen Bereich vom IQWiG angepasst werden vor dem Hintergrund, dass ausgeführt wird, dass z.B. die Anzahl erforderlicher Patient*innen in Studienarmen bzw. von Studienzentren nicht als starre Grenzen gesehen werden und zudem indirekte Evidenz unter bestimmten Voraussetzungen herangezogen werden kann.

Es sollte zudem ausgeführt werden, welche die in Abschnitt 1.3.5 genannten besonderen Begründungen/Voraussetzungen sowie die speziellen Qualitätsanforderungen sind, die bei Abweichung von randomisierten kontrollierten Studien als erforderlich angesehen werden. Wir verweisen in diesem Zusammenhang auch auf die Stellungnahme der DGEPI.

4.2 Beurteilung klinischer Relevanz (Abschnitt 9.3.3)

In diesem Abschnitt wird zutreffen ausgeführt, mit welchen methodischen Unsicherheiten alle Methoden zu einer einheitlichen Festlegung klinischer Relevanz patientenrelevanter Endpunkte derzeit behaftet sind. Das IQWiG plädiert nun für eine generelle, als gering charakterisierte Relevanzschwelle von 15% und führt als Basis eine Sichtung von acht systematisch recherchierten Übersichtsarbeiten zu MIDs an. Es erscheint jedoch fraglich, ob sich wirklich eine einzige Relevanzschwelle auf die verschiedenen Bereiche in der Medizin anwenden lässt- siehe auch Stellungnahme der DDG.

5. Europäische Zusammenarbeit in Bezug auf Nutzenbewertungen und HTA Bewertungen -methodische Harmonisierung und Übertragbarkeit (Kapitel 3 und 6)

Es ist künftig vermehrt damit zu rechnen, dass Nutzenbewertungen bzw. HTA Berichte auf europäischer Ebene erstellt werden. Dies ist auch sinnvoll im Sinne der Vermeidung von Doppelarbeit. Explizite Ausführungen zu einer ggf. erforderlichen Methodenharmonisierung oder bereits bestehenden methodischen Übereinstimmung der europäischen HTA-Institute z.B. aufgrund gemeinsamer Erarbeitungen im europäischen HTA Netzwerk EUnetHTA sollten ergänzt werden.

Während die Übertragbarkeit von Leitlinienempfehlungen im Abschnitt 5.2 kurz thematisiert wird, fehlen Ausführungen zur Übertragbarkeit für die genannten Produkte. Diese sollte ebenfalls ergänzt werden.

6. Analysen zur Versorgung: Leitliniensynopsen (Abschnitt 5.2)

Seit vielen Jahren erstellt das IQWiG umfangreiche, in der Regel mehrere hundert Seiten umfassende Leitliniensynopsen zur Vorbereitung für Disease Management Programme.

Wir regen seitens der AWMF an, hier eine Verschlankung in Erwägung zu ziehen.

Diese betrifft einerseits den Extraktionsumfang. Das IQWiG hat den Anspruch, alle Empfehlungen einer Leitlinie zu extrahieren. Dies erscheint bei Aktualisierungen von Disease Management Programmen nicht sinnvoll. Hier sollte eine Beschränkung auf zwischenzeitlich aktualisierte Inhalte erfolgen.

Zum Anderen erscheint weiterhin die methodische Bewertung nur als Information und nicht als Einschlusskriterium. Es wird seit dem Methodenpapier 6.0 eine Erfüllungsquote von 30% für die

mit AGREE II bewerteten Leitlinien für die Domänen II, III und VI ausgewiesen, dies erscheint für die Kennzeichnung hochwertiger evidenzbasierte Leitlinien als nicht ausreichend. Wir schlagen vor, hierzu den Regelungen der AWMF für S3-Leitlinien zu folgen³ - entsprechend unserer Anregung aus der letzten Kommentierung des Methodenpapiers.

7. Einbeziehung externer Sachverständiger

Die AWMF wird regelmäßig angefragt, wenn das IQWiG externe Sachverständige sucht. Für die Benennung gibt die AWMF die Anfrage an die fachlich zuständigen Fachgesellschaften weiter. Ggf. sollte dieses in der Praxis übliche Verfahren auch in das Methodenpapier aufgenommen werden (s.a. Stellungnahme der DGIM mit Unterstützung der DGRh).

Für Rückfragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Dr. med. Monika Nothacker, MPH [REDACTED]

Prof. Dr. med. Ina B. Kopp [REDACTED]

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Henning Schliephake [REDACTED]

³ AWMF-Regelwerk, Klassifikation S3 verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/postufenklassifikation/klassifikation-s3.html> (Zugriff am 01.10.2021)

Anlage 1: Stellungnahmen von Mitgliedsfachgesellschaften

Stellungnahme der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG)

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, unterstützt von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGIM, DGRh)

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö)

A.1.5 – Astrellas Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Zölch, Bernadette

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Zölch, Bernadette
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Astellas Pharma GmbH
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	<u>Anmerkung:</u> Astellas begrüßt den überarbeiteten Ansatz des IQWiGs, Schwellenwerte für die Ausmaßbestimmung des Zusatznutzens für standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) abzuleiten. Hierfür orientiert sich das IQWiG an der üblichen Einteilung des <i>Cohen's d</i> nach der Effektstärke. Allerdings sind die festgelegten Schwellenwerte und ihre Herleitung weder komplett nachvollziehbar noch wurden diese wissenschaftlich begründet. Lediglich die Wahl des Schwellenwerts für die Zielgrößenkategorie „geringes Ausmaß“ ist nachvollziehbar. Die gewählten Schwellenwerte entsprechen somit nicht den anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin. Des Weiteren ist anzumerken, dass bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens laut IQWiG das gesamte Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss. Es handelt sich hier um ein sehr konservatives Vorgehen, da sich die ursprüngliche Einteilung des <i>Cohen's d</i> auf den Punktschätzer bezieht und nicht auf das Konfidenzintervall (1). Somit besteht die Gefahr, dass relevante Vorteile zugunsten einer angenommenen höheren Ergebnissicherheit übersehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Astellas schlägt vor, die Herleitung der Schwellenwerte transparent zu beschreiben und wissenschaftlich zu begründen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die übliche Einteilung des <i>Cohen's d</i> auf den Punktschätzer bezieht und nicht für Konfidenzintervalle entwickelt wurde.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- (1) Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed). Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates

A.1.6 – Bayer Vital GmbH

Autorinnen und Autoren

- Dintsios, Charalabos-Markos

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dintsios, Charalabos-Markos; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Bayer Vital GmbH.
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V D) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs (Seiten: 69- 70)	<u>Anmerkung:</u> In seiner Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 Version 1.0 vom 05.11.2020 führt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) folgendes unter der Rubrik 2.10 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“ zu den damaligen Stellungnahmen zum Abschnitt „Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs“ wortwörtlich aus: „Im Entwurf der Allgemeinen Methoden wurde eine neue Methode zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten vorgeschlagen, was in den Stellungnahmen vielfach begrüßt wird. In vielen Stellungnahmen wird jedoch darauf hingewiesen, dass es Unklarheiten gibt bezüglich der Ableitung und Anwendung der neu vorgeschlagenen Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten. In manchen Stellungnahmen wird konkret vorgeschlagen, eine ausführlichere Begründung im Anhang des Methodenpapiers vorzunehmen. Die Begründung der neuen Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten war im Entwurf der Allgemeinen Methoden relativ knapp dargestellt. Bei der Überarbeitung des Entwurfs wurde festgestellt, dass es bezüglich der Ableitung von Schwellenwerten zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten noch Klärungsbedarf gibt. Das Vorgehen hierzu wird daher nicht in die finale Version 6.0 der Allgemeinen Methoden aufgenommen. Stattdessen wird ein neuer Vorschlag in einem zu künftigen Entwurf erneut zur Stellungnahme gegeben“.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Bei genauerer Betrachtung des nun im Methodenentwurf Version 6.1 überarbeiteten Abschnitts unter dem Titel „Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs“ lässt sich feststellen, dass dieser Abschnitt um einige Zeilen ergänzt wurde, der einzige in der vorherigen Version im Methodenentwurf 6.0 enthaltene Literaturverweis auf Skipka et al. entfernt wurde und nun (Methodenentwurf Version 6.1) wiederum ein einziger Literaturverweis auf Rosenthal enthalten ist. Weder eine ausführlichere Begründung noch eine Ableitung des vorgeschlagenen Vorgehens sind in dem Methodenentwurf im Haupttext oder in einem Anhang enthalten. Während durch den Verweis auf die Anlehnung an das Verfahren für binäre Daten nach Skipka et al. im Methodenentwurf Version 6.0 für die Ableitung der Schwellengrößen zur Quantifizierung des Zusatznutzens für stetige Zielgrößen zumindest eine Analogie zu den binären Zielgrößen geschaffen wurde, ist im aktuellen Text der Abstraktionsgrad noch größer geraten. Das IQWiG ist somit seiner eigenen Verpflichtung, das gewählte Vorgehen für den neuen Vorschlag zu erläutern, nicht nachgekommen. Da es aber zumindest zwei Änderungen im Vergleich zur Vorversion gab – zur Ausmaßbestimmung für die SMD für die Ausmaßkategorie „erheblich“ bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der Schwellenwert von vormals 0,6 auf 0,5 erniedrigt und für die Ausmaßkategorie „beträchtlich“ bei nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen von vormals 0,5 auf 0,4 – bleibt das IQWiG auch eine Erklärung schuldig, wie dies genau zustande kam. Aus den Angaben im entsprechenden Abschnitt im Methodenentwurf 6.1 ist dies in keiner Weise ersichtlich und durch die Entfernung des vormaligen Verweises auf Skipka et al. ergibt sich auch kein Anhaltspunkt, wie diese Änderung erfolgt sein könnte oder worin erstens eine Begründung für das Vorgehen per se und anschließend für diese Änderung liegen mag. Den vorgeschlagenen Schwellenwerten liegen durch die Aufteilung der Ausmaßkategorien in Abhängigkeit von den kategorisierten Zielgrößen implizite normative Entscheidungen zugrunde, auch wenn das Institut hierzu weiterhin keine begleitende, wissenschaftlich fundierte Rationale liefert. Ferner sei darauf hingewiesen, dass solche Entscheidungen explizit dem auftraggebenden G-BA vorbehalten sind, wie Letzterer auch in seiner Beschlussfassung bzw. den dazugehörigen Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Ticagrelor ausgeführt hat. Somit erlangen die Schwellenwerte den Charakter von Setzungen und nicht von Methoden, die internationale Standards der Evidenz-basierten Medizin, wie im Sozialgesetzbuch gefordert, wiedergeben. Darüber hinaus gestaltet sich das vorgeschlagene Vorgehen als hyperkonservativ, da durch diese Schwellensetzungen für die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Konfidenzintervalle des jeweiligen Punktschätzers und nicht für die Punktschätzer selber, auf welche sich die konventionelle Einteilung zur Effektstärke bezieht, stärkere Effekte als in der tradierten Einteilung erzielt werden müssen. Erst wenn es sich um tradierte Setzungen mit mittlerweile Konventionscharakter wie bspw. einen Alphafehler von 0,05 im Rahmen von klinischen Studien handelt, und diese Setzungen auch international Akzeptanz erreichen, kann von Methoden gesprochen werden. Bei Instituts-eigenen Setzungen allerdings, ohne einen vorausgegangenen oder begleitenden internationalen erkenntnis-theoretischen wissenschaftlichen Diskurs hierzu, stellt sich die Frage inwieweit diese einen verbindlichen Charakter besitzen, um auch im Rahmen von klinischen Studienplanungen für Studien, die neben der Zulassung auch in die frühe Nutzenbewertung Eingang finden sollen, berücksichtigt zu werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Beibehaltung der ursprünglichen Trichotomisierung der Effektstärke nach Cohen's mit direktem Bezug auf den Punktschätzer und ohne weitergehende Differenzierung nach Zielgrößenkategorie zur Vermeidung impliziter Werturteile, welche ohne den Charakter einer Konvention zu erlangen, nicht zu den internationalen Standards der Evidenz-basierten Medizin hinzugezählt werden können. Alternativ: Transparenzmachung der impliziten Werturteile mit der Möglichkeit entsprechende Gewichtungen für die jeweiligen Schwellengrößen indikationsbezogen unter Beteiligung von Patienten oder des Entscheidungsträgers durchzuführen, um willkürliche indikations-übergreifende Setzungen zu vermeiden.
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.7 – Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA

Autorinnen und Autoren

- Hofmann-Xu, Liping
- Kupas, Katrin

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Hofmann-Xu, Liping
Kupas, Katrin; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation:
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.1.4 (B) (S.52ff.)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat im Abschnitt zur Ableitung der Beleglage und Aussagesicherheit das Konzept für konkludente Effekte eingeführt. Konkludente Effekte bilden dementsprechend die Voraussetzung, um bei Vorliegen mehrerer Studien auch in Situationen, in denen eine sinnvolle gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist, dennoch einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten. Das Konzept für konkludente Effekte soll dabei nicht nur im Kontext von Meta-Analysen mit heterogenen Ergebnissen Anwendung finden, sondern explizit auch im Kontext von Meta-Analysen mit homogenen Ergebnissen. Diesbezüglich verweist das IQWiG darauf, dass auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen können, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind. Ferner definiert das IQWiG in seinem Entwurf zwei Situationen, die zu konkludenten Effekten führen sollen. Hierzu zählen die Darstellung eines Prädiktionsintervalls, das den Nulleffekt nicht überdeckt, sowie das Vorliegen von ≥ 2 Studien mit einem Gesamtgewicht von $\geq 80\%$, deren Effekte in die gleiche Richtung zeigen, und von denen ≥ 2 Studien mit einem Gesamtgewicht von $\geq 50\%$ statistisch signifikante Ergebnisse aufweisen. Anzumerken ist, dass die beschriebenen Situationen, in denen nun von konkludenten Effekten gesprochen wird, vollständig identisch sind mit den Situationen, in denen gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 im Fall von Heterogenität gleichgerichtete Effekte vorliegen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020). Auch beim propagierten Vorgehen zur Unterscheidung zwischen „mäßig“ oder „deutlich“ konkludenten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Effekten beim Vorliegen 2, 3, 4 oder mehr Studien wurde lediglich der Begriff „gleichgerichtete Effekte“ durch „konkludente Effekte“ ersetzt. Vor dem Hintergrund, dass dem Entwurf entsprechend konkludente Effekte auf Basis von insgesamt 3 Studien auch auftreten könnten, wenn eine der Studien (mit einem Gewicht von $\leq 20\%$) einen gegenläufigen Effekt zeigt, erscheint es zudem nicht nachvollziehbar, dass nur „mäßig“ konkludente Effekt vorliegen würden, wenn diese Studie nicht signifikant wäre, jedoch „deutlich“ konkludente Effekte, wenn alle drei Studien signifikant wären. Insgesamt hinterlässt der überarbeitete Abschnitt 3.1.4 (B) den Eindruck, dass das Konzept für konkludente Effekte ähnlich wie das bestehende Konzept für gleichgerichtete Effekte zu verstehen ist und nur für Meta-Analysen mit heterogenen Ergebnissen relevant sein sollte. Jedoch wird im Entwurf explizit erwähnt, dass das Konzept auch in homogenen Datensituationen Anwendung finden soll. Eine genaue Erläuterung dazu kann nicht identifiziert werden. Es bleibt also unklar, wie das neue Konzept in der Praxis, insbesondere bei homogenen Studienergebnissen und zwar ohne Modell mit zufälligen Effekten, anzuwenden ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> BMS bittet um weitere Konkretisierung des Konzepts für konkludente Effekte, insbesondere hinsichtlich der Unterscheidung der Anwendung in heterogenen und homogenen Datensituationen.
Abschnitt 3.3.3 (D) (Seite 69f.)	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.3.3 (D) des Entwurfs hat das IQWiG die Methodik zur Quantifizierung der Effektausmaße bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen mithilfe von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs), die zuvor in die Allgemeinen Methoden Version 6.0 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020) nicht aus der Entwurfsversion übernommen wurde, in veränderter Form erneut aufgenommen. Dabei hat das IQWiG die Einteilung der Effekte in klein (SMD zwischen 0,2 und 0,5), mittel (SMD zwischen 0,5 und 0,8), groß (SMD $\geq 0,8$) und sehr groß (SMD $\geq 1,3$) nach Rosenthal (Rosenthal, 1996) erweitert. Anders als im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 wurde nunmehr als Schwellenwert der Ausmaßkategorie „erheblich“ für „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird 0,5 anstelle 0,6 definiert. Als Schwellenwert der Ausmaßkategorie „beträchtlich“ für „nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ wird 0,4 anstelle 0,5 definiert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Zu den vorgeschlagenen Änderungen möchte BMS wie folgt Stellung nehmen: 1. Die vorgeschlagenen Schwellenwerte und ihre Herleitung erscheinen nicht vollständig nachvollziehbar und sollten wissenschaftlich weiter begründet werden. Die vorgeschlagenen Schwellenwerte lassen sich auf Basis der Einteilung von Cohen (Cohen, 1988) und Rosenthal (Rosenthal, 1996) nicht vollständig nachvollziehbar. So wird der Schwellenwert von 0,2 (entsprechend einem kleinen Effekt) für schwerwiegende und nicht schwerwiegende Zielgrößen gleichermaßen als Kriterium für die Ausmaßkategorie „gering“ vorgeschlagen, wohingegen der Schwellenwert für die Ausmaßkategorie „beträchtlich“ abhängig vom festgelegten Schweregrad der Zielgrößenkategorie als 0,4 bzw. 0,3 festgelegt wurde. Als Kriterium für die Ausmaßkategorie „erheblich“, welche dem Entwurf nach nurmehr mit schwerwiegenden Zielgrößen erreicht werden kann, wird zudem ein Schwellenwert von 0,5 genannt. Dabei ist anzumerken, dass der Wert 0,5 im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 noch als den Schwellenwert für die Ausmaßkategorie „beträchtlich“ für nicht schwerwiegende Zielgrößen definiert wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2019). Eine hinreichende wissenschaftliche Begründung bzw. Erläuterung wurde weder für die initialen Schwellenwerte noch für den neuerlichen Vorschlag dargelegt. 2. Der IQWiG-Ansatz ist konservativ und erhöht die Hürden einen relevanten und quantifizierbaren Vorteil zeigen zu können. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert darauf, dass das gesamte 95%-Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss. Dieser methodische Ansatz entspricht zum einen nicht der von Cohen intendierten Orientierung am Punktschätzer der SMD und zum anderen sind die Werte nicht auf die Zielkategorien des Behandlungseffektes von Symptomen, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgelegt (Cohen, 1988). In gleicher Weise ist die Erforderlichkeit einer Unterteilung in unterschiedliche Zielgrößenkategorien nicht ersichtlich. In der Praxis kann die Orientierung an Konfidenzintervallgrenzen dazu führen, dass die tatsächlich beobachteten Punktschätzer 2-

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	bis 3-mal über den nach Cohen und Rosenthal vorgeschlagenen Werten (z. B. „0,2“) liegen können. Damit lägen die Punktschätzer in einem Bereich, der nach Cohen bereits als mittlerer Effekt gelten würde, jedoch nach IQWiG-Ansatz als geringer Effekt klassifiziert werden müsste. Auch bei Vorliegen deutlicher Effekte kann dieser übermäßig konservative Ansatz in Bezug auf die realistische Ableitung des Zusatznutzens eine präventive Hürde darstellen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Einführung pauschaler Kriterien zur Ausmaßbestimmung des Zusatznutzens bei (quasi)stetigen Daten muss eine wissenschaftlich fundierte Rationale zugrunde liegen, aus der auch die Wahl der einzelnen Schwellenwerte hervorgeht. Auch sollte berücksichtigt werden, dass sich die Schwellenwerte nach Cohen und Rosenthal auf die Punktschätzer beziehen und nicht für die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1]. Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences (2nd edition)*. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- [2]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (5. 12 2019). *Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019*. Von https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-0.pdf abgerufen
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (5. 11 2020). *Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020*. Von https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf abgerufen
- [4]. Rosenthal, J. (1996). Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. *J Soc Serv Res*, 21(4), S. 37-59.

**A.1.8 – Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung,
chronischer Erkrankungen und ihren Angehörigen e.V.**

Autorinnen und Autoren

- Danner, Martin

Stellungnahme der

Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen (BAG SELBSTHILFE) e. V.

zum

Entwurf des Methodenpapiers Version 6.1 des IQWiG

Hintergrund

Als Dachverband von 120 Bundesverbänden der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen sowie von 13 Landesarbeitsgemeinschaften misst die BAG SELBSTHILFE der Neufassung des Methodenpapiers große Bedeutung bei. Wir nehmen zu folgenden Punkten Stellung:

1.2 Evidenzbasierte Medizin

Die Darstellungen zur evidenzbasierten Medizin sind ebenso zutreffend wie begrüßenswert. Allerdings wird die Abgrenzung zwischen Evidenz-based-Medicine im individuellen Behandlungsverhältnis und Evidence-based-Health-Care bei der abstrakt-generellen Versorgungsgestaltung nicht klar herausgearbeitet.

Ebenso wie es bei der Evidenz-based-Medicine im individuellen Behandlungsverhältnis nicht nur auf die abstrakte Studienlage, sondern auf die individuelle Krankheitsgeschichte und Werthaltungen des einzelnen Patienten ankommt, bedarf es bei der Evidence-based-Health-Care der Reflektion, welche Auswirkungen Entscheidungen zur abstrakt-generellen Versorgung haben, um in diesem Kontext die Studienlage zu analysieren.

Auch die Ausführungen zur „praktischen evidenzbasierten Medizin“ beziehen sich ersichtlich auf Einzelfallentscheidungen in den Behandlungsgeschehen, nicht aber auf die allgemeinen Steuerungsentscheidungen im Gesundheitswesen, an denen das IQWiG als beratende Institution beteiligt wird.

Mit anderen Worten: Das IQWiG berät nicht die einzelnen Ärztinnen und Ärzte, sondern den Gemeinsamen Bundesausschuss. Im Methodenpapier fehlt insoweit ein Abschnitt zur „Evidence based Governance“.

Folglich bleibt auch völlig unklar, in welchem Verhältnis die Evidenzbasierung zur „Gesundheitsökonomie“ in Abschnitt 1.4 stehen soll.

2.2.1 Einbindung von Betroffenen in die Erstellung von IQWiG-Produkten

Aus Sicht der BAG SELBSTHILFE ist es sehr zu begrüßen, dass im Abschnitt 2.2.1 zunächst hervorgehoben wird, dass die Einbindung der Betroffenen in die Erstellung von IQWiG-Produkten ein allgemeiner Standard des Instituts ist.

Es fehlt aber bislang noch ein überprüfender methodischer Ansatz, der diese Erkenntnisquelle näher strukturiert. So wäre auch hier eine Evidenzleiter denkbar, die von einem Einzelinterview eines/einer Betroffenen über die Einbindung des aggregierten Erfahrungswissens von Patientenorganisationen bis hin zur (allerdings nur selten realisierbaren) Vollerhebung der Ansichten aller Betroffenen der jeweiligen Betroffenenengruppe reicht.

Ebenfalls methodisch noch nicht ganz klar gefasst, ist die Frage, welche Erkenntnisinhalte denn für die Arbeit des Instituts über die Einbindung von Betroffenen gewonnen werden sollen.

Offenbar wird im Methodenpapier unter den Betroffenen die jeweilige Gruppe der (potentiell) Erkrankten verstanden.

Der Begriff der Erkrankung wird in der Medizintheorie seit langem sehr intensiv mit den unterschiedlichsten Definitionsversuchen diskutiert. Allgemein anerkannt ist dabei jedoch, dass mit dem Auftreten einer Erkrankung die Lebensumstände der Menschen teilweise gravierend verändert werden, dass sich nicht nur die persönliche Lebensplanung, das Verhältnis zum sozialen Umfeld, aber auch die Werthaltungen erheblich ändern können. Umgekehrt können auch medizinische Interventionen ebenso gravierende Auswirkungen haben.

Im Abschnitt 7.2.3 „Patientenwege“ werden diese Dimensionen durchaus im Methodenpapier auch im Einzelnen angesprochen.

Das Wissen zu all diesen Umständen und Veränderungen ist nicht nur für das praktische Handlungsgeschehen im Einzelfall essentiell, sondern auch für die abstrakt-generelle Bewertung von Behandlungsoptionen im HTA-Verfahren und für die Erstellung von Gesundheitsinformationen. Die Patientenrelevanz von Endpunkten kann bspw. gar nicht adäquat bestimmt werden, wenn nicht die Patientenperspektive umfassend in all ihrer Komplexität analysiert wird.

Ohne die Berücksichtigung der Patientensicht können all diese IQWiG-Produkte nicht adäquat erstellt werden.

Diese in methodischer Sicht wichtige Feststellung fehlt im Abschnitt 2.2.1, in dem lediglich deskriptiv vermerkt wird, wie die Einbindung Betroffener stattfinden kann, bzw. stattfindet.

Dies ist deshalb besonders problematisch, weil ohne eine methodisch abgesicherte Einbindung der Patientenperspektive die Gefahr besteht, dass Studienbewertungen vom Bearbeiter/von der Bearbeiterin auf der Basis sog. Alltagstheorien zur jeweiligen Erkrankung erfolgen. Man stellt sich dann vor, was für einen Betroffenen wohl wichtig ist oder welche Bedeutung eine bestimmte Einschränkung hat. Ein solches Vorgehen jedoch ist schlicht unwissenschaftlich bzw. genügt nicht dem Erfordernis, dass sich Wissenschaftler stets kritisch mit sog. Vorverständnissen ihres Tuns auseinanderzusetzen haben.

Zwar wird an der einen oder anderen Stelle im Methodenpapier angesprochen, dass zur Klärung dieser Frage qualitative Studien herangezogen werden können oder Betroffene befragt werden können. Es fehlt aber insoweit an einer klaren methodischen Definition der Herangehensweise.

Es wäre wünschenswert, wenn das Methodenpapier hier eine Präzisierung erführe.

Auch die Möglichkeit, Patientenerfahrungen über den Austausch in Selbsthilfegruppen und -organisationen zu aggregieren, wird im Methodenpapier nicht hinreichend erfasst. Dies zeigt sich vor allem im 3. Absatz des Abschnitts, der sachlich unrichtig, zumindest aber irreführend ist. Der Absatz muss vielmehr lauten:

„Bei der Auswahl der Teilnehmenden wird der Fokus auf tatsächlich Betroffene gerichtet. Wo diese nicht selbst befragt werden können (z.B. bei Kleinkindern oder schwer Demenzkranken), sind nahe Angehörige zu befragen.

Menschen, die nicht selbst Patienten sind, können nicht in vergleichbarer Weise beurteilen, wie Betroffenen Symptome empfinden, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen können oder in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sind.“

Wünschenswert wäre es schließlich auch, wenn die im 5. Absatz angesprochenen Konsultationsgespräche auf der Basis einer methodisch abgesicherten Grundlage stattfinden würden. Zielsetzungen, Fragestellungen, Ergebnisverlauf und Ergebnissicherung sollten auf der Basis eines ex ante- und ex post-Sachverhaltes analysiert werden. Nur so kann der Erkenntnisgewinn, der durch die Konsultationen erfolgt, objektiv erhoben werden und nur so kann vom Bearbeiter auch konzentriert reflektiert werden, wo seine Alltagstheorien zur Erkrankung und ihren Folgen bestätigt und wo sie widerlegt wurden. Denkbar ist auch, dass nach dem Konsultationsgespräch Unklarheiten fortbestehen, so dass weitere Erhebungen notwendig sind.

3. Nutzenbewertung medizinischer Interventionen

Aus Sicht der BAG SELBSTHILFE ist es elementar, dass sich der Nutzen von Behandlungsmethoden anhand patientenrelevanter Endpunkte bemisst. Diese Auffassung gilt jedoch für den Nutzen von diagnostischen Methoden in einer spezifischen Art und Weise: Hier liegt der Nutzen aus Sicht der Patientenvertretung in der besseren Diagnostik, also dem besseren Erkennen der Krankheit und der für das Ausmaß bedeutsamen Einstufung. Die gegenteilige Auffassung des IQWiG, wonach auch der Nutzen von diagnostischen Maßnahmen zunächst von der Existenz und auch dem Nutzen einer Behandlungsmethode abhängt ist und danach auch noch die patientenrelevanten Endpunkte in Abhängigkeit vom Testergebnis zu bestimmen sind (S. 44), wird aus zwei Gründen abgelehnt: Zum einen wäre bei dieser Auffassung die Erstattung von Diagnostika bei seltenen Erkrankungen, für die es noch keine Behandlung gibt, ausgeschlossen. Damit mutet man den Betroffenen nicht nur oft jahrelange Diagnoseodysseen auf behandelbare Erkrankungen zu, sondern will ihnen dann, wenn sich der Verdacht auf eine bestimmte Erkrankung verdichtet, die entsprechende Diagnostik verweigern bzw. ihnen auferlegen, diese aus eigener Tasche zu bezahlen. Dies ist nicht nachvollziehbar.

Zum anderen hat diese Auffassung zur Folge, dass es auch bei behandelbaren Krankheiten statistisch keinen Nutzen gibt, wenn sich die Behandlung aufgrund der Diagnostik nur in Einzelfällen ändert. Denn dann wird es regelmäßig keine statistisch signifikante Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte geben; für den einzelnen Patienten ist die Diagnostik jedoch dennoch oft lebensentscheidend, da eben nicht von vorneherein ausgeschlossen werden kann, dass er in die Ausnahmegruppe fällt, in der sich die Behandlung aufgrund des Testergebnisses ändert.

3.8 Potentialbewertung

In Kapitel 3.8 sind die spezifischen Evidenzstufen (gering, sehr gering, minimal) zur Potenzialbewertung und deren Bedeutung nach § 137e nach Antragstellung durch externe Anbieter durch das IQWiG beschrieben.

Hintergrund ist die zutreffende Überlegung, dass ausreichende Erkenntnisse vorliegen müssen, um einen möglichen Nutzen der jeweiligen Methode erkennen zu lassen.

Im Methodenpapier wird aber aus Sicht der BAG SELBSTHILFE nicht hinreichend herausgearbeitet, dass der Bezugspunkt der Potentialbewertung nicht die Anwendung der Methode im Behandlungsgeschehen ist, sondern die Frage, ob es sich lohnt, dass zur Gewinnung weiterer Erkenntnisse eine Studie geplant werden sollte.

Hier ist zu beachten, dass auch das Nichtwissen ein Risiko darstellt. Die Ablehnung eines Potentials bedeutet mithin eine Absage an eine weitere Erkenntnisgewinnung unter abgesicherten Studienbedingungen.

Damit geht dann das Risiko einer Anwendung unter weniger abgesicherten Bedingungen bspw. in Selektivverträgen einher oder unter Umständen die Nutzung traditioneller Methoden ohne adäquate Evidenzgrundlage.

Aus diesem Grunde sollte der Begriff der „Ergebnissicherheit“ mehrdimensional verstanden werden. Eine reine Bezugnahme auf den Status quo der bestehenden Studienlage wird der Komplexität der Entscheidungssituation nicht gerecht.

6. HTA-Berichte

Aus Sicht der BAG SELBSTHILFE ist es grundsätzlich sehr zu begrüßen, dass mit dem Themencheck die Möglichkeit geschaffen wurde, dass auch Bürgerinnen und Bürger eine Analyse der Erkenntnislage zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anstoßen können.

Weiterentwicklungsbedarf wird aber noch hinsichtlich der Frage gesehen, was aus den entsprechenden Produkten dann folgen soll.

Leider sind die Produkte an sich für die maßgeblichen Patientenorganisationen nach § 140f SGB V als Grundlage für die Wahrnehmung des Antragsrechts beim Gemeinsamen Bundesausschuss in der Regel so nicht ohne weiteres nutzbar.

7.3 Informationsbeschaffung zur Erstellung von Gesundheitsinformationen

Wie bereits zu Abschnitt 2.2.1 ausgeführt wurde, können insbesondere die Gesundheitsinformationen des IQWiG nur dann ihren Zweck adäquat erfüllen, wenn die Sicht der Betroffenen, insbesondere deren Informationsbedarfe, Ausgangspunkt der Überlegungen ist.

Auch hier geht es darum, nicht abgesicherte Vorverständnisse der Autorinnen und Autoren, d.h. deren Alltagstheorien zu jeweiligen Erkrankung, deren Folgen und den unterstellten Informationsbedarfen der Betroffenen, kritisch zu reflektieren und ggf. zu falsifizieren. Ohne diese Problematik methodisch aufzubereiten, wird dies im Abschnitt 7.3 durchaus anerkannt, indem ausgeführt wird, dass es für die Autorinnen und Autoren darum geht, „sich so gut wie möglich in die Situation Betroffener zu versetzen“. Auch hier wird das Fehlen einer stringenten Methodik deutlich:

Richtig wird zwar ausgeführt, dass qualitative Literatur, systematische Übersichten oder Primärstudien hier weiter helfen können.

Kurioserweise wird jedoch im Abschnitt 7.4 weder die Befragung Betroffener noch die Einbindung von Selbsthilfeorganisationen angesprochen, obwohl dies seit langem gängige Praxis ist. Andererseits wird am Ende von Abschnitt 7.2 betont, dass das primäre Ziel der Methode, ein gutes Verständnis für Patientinnen und Patienten zu entwickeln, sei.

Auch hier zeigt sich wieder das allgemeine Defizit eines methodischen Gesamtrahmens für die Einbindung Betroffener in die Erarbeitung der IQWiG-Produkte.

Ein evidenzbasiertes Vorgehen erfordert, die Alltagstheorien der Autorinnen und Autoren zur Patientenperspektive anhand aller verfügbaren Erkenntnisquellen zu

überprüfen. Hierzu zählen neben der Literaturanalyse, der Auswertung von Übersichtsarbeiten und Einzelstudien selbstverständlich auch die Konsultation von Betroffenen und die Einbindung von Selbsthilfeorganisationen.

Dr. Martin Danner

Düsseldorf, 14.09.2021

A.1.9 – Bundesverband Medizintechnologie e. V.

Autorinnen und Autoren

- Winkler, Olaf

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Winkler, Olaf, Leiter Referat Industrieller Gesundheitsmarkt, Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Der vorgelegte Entwurf 6.1 der allgemeinen Methoden des IQWiG muss die Dynamik und Besonderheiten von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten Rechnung tragen. Die vorgeschlagenen Inhalte des Methodenpapiers sind im vorliegenden Entwurf nicht vollumfänglich ausreichend, um diese Besonderheiten in der Arbeitsweise des IQWiG zu berücksichtigen. Dabei muss der technologischen wissenschaftlichen Sichtweise sowie auch der zeitlichen Dynamik von verfügbaren Behandlungsansätzen mit Medizintechnologien Rechnung getragen werden. Dies gilt insbesondere bei der Evidenzrecherche für Leitlinien in denen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten eine Rolle spielen. Damit ist im aktuellen Entwurf der Prozess der Evidenzrecherche für Leitlinien, im Hinblick auf das gezielte Zusammenführen von medizinischen Behandlungsaspekten mit den speziellen technologischen Fachkomponenten, noch umfänglicher zu gestalten. Um dabei die technologische Fachkompetenz des IQWiG zu stärken, ist die Einbeziehung der Entwickler und Hersteller von innovativen medizintechnischen Versorgungsansätzen notwendig. Dem Medizinproduktehersteller ist die Möglichkeit zum Informationsaustausch im Rahmen der Evidenzrecherche einzuräumen, damit eine möglichst vollumfängliche Expertise, aus medizinischer sowie aus technologischer Warte zur Evidenzlage erreicht werden kann.
BVMed bietet weiterhin Expertise für das Kuratorium an Die Besonderheiten der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten, insbesondere hoher Risikoklassen, sollen, im Gegensatz zu den Methoden der Nutzenbewertung von Arzneimitteln, ausreichend in der Arbeitsweise des IQWiG berücksichtigt werden. Wir halten es weiterhin für angezeigt, dass der BVMed zukünftig für die Medizinprodukteindustrie aktiv beratend im Kuratorium der Stiftung vertreten ist, um hier die Expertise der Medizinprodukteindustrie zur Verfügung zu stellen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 2.1 (S. 16)	<u>Anmerkung:</u> Der BVMed unterstützt den Ansatz, dass das IQWiG dazu beiträgt, die Qualität der Leitlinien zu optimieren. Aufgrund der Dynamik in der Medizintechnik müssen die Leitlinien daher zeitnah dem medizintechnischen Fortschritt angepasst werden. Dementsprechend sind eine zeitnahe Entwicklung und die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Aktualisierung von Leitlinien, die sich am medizinischen Fortschritt in der jeweiligen Indikation orientieren, elementar. So kann für die Patienten eine optimale Versorgung und Behandlung nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft gewährleistet werden. Stetig werden neue Technologien bzw. Behandlungsmaßnahmen mittels Anwendung von Medizinprodukten im Markt eingeführt und müssen in der Versorgung (Practice of Care) gespiegelt werden. Deshalb ist es wichtig, dass diese Entwicklungen in den Leitlinien auch zeitnah ankommen. Es ist somit essenziell dass die Medizintechnikindustrie im Prozess der Evidenzanalyse eingebunden wird und Stellung nehmen kann. Auch wenn die Beauftragung ausschließlich durch die im Gesetz genannten Organisationen erfolgen kann, wäre es im Zuge einer optimalen Ausgestaltung des Verfahrens sinnvoll, eine Art Austausch, mindestens aber Erörterung der Ergebnisse, im Laufe des Vorhabens zu ermöglichen. Wenn der Einsatz eines Medizinprodukts maßgeblich für die Umsetzung einer Therapie steht, sollte die Möglichkeit für den Hersteller bestehen einen Beitrag in der Evidenzrecherche zu leisten. Denn gerade betroffene Unternehmen können durch die Stellungnahme dazu beitragen, dass Erkenntnisse zur Leitlinienevidenz erweitert und auf den aktuellen Stand gebracht werden können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der starken Dynamik bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten ist es wichtig, auch die Industrie in die Evidenzrecherche einzubinden, wenn der Einsatz eines Medizinprodukts maßgeblich für die Umsetzung einer Therapie ist. Nur so kann gewährleistet werden, dass tatsächlich auch die neuesten Erkenntnisse aus klinischen Studien, die beispielsweise erst zur Publikation eingereicht sind, in die Leitlinien Entwicklung oder Aktualisierung einfließen können. Auch wenn die Beauftragung des Instituts zur Evidenzrecherche ausschließlich durch das Bundesministerium für Gesundheit auf Vorschlag der AWMF erfolgen kann, wäre es im Zuge einer optimalen Ausgestaltung des Verfahrens sinnvoll, ein öffentliches Stellungnahmeverfahren durchzuführen, um eine Erörterung und ggf. eine Ergänzung der Ergebnisse im Laufe des Vorhabens zu ermöglichen. Dabei soll der Industrie im Rahmen der Evidenzrecherche ein Informationsaustausch in Form eines strukturierten Dialogs eingeräumt werden. Der Beitrag des Herstellers im Evidenz-Rechercheprozess sollte mittels eines strukturierten Dialogs mit dem IQWiG erfolgen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	(Stellungnahmerecht und Veröffentlichung der Stellungnahmen für die relevanten medizinischen Fachgesellschaften, Verbände der MedTech-Industrie).
Abschnitt 2.1.11 (S. 35)	<u>Anmerkung:</u> Um der Komplexität der Evidenzfindung gerecht zu werden sowie für die Ergebnisqualitätssicherung, ist es sachgerecht, auch den Medizinproduktehersteller in den Prozess der Berichterstellung zu integrieren, wenn das eingesetzte Medizinprodukt, die technische Anwendung der Behandlungsmethode darstellt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Projektskizzen sollen zur Schaffung von Transparenz und Akzeptanz veröffentlicht werden.
Abschnitt 3.1.4 (S. 51)	<u>Anmerkung:</u> Insbesondere in einer heterogenen Situation bzgl. der Effektabschätzung zu einer Behandlungsmethode für deren technische Umsetzung ein Medizinprodukt zum Einsatz kommt, ist es wesentlich auch die Expertise der Medizinproduktehersteller einzubeziehen, um die Möglichkeit zu nutzen weitere ergebnissichernde Informationen einzuholen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei einer heterogenen Situation bzgl. der Effektabschätzung ist der Medizinproduktehersteller einzubeziehen.
Abschnitt 3.8.1 (S. 79)	<u>Anmerkung:</u> Eine differenzierte Betrachtung der Kategorisierung ist für Medizinprodukte nicht erkennbar und daher auch nicht nachvollziehbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine auf die Medizinprodukte sachlich angepasste methodische Kategorisierung wäre wünschenswert.
Abschnitt 5.2.1 (S. 121)	<u>Anmerkung:</u> Durch das Löschen des Wortes „normativ“ im ersten Absatz dieses Kapitels wird der normative Charakter der Leitlinien aufgeweicht. Ärztliche Leitlinien werden im deutschen Gesundheitssystem als Entscheidungshilfen zur Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen medizinischen Versorgung angesehen. Mit Hilfe von Leitlinien werden Entscheidungen über den Umfang und den Ablauf der medizinischen Versorgung und über die Angemessenheit der Leistung getroffen. Dies gilt: (1) für die medizinischen Inhalte als Unterstützung bei der Versorgungsentscheidung für den einzelnen Patienten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	(2) für die Auswahl von Leistungen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung (3) für die Qualitätssicherung (4) für die Hilfe bei Zertifizierungsverfahren, und (5) für die Unterstützung von juristischen und gesundheitspolitischen Auseinandersetzungen [1, 2] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Leitlinien sollen normative Handlungsempfehlungen für einzelne oder mehrere Bereiche der Versorgungskette (Prävention, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge) zu einem oder mehreren speziellen Gesundheitsproblem(en) umfassen

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- (1) Wigge P. Evidenz-basierte Richtlinien und Leitlinien. MedR 2000; 12; 574-585
- (2) Vollert et al. Prozessorientierte und standardisierte Umsetzung von DGK Leitlinien. Vorgehen beim ST-Strecken-Hebungsinfarkt. Kardiologe 2009;3:388–405; DOI 10.1007/s12181-009-0209-y

A.1.10 – Deutsche Diabetes Gesellschaft e. V.

Autorinnen und Autoren

- Gallwitz, Baptist
- Müller-Wieland, Dirk

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz
Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) begrüßt die Weiterentwicklung der Allgemeinen Methoden des IQWiG und den jetzt vorgelegten Entwurf der Version 6.1, der vor allem wichtige Neuerungen zur Evidenzrecherche für die Entwicklung und Aktualisierung von evidenzbasierten Leitlinien mit sich bringt. Die sehr sorgfältige und gründliche Aktualisierung führt zu einer zunehmenden Differenziertheit des methodischen Vorgehens und zu einer höheren Transparenz in den Verfahren des IQWiG. Die DDG ist mit dem IQWiG und anderen Institutionen im Gesundheitswesen in einem kontinuierlichen konstruktiven fachlichen Austausch bezüglich methodischer Einschätzungen und Fragen zu Leitlinienentwicklung, Verbesserung von Studiendesigns und zur Einbeziehung von Patient-reported Outcomes (PROs) in Studienplanungen und Nutzenbewertungen.
Als allgemeine Anmerkung zum Entwurf sei bezüglich kardiovaskulärer Sicherheits- und Endpunktstudien (CVOTs) explizit darauf hingewiesen, dass der Effekt auf den primären Endpunkt in CVOTs für alle Subgruppenanalysen gilt, außer bei einer signifikanten Interaktion. Willkürliche Auswahl kleinerer Subgruppen sind höchstens eine hypothesengenerierende Schätzung und sollten nicht als ein belastbarer Beleg für eine Zusatznutzenbewertung gelten.
Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass bei randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), bei denen der Kontrollarm nicht "Placebo", sondern etablierte Standardtherapie ist, die Standardtherapiegruppe nicht Protokoll-basiert eskaliert werden kann, sondern eine Therapieeskalation in der Standardtherapiegruppe in individueller Therapieentscheidung nach "best practice" leitliniengerecht erfolgt. Eine Protokoll-basierte Therapieanpassung im Standardtherapiearm entspricht nämlich nicht mehr der Versorgungsrealität und der "klinischen Praxis", sondern einer Aktiv-Kontrolle und verzerrt damit den Zusatznutzen in der Versorgungsrealität. Dies ist auch im Abschnitt 1.3.5 "Die Verbindung zwischen Ergebnissicherheit und Alltagsnähe" zu berücksichtigen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Bezüglich des Umgangs mit Addenda (Kap. 2.1.7) verweisen wir auf unsere bereits zum Methodenpapier 5.0 erfolgte Stellungnahme (1).

Die Zahl der vom G-BA an das IQWiG ergangenen Aufträge zur Erstellung von Addenda im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel ist nach wie vor hoch. Grundsätzlich begrüßen wir die Beauftragung von Addenda als Reaktion auf Stellungnahmen und auf die Diskussionen im Rahmen der Anhörungen. Problematisch am derzeitigen Verfahren ist, dass die wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Stellungnehmer nach wie vor keine Gelegenheit zur Diskussion der Addenda haben. Sie gehen nur dem G-BA zu und werden erst nach Abschluss des Verfahrens publiziert. Die Methodik, auch innerhalb des Methodenpapiers 6.1, wird der Bedeutung von Addenda nicht gerecht. Es fehlen z. B. die obligate Beteiligung von Experten, die frühzeitige Publikation des Berichtes (nicht erst nach der Festlegung des G-BA) und Festlegungen zur internen Qualitätssicherung.

Bezüglich der Beurteilung der Klinischen Relevanz (Kap. 9.3.3) und der Konkretisierung der Ergebnisdarstellung von patientenberichteten Endpunkten (PRO) verweisen wir auch auf unsere "Stellungnahme zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel" vom Juli 2021 (2). Hier nehmen wir detailliert Stellung wie das Vorgehen zur Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen erfolgen soll. In der Vergangenheit hatten sich bei Responderanalysen auf Basis eines Responsekriteriums im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vermehrt methodische Probleme ergeben. Die DDG sieht in einer Konkretisierung zur Ergebnisdarstellung von PRO einen Fortschritt, stellt jedoch die empirische Grundlage für die prioritäre Festlegung der MID auf 15% der Skalenspannweite in Frage. Die DDG plädiert für eine Überarbeitung in dem Sinne, dass die Festlegung der MID auf 15% der Skalenspannweite überdacht und individuell angepasst wird.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der All- gemeinen Metho- den	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 1.3 (S.5 f)	Anmerkung: Im Abschnitt 1.3 wird die Entwicklung und die Methodik der Evidenzbasierten Medizin (EbM) und der Technologiebewertung im Gesundheitswesen (Health Technology Assessment, HTA) beschrieben. Die Beschreibung sollte explizit um grundlagenwissenschaftliche Aspekte der Wirkmechanismen der zu bewertenden Interventionen ergänzt werden, um so zusätzlich plausible Wirkungen und mögliches Nutzen- bzw. Schadenspotenzial besser zu erklären und abzuschätzen. Die Darstellung und Würdigung der grundlagenwissen-

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der All- gemeinen Metho- den	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Ände- rung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt wer- den. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	schaftlichen Aspekte trägt zudem zu einer akkurateren und gezielte- ren Hypothesenbildung und Entwicklung von Fragestellungen in Be- wertungsverfahren bei. Dies sei im folgenden Beispiel aus der Diabetologie erläutert: Ein zu bewertendes Diabetesmedikament (Medikament A) führt qua Wirkmechanismus zu keiner Hypoglykämie und wird für bestimmte Fragestellungen auch in Kombinationstherapie mit Medikament B betrachtet, das Hypoglykämien verursachen kann. Für die Betracht- ung der Hypoglykämien als Nebenwirkung ist es wichtig, hier jeweils die Wirkmechanismen von Medikament A und B zu berücksichtigen und für Medikament A a priori die Hypothese zu verwerfen, dass es Hypoglykämien als Nebenwirkungen begünstigen könnte. Wird dies nicht berücksichtigt, kommt es zu einer verzerrten Beurteilung von Medikament A bezüglich der Nebenwirkung Hypoglykämie (die ja in der Kombination durch Medikament B verursacht wird). Es würde so dann der potenzielle Schaden überbewertet und der potenzielle Nut- zen unterschätzt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzung 3. Abschnitt S. 6 nach dem Satz: ...Allerdings ist diese Freiheit mit der Verpflichtung verbunden, sol- che eigenen Festlegungen nach Möglichkeit vorab zu definieren und Bewertungen transparent zu erläutern, sodass die Begründung nachvollziehbar ist. Hierbei sind vor allem grundlagenwissen- schaftliche Aspekte der Wirkmechanismen der zu bewertenden Interventionen zusätzlich zu berücksichtigen und zu Grunde zu legen.
Abschnitt 2.1.11 (S. 35-37)	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 2.1.11 Evidenzberichte wird die Vorgehensweise zur Evidenzrecherche für eine ausgewählte Leitlinie dargestellt und die Erstellung eines Evidenzberichts skizziert. Das Vorgehen ist in Abb. 10 und im Fließtext beschrieben, wobei zwischen Abb. 10 und Fließ- text eine Diskrepanz besteht und damit die Vorgehensweise in zu- mindest einem Schritt unklar bleibt. Im Fließtext ist beschrieben, dass die Projektskizzen, die die wesentlichen Schritte der Informati- onsbeschaffung und der Evidenzdarstellung zusammenfassen zur Kenntnisnahme an die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinato- ren der betreffenden Leitlinie sowie die Ansprechperson der AWMF gesendet werden. Dies ist aus unserer Sicht essenziell, um an dieser Stelle eine Möglichkeit der Überprüfung der Vollständigkeit der Evi- denzbeschaffung und der weiteren Planung des Evidenzberichts zu steuern. Aus unserer Sicht setzt die Kenntnisnahme jedoch sinnhaft eine Regelkommunikation mit einer Rückmeldung durch die Leitlini- enkoordinatorinnen und -koordinatoren sowie die Ansprechperson

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der All- gemeinen Metho- den	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Ände- rung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt wer- den. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	der AWMF voraus. Dies sollte auch so in Abb. 10 abgebildet werden, wo dieser Schritt jedoch lediglich als "optional" gekennzeichnet ist. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn die erwähnte interne Qualitätskontrolle auch tatsächlich im Ablauf beschrieben würde. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> "Optional" im Flussdiagramm in Abb. 10 im Kasten "Rücksprache mit Leitlinienkoordinatorinnen und Leitlinienkoordinatoren" zwischen den Ablaufkästen "Informationsbeschaffung und Darstellung der Evi- denz" und "Evidenzbericht" ersatzlos streichen.
Abschnitt 5.4.4 (S. 128 f)	<u>Anmerkung:</u> Bei den Datenquellen fehlt die Erwähnung der Elektronischen Pati- entenakte (ePA), die nach ihrer Einführung erwartungsgemäß zu- nehmend einen wichtigen Datenpool ermöglicht sowie als weitere Möglichkeit die Nutzung von E-Health Records (EHRs) anderer Län- der. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechende Aufnahme der ePA in die erwähnten Datenquellen und in Tabelle 9 auf S. 128.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- 1 Gemeinsame Stellungnahme zu IQWiG Allgemeine Methoden Entwurf (Version 5.0) vom 24.01.2017. <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/stellungnahmen/gemeinsame-stellungnahme> (cited 09.09.2021)
- 2 Stellungnahme der DDG zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stimmnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel (15.07.2021)

A.1.11 – Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V.

Autorinnen und Autoren

- Brosig-Koch, Jeannette
- Herr, Annika
- Kifmann, Mathias
- Tauchmann, Harald

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Tauchmann, Harald; Prof. Dr.
Kifmann, Mathias; Prof. Dr.
Herr, Annika; Prof. Dr.
Brosig-Koch, Jeannette; Prof. Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e.V. (dggö)
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö) ist es ein Anliegen, neben der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten auch auf methodische Fragestellungen aufmerksam zu machen.

Die dggö sieht kritisch, dass im Methodenpapier zwar sehr hohe Maßstäbe für die Messung der klinischen Aspekte angelegt werden, jedoch nur unzureichend aufgezeigt wird, wie Patientenpräferenzen bei der Nutzenbewertung transparent berücksichtigt werden. Der Stand der gesundheitsökonomischen internationalen Fachdiskussion wird nur unzureichend besprochen. Dies zeigt sich insbesondere an folgenden Aspekten:

1. Unter 1.4 (insbesondere 1.4.1) wird die Bedeutung der Gesundheitsökonomie auf die Kosten-Nutzen-Bewertung reduziert. Das ist problematisch, weil die Erhebung von Patientenpräferenzen in Form von Nutzenkennzahlen, Nutzenwerten und Utilities ein wesentlicher Bestandteil der gesundheitsökonomischen Literatur ist.
2. Gerade bei der Abwägung von Nutzen und Schaden (Konzept des Nettonutzens in der evidenzbasierten Medizin) zeigt sich diese Verkürzung. Aus gesundheitsökonomischer Sicht realisiert sich der Patientennutzen nur, wenn die Abwägung evidenzbasiert auf Basis der Patientenpräferenzen erfolgt. Dies wird vordergründig im Methodenpapier gewürdigt, aber nur in unmittelbaren Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen Bewertung (in Abschnitt 4.3.3).
3. Diese verkürzte Darstellung hat zur Folge, dass eine transparente Gewichtung bzw. eine evidenzbasierte Information von Werturteilen in allen anderen Bewertungsverfahren (z.B. in der frühen Nutzenbewertung und der Potenzialbewertung) nicht stattfindet. Es ist daher problematisch, in diesen Kontexten aus ökonomischer Sicht von Patientennutzen zu sprechen.

Die dggö sieht die Gefahr, dass die Gewichtung von Nutzen und Schaden nicht den Präferenzen der Betroffenen folgt und der Entscheidungsprozess diesbezüglich intransparent gestaltet ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitte 2.2.1 und 7.14 [Verzicht auf Offenlegung von Beziehungen bei Betroffenen in den Abschnitten 2.2.1 und 7.14]	<u>Anmerkung:</u> Folgende Sätze wurden gelöscht: <i>In beiden Fällen werden potenzielle Interessenkonflikte der Betroffenen erfasst (analog zur Vorgehensweise wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben). Betroffene mit Interessenkonflikten werden jedoch nicht von der Konsultation ausgeschlossen.</i> Die dggö sieht diese Streichung kritisch. Betroffene haben die Möglichkeit, sich in die Berichtstellung einzubringen und werden bei bestehenden Interessenkonflikten nicht ausgeschlossen. Das Bestehen von Interessenkonflikten kann grundsätzlich aber zu einer verzerrten zusammenfassenden Darstellung führen. Daher sollten alle potenzielle Interessenkonflikte der Beteiligten dokumentiert und möglichst offengelegt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
Abschnitt 3.3.3 [Ergänzungen in Abschnitt 3.3.3 zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten]	<u>Anmerkung:</u> Hier werden die Schwellenwerte für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) und somit die Einteilung in Effektstärken definiert. Es wird aufgezeigt, dass als Orientierung die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq$ 0,8) dient. Es wurde vorab bereits dargelegt, dass unterschiedliche Schwellenwerte für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome zugrunde gelegt werden müssen. Die vorgeschlagenen Schwellenwerte weichen deutlich von der üblichen Einteilung ab. Da bei der Bewertung medizinischer Interventionen häufig nur geringe Effekte oder beträchtliche Effekte nachgewiesen werden, ist eine Anpassung der Schwellenwertskala zu begrüßen. Die Begründung hierfür ist jedoch nicht ausführlich genug. Die konkrete Einteilung kann somit nicht nachvollzogen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
Abschnitt 5.2.1 [Modifizierung des Abschnitts 5.2.1 zum Hintergrund der Leitliniensynopsen]	<u>Anmerkung:</u> Hier wird allgemein der Zweck von Leitlinien beschrieben. Der Text erscheint hier aber unvollständig. Es fehlen augenscheinlich Absätze oder Teilsätze, sodass eine Stellungnahme nicht abschließend möglich ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.12 – Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

Autorinnen und Autoren

- Ertl, Georg
- Sauerbruch, Tilman

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. · Postfach 2170 · 65011 Wiesbaden

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorstand

Prof. Dr. med. Georg Ertl

Geschäftsstelle Wiesbaden
[redacted] Wiesbaden

Tel.: 0611 [redacted] · Fax: 0611 [redacted]
E-Mail: [redacted]
Internet: www.dgim.de

Dependance Berlin
[redacted] Berlin
Tel.: 030 [redacted] · Fax 030 [redacted]

15. September 2021

IQWiG – Allgemeine Methoden
Entwurf für Version 6.1

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) bedankt sich für die Überlassung des Entwurfs zu der überarbeiteten Version des Methoden-Reports.

Die DGIM sieht den Wert eines solchen Methoden-Reports. Er ist die Grundlage, um Studien, medizinische Prozeduren oder wissenschaftliche Literatur strukturiert und einheitlich nach vorgegebenen Definitionen zu beurteilen. Das ist Verdienst des Institutes.

Im Folgenden erlauben wir uns – wie auch bei den vorherigen Entwürfen – einige Anmerkungen, die nicht von einer tiefen Einsicht in die statistischen Methoden geprägt sind, sondern vielmehr von einem „common sense“, der sich aus der ärztlichen Praxis und aus der Erfahrung der klinischen Forschung ergibt. Ziel dieser Kommentare ist es, beim IQWiG eine gewisse Offenheit dafür zu induzieren, dass in der angewandten Medizin aufgrund ihrer Vielschichtigkeit viele Fragestellungen und Beurteilungen nicht immer in ein methodisches Korsett gegossen werden können. Dies wird teilweise in dem vorliegenden Methoden-Report angedeutet, aber nicht tiefer ausgeführt. Wir möchten hier Anstöße für eine Diskussion geben.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. unterstützt die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.

Mi freundlichen Grüßen
Ihre

[redacted]

Prof. Dr. Georg Ertl
Generalsekretär der DGIM

[redacted]

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch
Beauftragter der DGIM

Kommentare zum IQWiG – Methoden-Report

Version 6.1

Seite 2, 2. Absatz:

Wir weisen, wie schon früher, daraufhin, dass externe Sachverständige auch aus den wissenschaftlichen Fachgesellschaften (und ggf. von diesen sogar benannt) stärker gehört werden sollten. Warum gibt es hier kein Vorschlagsrecht für wissenschaftliche Fachgesellschaften? Wie wählt das IQWiG aus den jeweiligen Themenvorschlägen aus?

Seite 4, letzter Absatz:

Bei der Erfassung des relevanten Schrifttums empfehlen wir die wissenschaftlichen Fachgesellschaften stärker einzubinden.

Seite 6, oberster Absatz:

Nach welcher Methodik nimmt das Institut eigene Festlegungen im Rahmen der EbM vor?

Seite 6, 2. Absatz:

Wir begrüßen den Hinweis, dass die Praxis der EbM auch die Integration individueller klinischer Expertise beinhaltet. Wie ordnet das Institut diese individuelle klinische Expertise bei der Beurteilung der bestverfügbaren Evidenz ein? Es wird ja auf Seite 7 im 2. Absatz ausgeführt, dass nicht immer nur Gruppenbetrachtungen vorgenommen werden können.

Seite 10, Punkt 1:

Der Kausalitätsbegriff erscheint uns hier nach wie vor fraglich. Aus statistischen Unterschieden zwischen Gruppen kann nicht zwingend eine Kausalität hergeleitet werden.

Seite 11, Punkt 4:

In welchem Umfang kann man das medizinische Handeln bzw. die medizinischen Prozeduren, Therapien etc. durch die Betrachtung/Analyse randomisierter kontrollierter Studien erfassen? Oder umgekehrt: Hat das Institut eine Vorstellung, in welchem Ausmaß die Medizin in Deutschland nicht auf RCT basiert ist? Denn diese variiert weitgehend in den Fachgebieten und Krankheitsentitäten (siehe Leitlinien der medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften).

Seite 11, vorletzter Absatz:

Hier ergibt sich wieder das Problem des Verhältnisses von Ergebnissicherheit zur Komplexität des alltäglichen Handelns im individuellen Fall. Gibt es hierfür in Deutschland gute Untersuchungen, die versuchen das wirklich festzumachen? Daraus erschlosse sich der Stellenwert der Arbeit des Institutes besser.

Seite 15, vorletzter Absatz:

Die Verwendung von QALYs wird hier relativ kritisch gesehen, später aber (siehe Seite 95) doch als mögliches Konzept diskutiert. In der internationalen medizinischen Literatur werden QALYs eigentlich durchgehend herangezogen.

Seite 17, 2. Absatz:

Hinsichtlich der Potenzialbewertung nach § 137e SGB V empfehlen wir, wie schon in früheren Kommentaren, eine Anhörung vor der Abgabe an den G-BA

Seite 23, 1. Absatz:

Wie lange sind die Rapid Reports gültig?

Seite 23, letzter Absatz:

Wie oft wird die Expertise externer Sachverständiger nicht herangezogen, wie verfährt das Institut, wenn ein externer Sachverständiger nicht zur Verfügung steht. Ist dann eine Anfrage bei wissenschaftlichen Fachgesellschaften vorgesehen?

Seite 30, Gesundheitsinformation, vorletzter Absatz:

Die DGIM und ihre Schwerpunkte haben sich hier mehrfach angeboten bei der Erstellung und Aktualisierung behilflich zu sein. Der Rückgriff auf dieses Angebot war relativ verhalten. Hier steht die DGIM weiterhin zur Verfügung. Falls hier Kommunikationsschwierigkeiten bestehen, bieten wir den direkten Kontakt mit den Unterzeichnenden an.

Seite 32, vorletzter Absatz, Themenauswahl für Arbeitspapiere:

Wie repräsentativ ist die Themenauswahl, welche Bereiche haben die Themen bisher abgedeckt?

Seite 35, letzter Absatz, Evidenzberichte:

Wenn es die Aufgabe des Instituts ist, eine Evidenzrecherche für ausgewählte Leitlinien vorzunehmen, bedarf es dann hier einer zusätzlichen externen Finanzierung? Wenn ja, warum? Das Institut wird ja eigentlich aus den Zuschlägen der GKV-Beiträge finanziert.

Seite 38, Einbeziehung von Betroffenen:

Hat das Institut einen guten Überblick, wie repräsentativ die einbezogenen Betroffenen (Patienten) für das jeweilige Krankheitsbild sind? Wie gut funktionieren die Abläufe hinsichtlich der Rückkopplung mit den Selbsthilfeorganisationen? Wird die Meinung behandelnder Ärztinnen/Ärzte bei der Auswahl gehört?

Seite 39, letzter Absatz:

Ist die Sachverständigendatenbank transparent auf der Website des Instituts einsehbar?

Seite 40, 1. Und 2. Absatz, fachliche Unabhängigkeit:

Die Forderung nach fachlicher Unabhängigkeit kann gleichzeitig zum Verlust des Zugangs zu wichtigen Informationen führen bzw. zu deren Einschätzung

Seite 41, 3. Absatz:

Was heißt, "Namen der externen Sachverständigen werden in der Regel ... veröffentlicht?" Warum nicht immer?

Seite 42, 2 Absatz:

Wie wird das Kuratorium berufen?

Seite 44, oberster Absatz:

Hier kommen wird noch einmal auf den Kausalitätsbegriff zurück. Nach den oben vorgegebenen Definitionen für Kausalität, dürften dann Nutzen und Schaden letztlich nur aus randomisierten Studien definiert werden?

Seite 46, oben:

Obwohl es eine ausführliche Literatur über die Erfassung von Lebensqualität gibt, ist es in den Augen der DGIM weiterhin unklar, wie gut mit den derzeit vorhandenen Instrumentarien die Lebensqualität wirklich erfasst wird. Gibt es hierzu gute systematische Untersuchungen des Instituts?

Seite 47, 2. Absatz: Hinsichtlich der Surrogat-Validierung/Definition empfehlen wir unbedingt eine Rücksprache mit den jeweils zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

Seite 64, 2. Absatz, Altersgruppen außerhalb der Zulassung: Dies muss ja ein häufiges Problem sein. Wird das vom Institut systematisch erfasst.

Seite 72, 1. Zeile:

Hat sich der Anteil randomisierter Studien in der Chirurgie hinsichtlich medizinischer Therapie nicht deutlich erhöht?

Seite 73, letzter Absatz:

Wir begrüßen im Prinzip auch bei der Diagnostik die Evidenzschaffung – in Analogie zur Therapie. Evidenz für diagnostische Algorithmen fehlt häufig in den wissenschaftlichen Leitlinien. Das begünstigt Überdiagnostik. Nach unserer Auffassung werden im vorliegenden Entwurf allerdings prospektiv-retrospektive Designs in ihrer Validität überschätzt, Goldstandard muss auch hier die prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie mit Outcome relevanten Endpunkten sein. Die Passagen auf Seite 76ff. sind schwer zu verstehen. Es stellt sich auch die Frage, wie geht das Institut mit neu definierten Krankheiten und den dazu entwickelten diagnostischen Tests um und wie werden Goldstandards bestimmt? Es ergibt sich zunehmend in der Medizin die Situation, dass es gar keinen einzelnen Goldstandard (z. B. histologisches Ergebnis) mehr gibt, sondern dass die Diagnose über Patterns, also diagnostische Muster in diagnostischen Algorithmen bestimmt wird.

Seite 78, vorletzter Absatz:

Der Begriff Überdiagnosen ist zwar etabliert, jedoch nicht logisch. Entweder gibt es eine Diagnose oder nicht, es kann sehr wohl Diagnosen geben, die klinisch keine Relevanz haben oder in gewisser Weise unnötig sind. Aber das sind immer noch Diagnosen oder Diagnosen, aus denen sich keine Handlungsnotwendigkeit ergibt. Mit fortschreitenden Erkenntnissen könnten aber solche Diagnosen dann doch relevant werden.

Seite 78, vorletzter Absatz:

Woher weiß der einzelne Patient oder woher weiß der Arzt, dass der einzelne Patient vorzeitig verstirbt? Auch da kann man ja nur mit Wahrscheinlichkeiten arbeiten.

Seite 85, Leitlinien:

Hier findet ja bereits der Austausch mit der AWMF statt. Inwieweit fließen hier direkte Rücksprachen mit den medizinischen Fachgesellschaften in die Beurteilungen von Leitlinien ein?

Seite 95, mittlerer Absatz:

Hier werden QALYs jetzt positiver gesehen (siehe S. 15).

Seite 99, Tabelle 8:

Primär interessieren die wissenschaftlichen Fachgesellschaften bei der Beurteilung eines medizinischen Verfahrens die Kostengesichtspunkte wenig, sondern vorwiegend die Frage nach der Evidenz des Stellenwertes der Behandlung. Gleichwohl kann man natürlich als Gesellschaft auf diese Betrachtung nicht verzichten. Gibt es Erkenntnisse im Institut, inwieweit relevante Fortschritte aufgrund von Kostengesichtspunkten in Deutschland nicht vollständig zum Tragen kommen? Wenn dies nicht der Fall ist, was wir annehmen, wäre dies eine politisch hoch relevante Botschaft.

Seite 106, letzter Absatz, Datengrundlage:

In Deutschland werden ja im Vergleich zu manchen anderen Ländern (England, Skandinavien) weniger relevante und methodisch gute epidemiologische Studien durchgeführt. Wie oft musste das Institut Sekundärdaten im Sinne dieses Absatzes heranziehen? Wie hat sich das bewährt?

Seite 117, 4.9.2:

Werden diese Berechnungen transparent dargelegt? Sind sie einsehbar?

Seite 122, Anwendbarkeit von Leitlinien (Domäne 5):

Wie überprüft das Institut diese, welche der beschriebenen Methoden wird angewandt und warum diese? Wird hier angesichts der methodischen Prüfungen z.B. durch die AWMF nicht doppelte Arbeit gemacht?

Seite 125, vorletzter Absatz, Mindestmengen:

Der DGIM ist nicht klar, wie sich hier die Beurteilung vom IQWiG vs. IQTIG gegeneinander abgrenzen oder ergänzen?

Seite 129, 4.4.5:

Wie ist der Auswahlprozess für die Beteiligung an der interdisziplinären Bearbeitung?

Seite 131, 6.3.3:

Auswahlprozess für den Beirat? Wie repräsentativ ist der Beirat?

Seite 135, Punkt 7:

Hier möchte die DGIM ihre Zusammenarbeit nochmals anbieten, siehe oben.

Seite 135, Gesundheitsinformation:

Man sollte erwähnen in welcher Form und wie stark die Gesundheitsinformation in das Portal des BMG (gesund.bund.de) einfließen.

Seite 137, 7.2.1:

Gibt es eine Auflistung der Themen, die rasch einsehbar ist?

Seite 140, Tabelle 10:

Was in dieser Tabelle abgehandelt wird, ist eigentlich gelebte Arzt/Patienten-Interaktion. Die DGIM fragt sich, inwieweit man das wirklich „runterformalisieren“ kann?

Seite 142, 7.5:

In die Endpunktdiskussion sollten unbedingt die medizinischen Fachgesellschaften stärker einbezogen werden.

Seite 150, vorletzter Absatz, Erfahrungsberichte von Patienten:

Welche Methodik hat/entwickelt das IQWiG um die Datenflut von Erfahrungsberichten in den sozialen Medien auszuwerten/zu analysieren? Sind solche Daten anonymisiert verfügbar?

Seite 151, Suche nach Interviewpartnern:

Sind die wirklich repräsentativ und wie werden sie ausgesucht?

Seite 180, 9.3.3, Klinische Relevanz:

Auf was ist dieser Begriff „Klinische Relevanz“ genau bezogen?

Seite 181, 1. Absatz:

Der Unterschied in der Mortalität ist ja von hoher klinischer Relevanz. Diese lässt sich doch mit einem p-Wert erfassen?

Seite 183, Responderkriterien von mindestens 15 % der Skalenspannweite:

Die Relevanz eines solchen Vorgehens hängt doch sehr stark vom Stadium der Erkrankung ab. Sollte man das so starr festlegen?

Seite 185, 9.3.6:

Meist kommen innerhalb klinischer Studien neben der zu prüfenden Intervention weitere, in der medizinischen Versorgung vorgesehene Interventionen vor. Das wird zwar durch die Randomisation ausgeglichen, es ist aber gut möglich, dass die unterschiedlichen Interventionen nicht komplett erfasst werden. Wird da bei der Beurteilung von randomisierten Studien auch entsprechend adjustiert?

Seite 193, 9.3.9:

Bei der Subgruppenanalyse verweisen wir auf die Stellungnahme der DGHO unter Einbeziehung weiterer Vertreter der DGIM (Fragenkatalog, Transparenz, möglichst a priori-Festlegung)

Seite 202, 9.4:

Zur Frage der qualitativen Forschung und zur Frage des subjektiven Erlebens müssten eigentlich auch Daten von behandelndem Personal miteinbezogen werden.

Seite 207, vorletzter Absatz:

Es ist zu begrüßen, dass hier der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine große Bedeutung beigemessen wird. Fraglich ist, ob diese wirklich gut gemessen werden kann und ob nicht die Erfassung von Symptomen, Folgekomplikationen, Nebenwirkungen etc. schon indirekt die Lebensqualität beschreiben?

Wiesbaden, 15. September 2021

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

A.1.13 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.

Autorinnen und Autoren

- Dötsch, Jörg



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Herrn Prof. Dr. Jürgen Windeler
Institutsleiter
Via E-Mail: methoden@iqwig.de,
Cc: s-iqwig@awmf.org

Der Präsident
Prof. Dr. med. Jörg Dötsch

Geschäftsstelle
[Redacted]
[Redacted] Berlin
Tel. +49 30 [Redacted]
Fax: +49 30 [Redacted]
[Redacted]@dgkj.de | www.dgkj.de

Hausadresse:
Universitätsklinikum Köln
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
[Redacted]
[Redacted] Köln
Tel. +49 221 [Redacted]
Fax: +49 221 [Redacted]
[Redacted]@dgkj.de

Köln, 30.09.2021

**Stellungnahme der DGKJ zum IQWiG-Entwurf zu Allgemeine Methoden -
Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zur Kommentierung des Entwurfs zu Allgemeine Methoden vom 23.08., den wir über die AWMF erhalten haben, danken wir. Die DGKJ-Kommission für Arzneimittelsicherheit im Kindesalter (KASK) hat das Kapitel 3 Nutzenbewertung medizinischer Interventionen der Unterlagen mit entsprechender Expertise gesichtet.

Grundsätzlich unterstützen wir die in Abschnitt 3 dargestellte Systematik zur Nutzenbewertung medizinischer Interventionen. Die Kriterien für eine Nutzenbewertung sind sehr stringent und nachvollziehbar dargestellt. Die besondere Problematik von Studien bei Kindern wird jedoch an keiner Stelle hervorgehoben. Das Hauptproblem besteht darin, dass für die Nutzenbewertung von Medikamenten bei Kindern die geforderten Qualitätskriterien an die Studien und Fallzahlen nicht erfüllt werden können. Unter 3.1.2 wird beispielsweise eine Metanalyse von mehreren randomisierten Studien gefordert, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden. Allerdings wird der Satz angeschlossen „alternative Methoden werden nur in begründeten Ausnahmefällen in Betracht gezogen“. Dies würde bedeuten, dass bei Kindern in der Mehrzahl der Fälle mit dem Argument eines Ausnahmefalles gearbeitet werden müsste. Auch bei der Anzahl der Studien wird immer von mehreren Studien ausgegangen, um am Ende auch konkludente Effekte nachweisen zu können. Bei der Studienqualität wird bei multizentrischen Studien von einer Patientengröße von mindestens 1000 Patienten in einem Studienarm gesprochen. Außerdem sollten die Studien an mindestens 10 Zentren durchgeführt werden. Zwar wird im Text weiter angegeben, dass diese Zahlen als Orientierung gelten und keine starren Grenzen darstellen sollen. Letztlich ist aber für die überwiegende Mehrzahl der Fragestellungen bei der Behandlung von Kindern mit einer solchen Patientenzahl nicht zu rechnen. So wird der Problematik von Studien bei Kindern in den dargelegten Qualitätsanforderungen nicht in ausreichendem Maße Rechnung getragen. Die definierten Kriterien bewerten wir daher als nur schwer erfüllbar. Wir weisen darauf hin, dass die besonderen Gegebenheiten von Kinderstudien in dem Entwurf nicht berücksichtigt sind. Dies sollte entsprechend korrigiert werden.

Bei Punkt 3.3.1 (Stellenwert des Zulassungsstatus) bewerten wir kritisch, dass weitgehend auf die Einbeziehung von Erfahrungen aus off-label-Studien verzichtet wird. Zwar können Ergebnisse in Bewertungen einfließen, generell ist dies aber nicht vorgesehen. Es sollte gesichert sein, dass bei Kindern in der Frühphase eines Arzneimittels off-label durchgeführte und wissenschaftlich belastbare Studien auch in Bewertungen einbezogen werden können, wenn diese zu späteren Zeitpunkten für Kinder zugelassen und vom IQWiG bewertet werden. Zudem sollten systematische Schadensbeobachtungen eher generell verwendet werden können.

Zusätzlich weisen wir darauf hin, dass beim Thema Mindestmengenregelungen diese bei Kindern und Jugendlichen anders zu bewerten sind als bei Erwachsenen, da viele der hochspezialisierten Leistungen in der Pädiatrie sich auf seltene Erkrankungen beziehen, z.B. Onkologie, Fehlbildungschirurgie etc. Dies sollte im Text explizit berücksichtigt werden.

Mit freundlichen Grüßen

A black rectangular box redacting the signature of Prof. Dr. Jörg Dötsch.

Prof. Dr. Jörg Dötsch

**A.1.14 – Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (gemeinsame
Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
(DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische
Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)**

Autorinnen und Autoren

- Pennig, Dietmar
- Kladny, Bernd

GESCHÄFTSSTELLE

DGOU-/ DGOOC-/ DGU-Geschäftsstelle: [REDACTED] Berlin

[REDACTED]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8

50670 Köln

Per E-Mail: methoden@iqwig.de

DGOU e. V. / DGOOC e. V. / DGU e. V.

[REDACTED]
(Eingang Bachstraße)

[REDACTED] Berlin

Tel.: +49 30 [REDACTED]

Fax: +49 30 [REDACTED]

[REDACTED]@dgou.de

www.dgou.de

Berlin, 04.10.2021

**Gemeinsame Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU),
der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und
der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)
zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 6.1**

Sehr geehrte Frau Rommel,

die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie nehmen Bezug auf die Anfrage des IQWiG zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 6.1, vom 23.08.2021.

Hierzu verweisen wir auf unsere Stellungnahme zur Version 5.0 aus dem Jahre 2017 sowie unsere Rückmeldung zur Version 6.0 vom 22.01.2020, welche wir diesem Schreiben nochmals beifügen. Die hier enthaltenen Äußerungen möchten wir hiermit nochmals bekräftigen.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]
Prof. Dr. Dietmar Pennig
Generalsekretär DGOU
Generalsekretär DGU

[REDACTED]
Prof. Dr. Bernd Kladny
Stellv. Generalsekretär DGOU
Generalsekretär DGOOC

Vorstand (gemäß §26 BGB Abs. 1)

Präsident: Prof. Dr. Dieter C. Wirtz, Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Michael J. Raschke
Generalsekretär: Prof. Dr. Dietmar Pennig, Stellvertretender Generalsekretär: Prof. Dr. Bernd Kladny

DGOU-Bankverbindung: [REDACTED], IBAN: [REDACTED], SWIFT-BIC: [REDACTED]

DGOU-Steuer-Nr. [REDACTED], Amtsgericht [REDACTED]

A.1.15 – Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autorinnen und Autoren

- Brenske, Michael

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zu den „Allgemeinen
Methoden Version 6.1“-
Im Mediapark 8 (Köln Turm)
50670 Köln

Dezernat 
Telefon +49 30 
Fax +49 30 39801 
E-Mail @dkgev.de
Datum 04.10.2021 

**Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Entwurf
„Allgemeine Methoden Version 6.1“ des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 23.08.2021**

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

mit dem Entwurf der „Allgemeinen Methoden Version 6.1“ legen Sie erneut eine umfangreiche Darstellung Ihrer Arbeitsweisen vor. Die damit geschaffene Nachvollziehbarkeit und Transparenz bei der Erstellung Ihrer unterschiedlichen Produkte begrüßen wir sehr. Dies trifft gleichermaßen auf den Umstand zu, dass die Allgemeinen Methoden damit einer regelmäßigen Überarbeitung und Weiterentwicklung unterliegen und die Möglichkeit besteht, über ein Stellungnahmeverfahren in einen inhaltlichen Austausch zu treten.

Gern möchten wir daher die Gelegenheit nutzen, Ihnen Anregungen für eine Überarbeitung des vorgelegten Entwurfes zu übermitteln. Angesichts des mittlerweile erreichten Umfangs des Methodenpapiers war es jedoch nicht möglich, sämtliche Darstellungen einer ausführlichen Prüfung unterziehen zu können. Somit ist nicht ausgeschlossen, dass sich neben den nachfolgend aufgeführten Aspekten noch weiterer Bedarf für Anmerkungen ergeben kann. Insofern ist unsere Stellungnahme als nicht abschließend zu betrachten und wir behalten uns vor, ggf. weitere Aspekte in zukünftige Diskussionsprozesse einzubringen. Im Einzelnen möchten wir an dieser Stelle auf folgende Punkte eingehen:

Ergänzungen in den Abschnitten 2.1.11 und 2.2.1 zur Evidenzrecherche für Leitlinien und dem neuen Produkt Evidenzbericht

Bei dem neuen Produkt der sog. Evidenzberichte für die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) fehlt in Abschnitt

2.1.11 (S. 35ff) die Darstellung der internen Qualitätssicherung. Auf die Qualitätssicherung wird hinsichtlich aller IQWiG-Produkte jedoch in Abschnitt 2.2.4 Bezug genommen. Dabei fällt auf, dass die Hinzuziehung externer Reviewer offenbar nur optional sein soll: „... Darüber hinaus kann im Verlauf der Produkterstellung ein externes Reviewverfahren als optionaler weiterer Schritt der Qualitätssicherung durchgeführt werden. ...“ (S. 41). Um die Vielfalt wissenschaftlicher Arbeit im Austausch mit der Forschungswelt einzubeziehen und im Falle der Evidenzberichte etwaige Nachrecherchen zu vermeiden, wäre die regelhafte Einbindung externer Fachexpertise von vornherein wünschenswert.

Nutzenbeleg/ Endpunktbezogene Bewertung

Hinsichtlich der Nutzung des Begriffs „Beleg“ in Kapitel 3.1 bedarf es aus unserer Sicht weiterhin ergänzender Erläuterungen. Im Methodenpapier werden in Bezug auf das Vorliegen eines „Belegs“ für den Nutzen regelhaft mindestens zwei randomisierte Studien gefordert (S. 54ff). Wie bereits in einer früheren Stellungnahme dargestellt, kann dies jedoch als im Widerspruch zum Sozialgesetzbuch V stehend angesehen werden. Werden nämlich die gesetzlichen Regelungen der §§ 137c, 137e und 137h SGB V im Hinblick auf die Situation der Durchführung einer Erprobung (mögliche Entscheidung zur Durchführung einer Erprobung, ohne dass bislang eine randomisierte kontrollierte Studie/ RCT existiert) durchdekliniert, so ist der hinreichende Beleg eines Nutzens auch auf Grundlage eines einzigen RCT erbringbar. Im Methodenpapier wird zwar auf S. 54ff auf einen „Ausnahmefall“ eingegangen, bei dem auch ein RCT ausreichen könnte. Allerdings stellen die durch das SGB V vorgegebenen Bedingungen keinen „Ausnahmefall“ dar.

Darüber hinaus erscheint die für den „Ausnahmefall“ als Orientierung vorgesehene Mindestzahl von 1000 Patienten je Studienarm wenig kompatibel mit den bereits genannten gesetzlichen Regelungen zu sein. Beispielweise ist für eine Erprobung im Kontext des § 137h SGB V in der Regel ein Zeitraum von zwei Jahren vorgesehen. Es erscheint wenig wahrscheinlich, in dieser kurzen Zeit regelhaft 2000 Patienten rekrutieren zu können. Die Praxis zeigt zudem, dass das IQWiG von diesen Zahlen bereits deutlich abgewichen ist. Beispielweise wird im IQWiG-Addendum im Kontext des 137h-Verfahrens zur sonografiegesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge vom August 2019 dargelegt, dass das IQWiG im Zuge der Kostenschätzung für den Fall einer Erprobung gemäß § 137e SGB V hier offenbar von einer Studie in der Größenordnung von ca. 150 einzuschließenden Patientinnen und Patienten ausgeht.¹

¹ Internet: [H19-03] Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge - 2. Addendum zum Auftrag H16-02D (iqwig.de) (2019) / <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h-projekte/h19-03-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-2-addendum-zum-auftrag-h16-02d.12208.html>

Ein weiteres diesbezügliches Beispiel, zu einer im Übrigen weit häufigeren Krankheitsentität, stellt die Kostenschätzung zu einer möglichen Erprobung des im Jahr 2019 veröffentlichten IQWiG-Addendums zur sonografiegesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus dar. Dort wurden für Studien mit mittelgroßer Fallzahl ca. 400 einzuschließende Patientinnen veranschlagt.² Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ging in von ihm bisher bereits beschlossenen Erprobungsstudien von Patientenzahlen aus, die in der Regel sehr deutlich unter 2000 (sogar unter 600) Teilnehmerinnen bzw. Teilnehmern liegen.

Ergänzungen in Abschnitt 3.1.4 bezüglich der qualitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen mithilfe des Konzepts von konkludenten Effekten

In den Ergänzungen in Abschnitt 3.1.4 (S. 53ff) bezüglich der qualitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen mithilfe des Konzepts von konkludenten Effekten wird dieses Konzept nicht näher referenziert. Weiterführende Literaturstellen zum internationalen Stand der diesbezüglichen Diskussion aus unterschiedlichen Quellen und Forschungsperspektiven wären zum Verständnis jedoch sehr hilfreich.

Abschnitt 3.8.1/ Potenzialbewertung

In § 137e Abs. 7 SGB V heißt es: „... Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss die Durchführung einer Erprobung ablehnt, weil er den Nutzen der Methode bereits als hinreichend belegt ansieht, gilt Satz 4 entsprechend.“ Zu dieser Variante eines Ergebnisses der Potenzialbewertung sind allerdings keine Ausführungen in Kapitel 3.8.1 des Methodenpapiers enthalten. Da das IQWiG maßgeblich an den Potenzialbewertungen des G-BA mitwirkt, halten wir es für geboten, Ausführungen zu diesem Sachverhalt zu ergänzen.

Ergänzung des Abschnitts 5.1 zur Evidenzrecherche für Leitlinien

In der Ergänzung des Abschnitts 5.1 zur Evidenzrecherche für Leitlinien wird im neuen Abschnitt 5.1.2 „Evidenzberichte“ auf S. 120 dargelegt, dass die Methodik zur Erstellung der Evidenzberichte in Konformität zu den allgemeinen Methoden des IQWiG erfolgen soll. Da nationale und internationale Leitlinien sämtliche Versorgungsaspekte der verschiedenen Krankheitsentitäten in der Regel nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz abbilden, stellt sich die Frage, ob die allgemeinen IQWiG-Methoden angesichts ihrer Fokussierung auf randomisierte kontrollierte Studien dem hinreichend nachkommen.

² Internet: [H19-02] Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus - 2. Addendum zum Auftrag H16-02B (iqwig.de) (2019) / <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/h-projekte/h19-02-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-2-addendum-zum-auftrag-h16-02b.12207.html>

So müsste nach internationalen Kriterien bei der Leitlinienerstellung wie z.B. den Methoden des National Institute for Health and Care Excellence/ NICE,³ des Scottish Intercollegiate Guidelines Network/ SIGN,⁴ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V./ AWMF⁵ oder des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin/ ÄZQ⁶ auch eine Vielzahl anderer (beobachtender) Studiendesigns und Evidenzklassen bis hin zur Expertenmeinung in die Betrachtung aufgenommen werden. Eine entsprechend differenzierte Darstellung des Vorgehens fehlt in dem Kapitel jedoch. Auch in anderen Kapiteln wie z.B. hinsichtlich des Einschlusses von Leitlinien bei Synopsen zielen die Kriterien in Kapitel 5.2.2 (S. 121) „in der Regel“ auf das methodisch höchste S3-Niveau ab.⁷

Dabei stellt sich etwa die Frage, ob z.B. auch in Notlagen wie beim neuartigen Krankheitsbild „Long COVID“, bei dem aus Zeitgründen noch keine umfängliche hochwertigste Evidenzlage mit hochwertigsten Reviews und methodisch hochwertigsten Leitlinien vorliegen kann, bisherige Leitlinien und deren Erstellung Berücksichtigung finden könnten. Das heißt, würden anhand des Methodenpapiers die bislang vorliegenden, als S1 deklarierten nationalen Leitlinienempfehlungen⁸ oder die Interim- bzw. Rapid-Guideline-Veröffentlichungen von einschlägigen, namhaften internationalen Institutionen^{9,10} aus der Perspektive des IQWiG überhaupt Akzeptanz finden können, obgleich Hilfestellungen für Ärztinnen und Ärzte sowie Antworten für die Versorgung vieler Betroffener faktisch sehr dringend benötigt werden?^{11,12} Würden Evidenzberichte für die Leitlinienerstellung auf niedrigerem Evidenzniveau vom IQWiG überhaupt durchgeführt werden? An diesem Beispiel wird deutlich, dass es wünschenswert wäre, einen grundsätzlich situationsangemessenen, pragmatischen Umgang mit der jeweiligen Fragestellung zu antizipieren, ohne differenzierte alternative Vorgehensweisen zu zweifellos wünschenswerten, aber nicht immer machbaren höchsten Ansprüchen von vornherein kategorisch auszuschließen. Dies wäre für den Erhalt der Hand-

³ Internet: NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (2021) / <https://www.nice.org.uk> und/ oder Foreword | Guide to the methods of technology appraisal 2013 | Guidance | NICE / <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>

⁴ Internet: SIGN 50: a guideline developer's handbook (2019) / <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/sign-50-a-guideline-developers-handbook/> und/ oder sign50_2019.pdf / https://www.sign.ac.uk/media/1050/sign50_2019.pdf

⁵ Internet: AWMF: Leitlinien (2021) / <https://www.awmf.org/leitlinien.html>

⁶ Internet: ÄZQ — Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (aezq.de) (2021) / <https://www.aezq.de/front-page>

⁷ Internet: AWMF: P&O Stufenklassifikation (2021) / <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/po-stufenklassifikation.html>

⁸ Internet: 020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf (awmf.org) (2021) / https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0271_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf

⁹ Internet: Key Points | Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions | CDC (2021) / <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>

¹⁰ Internet: Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE (2020) / <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>

¹¹ Internet: WHO/Europe | Coronavirus disease (COVID-19) outbreak - In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID (2021) / <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid-2021>

¹² Internet: The four most urgent questions about long COVID (nature.com) (2021) / <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01511-z>

lungsfähigkeit in unterschiedlichsten, auch schwierigen Evidenz- und Versorgungssituationen sinnvoll, so dass wir diesbezügliche Ergänzungen an dieser und/ oder anderer Stelle im Methodenpapier anregen möchten.

Modifizierung des Abschnitts 5.2.1 zum Hintergrund der Leitliniensynopsen/ Abschnitt 5.2.2 hinsichtlich evidenzbasierter Leitlinien

In der Version 6.1 liegt mit Abschnitt 5.2.1 (Hintergrund) auf S. 121 nun eine insgesamt kürzere nüchterne Fassung zur Relevanz von Leitlinien vor, die den Eindruck erwecken könnte, den Leitlinien weniger Bedeutung beizumessen.

So fehlen im Vergleich zur Vorgängerversion des Methodenpapiers nunmehr Schlüsselwörter z.B. in Bezug auf den normativen Charakter von Leitlinien, in Bezug auf die Funktion als Entscheidungshilfe für Leistungserbringer und Betroffene oder in Bezug auf die Bedeutung für die gesamte Versorgungskette, deren Einzelaspekte nicht mehr aufgelistet werden. Zudem wird nicht mehr „idealerweise“ davon ausgegangen, dass den Inhalten der Leitlinien hochwertige systematische Überprüfungen der Evidenz zugrunde liegen, dies wird in der neuen Version 6.1 vorausgesetzt. Im Abschnitt 5.2.1 der neuen Version wird nunmehr vor allem auf Leitliniensynopsen des IQWiG fokussiert, welche „die Empfehlungen von systematisch recherchierten, methodisch hochwertigen nationalen und internationalen Leitlinien“ zusammenfassen sollen. Lediglich den Leitliniensynopsen des IQWiG wird noch eine normative Kraft im Zusammenhang mit DMP zugeordnet, nicht aber originären Leitlinien selbst. Aus unserer Sicht bedeuten die Kürzungen den Verlust essentieller Informationen, so dass wir anregen möchten, diese rückgängig zu machen.

Bei den Literatur- und Abschnittsverweisen „[460,522,567] (siehe Abschnitte 5.2.5 und 5.2.6)“ wurde im Zuge der Kürzungen der Vorgängerversion redaktionell offenbar übersehen, diese am Anfang des 2. Absatzes in Abschnitt 5.2.1 auf S.121 der aktuellen Version ebenfalls zu entfernen. In der aktuellen Version 6.1 sind sie noch vorhanden, haben aber keinen klaren Bezug mehr.

Mindestmengenregelungen in Kapitel 5.3

Die Ausführungen in Kapitel 5.3.1 auf S. 125 zum „Hintergrund“ bedürfen an verschiedenen Stellen einer Korrektur oder geringfügigen Präzisierung. Vor dem Hintergrund des Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetzes (GVWG) sind außerdem Anpassungen erforderlich. Ein Vorschlag zur Präzisierung findet sich in folgendem Text als Änderungsmodus:

„5.3.1 Hintergrund

In der Fachwelt wird seit mehr als 40 Jahren der potenzielle Zusammenhang zwischen definierten Leistungsmengen in (vorwiegend stationären) Einrichtungen und der Qualität untersucht [496]. Seit 2003 setzte der G-BA gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 32 SGB V a.F., heute § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V für bestimmte planbare stationäre

Leistungen sogenannte verbindliche Mindestmengen für Kliniken fest: Kliniken dürfen die entsprechenden Leistungen grundsätzlich nur dann erbringen ~~und abrechnen~~, wenn die erforderliche Mindestmenge im jeweils nächsten Kalenderjahr auf Grund berechtigter mengenmäßiger Erwartungen voraussichtlich erreicht wird (Prognose). Eine berechnete mengenmäßige Erwartung liegt in der Regel vor, wenn das Krankenhaus im vorausgegangenen Kalenderjahr die maßgebliche Mindestmenge je Arzt oder Standort eines Krankenhauses oder je Arzt und Standort eines Krankenhauses erreicht hat. Im Falle einer negativen Prognose und entsprechenden Rückmeldung seitens der Kassen steht den Kliniken kein Vergütungsanspruch zu. ~~wenn die zuständigen Krankenhausträger gegenüber den Landesverbänden der Krankenkassen überzeugend darlegen, dass sie aufgrund der im Vorjahr erreichten Leistungsmenge die Mindestmenge im nächsten Jahr mindestens erfüllen werden.~~ Diese Mindestmengenregelungen sind für die nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser verbindlich und legen fest, in welchem Fall ein Krankenhausstandort die Leistungen erbringen darf, zu denen Mindestmengen festgelegt [270] sind. Es ~~gelten allerdings einige Ausnahmeregelungen~~ gibt allerdings bestimmte Konstellationen, in denen die Mindestmenge nicht zwingend erfüllt sein muss. So bleiben zum Beispiel Notfälle grundsätzlich von der Mindestmengenregelung unberührt. Oder die für die Krankenhausplanung zuständigen Landesbehörden können im Einvernehmen mit den Landesverbänden der Krankenkassen und den Ersatzkassen die Nichtanwendung des Leistungserbringungsverbots und Vergütungsausschluss entscheiden. Ausnahmeregelungen für solche Leistungen bestimmen, bei denen die Anwendung der Mindestmengenregelungsofern die Sicherstellung einer flächendeckenden Versorgung der Bevölkerung ~~gefährdet sein~~ könnte. Für das Festlegen einer neuen bzw. das Überprüfen einer bestehenden Mindestmenge kann der G-BA das IQWiG mit der wissenschaftlichen Bewertung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität zu einem spezifischen medizinischen Verfahren beauftragen (§ 136b Abs. 13 Satz 21 SGB V und 8. Kapitel, 2. Abschnitt, § 16 Abs. 3, Abs. 4 Satz 1 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA [272]).“

Auch zum Kapitel 5.3.2 „Informationsgrundlage und Bewertung“ auf S. 125 f. möchten wir Ergänzungen anregen. Die im G-BA stets geführten Beratungen zur Erkennbarkeit von „Schwellenwerten“ beim Volume-Outcome-Zusammenhang eines Leistungsbereiches sowie die politische und rechtliche Brisanz der Thematik Mindestmengen machen ergänzende Ausführungen in diesem Kapitel erforderlich. Ein erster Vorschlag zur Ergänzung findet sich in folgendem Text als Änderungsmodus:

„5.3.2 Informationsgrundlage und Bewertung

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses erfolgt auf Grundlage geeigneter Beobachtungsstudien oder kontrollierter Interventionsstudien. Es werden Ergebnisse zu unterschiedlichen Zielgrößen betrachtet. Diese können sich auf die Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen beziehen. Allgemeine

Methoden Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 126 - Da die Qualität des Behandlungsergebnisses einer medizinischen Intervention von zahlreichen individuellen Risikofaktoren der Patientinnen und Patienten sowie von der Qualität der Maßnahme selbst beeinflusst werden kann, werden nur Beobachtungsstudien eingeschlossen, in denen eine Kontrolle von relevanten Störgrößen (Risikoadjustierung) erfolgte. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Beobachtungsstudien wird auf Basis von Qualitätskriterien, die speziell für Studien zur Bewertung von Mengen-Ergebnis-Beziehungen entwickelt wurden, beurteilt [52,375,376,750]. Hierbei werden verschiedene Sachverhalte geprüft (verwendete Datenquellen, Angemessenheit der statistischen Modelle, geeignete Risikoadjustierung sowie Vollständigkeit der Berichterstattung). Basierend auf dieser qualitativen Beurteilung wird eine Qualitätseinstufung der Beobachtungsstudien in Studien mit hoher und niedriger Aussagekraft vorgenommen. Zudem wird dargelegt, wie sich eine für die Versorgung verbindlich vorgegebene Leistungsmenge pro Klinik, pro Ärztin oder Arzt oder pro Kombination Klinik und Ärztin oder Arzt auf die Qualität des Behandlungsergebnisses ausgewirkt hat. Sofern kontrollierte Interventionsstudien eingeschlossen werden, wird als prüfende Intervention die Vorgabe einer Mindestfallzahl betrachtet. Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen kontrollierten Interventionsstudien wird entsprechend den Ausführungen in Kapitel 9 bewertet (siehe Abschnitt 9.1.4). Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht vergleichend beschrieben. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus geeignete metaanalytische Verfahren eingesetzt (siehe Abschnitt 9.3.7)

Der Bereich Mindestmengen ist von großer politischer Bedeutung und hat direkte Auswirkungen sowohl auf die Krankenhäuser als auch auf die Patienten. Nicht zuletzt wegen der Grundrechtsrelevanz ist dieses Qualitätssicherungsinstrument häufig Gegenstand von gerichtlichen Verfahren. Mit Blick auf die aktuelle Rechtsprechung (BSG, Urteil vom 17. November 2015 – B 1 KR 15/15 R, SozR 4-2500 § 137 Nr. 6, Rn. 32) hat sich gezeigt, dass für die Festlegung einer Mindestmenge entweder das Vorliegen eines eindeutigen Schwellenwertes oder das Vorliegen einer lineareren Volume-Outcome-Beziehung (sofern sich über den gesamten Verlauf oder einen Ausschnitt derselben ein nicht bloß unwesentlich ansteigender Behandlungserfolg bei steigender Menge ergibt) von Bedeutung ist. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass der Begriff „Schwellenwert“ unterschiedlich definiert wird und sowohl in der Wissenschaft als auch in den Beratungen des G-BA unterschiedlich verstanden wird.

„Im Kontext der Volume-Outcome-Beziehung sind zwei Interpretationen für das Wort Schwellenwert denkbar:

1. Unter dem Schwellenwert kann man eine Fallzahl verstehen, ab der das Sterberisiko für ein Outcome sich nicht mehr relevant und/oder signifikant verringert (Ulm 1991). Diese Fallzahl entspricht formal einem Strukturbruch in der Volume-Outcome-Beziehung.

2. Alternativ kann man unter einem Schwellenwert eine Fallzahl verstehen, ab der das Sterberisiko eine gewisse Schwelle unterschreitet (Bender 1999). Diese Schwelle entspricht einem maximalen tolerierbaren Risiko. Diese Schwelle kann dabei entweder auf Ebene der Wahrscheinlichkeiten festgelegt werden (Bender 1999) oder auf der logistischen Ebene der Prädiktoren (Budtz Jørgensen et al. 2001).“ (Zitat aus einem IQWiG-Bericht)

Auf keinen Fall darf jedoch der Begriff Schwellenwert mit den aus methodischen Gründen willkürlich festgelegten Kategoriengrenzwerten in kategorialen Volumen-Outcome-Studien verwechselt werden.

Das IQWiG wird in seinen Berichten diese Begrifflichkeiten eindeutig definieren.“

Ergänzung der Reporting Guideline PRISMA-S in Kapitel 8

Die Ergänzung der Reporting Guideline PRISMA-S (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses literature search extension checklist)¹³ in Kapitel 8.1.1 G) auf S. 158 ist sehr zu begrüßen, da es den internationalen Standards für systematische Literaturrecherchen entspricht und zur Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Vorgehens beiträgt.

Bezug zur Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV)

Die Methodenbewertungsverfahrensverordnung sieht in § 4 insbesondere auch die Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes durch den G-BA vor. Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin sind demzufolge grundsätzlich sämtliche Evidenzstufen in die Ermittlung des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse einzubeziehen und auszuwerten. In § 4 heißt es außerdem: „... Auf die Einbeziehung von Unterlagen und Nachweisen niedrigerer Evidenzstufen kann verzichtet werden, wenn die Bewertungsentscheidung bereits auf Grund hinreichend aussagekräftiger Unterlagen und Nachweise einer höheren Evidenzstufe getroffen werden kann.“ Zusammenfassend bedeutet dies, die bestverfügbare Evidenz – also nicht nur höchste Evidenzstufen mit Blick auf RCT – abzubilden. Da das IQWiG-Methodenpapier bislang jedoch auf RCT fokussiert, möchten wir anregen, diese Vorgaben aus der o. g. Verordnung auch zu berücksichtigen. Andernfalls erscheint es denkbar, dass dem G-BA in manchen Fällen Berichte übermittelt werden, die für den G-BA dann möglicherweise nicht ausreichend für eine verordnungskonforme Entscheidung sind. Er müsste dann gegebenenfalls selbst noch entsprechende Recherchen durchführen, was vor dem Hintergrund der engen Fristen des Verfahrens kontraproduktiv wäre.

Bekanntermaßen haben wir auch schon zu Vorgänger-Versionen der „Allgemeinen Methoden“ Stellungnahmen abgegeben. Deren Inhalte haben – soweit sie nicht schon be-

¹³ Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021; 10(1): 39. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

rücksichtigt wurden – prinzipiell auch weiterhin Bestand und wurden, zur Vermeidung von Redundanzen, hier insofern nicht sämtlich wiederholt. Wir hoffen, dass wir Ihnen wertvolle Hinweise für die Überarbeitung des Entwurfes geben konnten.

Diese Stellungnahme ist als institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren. Im Falle einer mündlichen Anhörung gehen wir davon aus, eine Vertretung der DKG zu entsenden.

Mit freundlichen Grüßen

In Vertretung



Dr. Michael Brenske

Geschäftsführer Dezernat 

A.1.16 – Ecker + Ecker GmbH

Autorinnen und Autoren

- Ecker, Thomas

Ecker + Ecker GmbH, Stellungnahme zu den Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 vom 23.08.2021

Vorgelegt von: Dr. Thomas Ecker am 01.10.2021

Einleitung

Ecker + Ecker GmbH unterstützt pharmazeutische Unternehmen regelmäßig im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Aufbauend auf den damit verbundenen Erfahrungen möchten wir heute zu dem vom IQWiG vorgelegten Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 vom 23.08.2021 wie folgt Stellung nehmen.

Hintergrund

Die „Allgemeinen Methoden“ haben die Aufgabe, die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen des IQWiG zu erläutern (Allgemeine Methoden, S ii). Die Aufgaben des Instituts werden hier ebenso dargelegt wie die wissenschaftlichen Werkzeuge, die für die Bearbeitung der Institutsprodukte verwendet werden.

Die Arbeit des IQWiG gliedert sich in Produkte. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erstellt das IQWiG im Auftrag des G-BA primär das Produkt der Dossierbewertung (Allgemeine Methoden, S. 23). Zwei Formen der Dossierbewertung sind zu unterscheiden (siehe Tabelle 1):

- umfassende Bewertung (Bewertungsaspekt 1 – 6)
- Bewertung von Anzahl der Patienten und Kosten der Therapie (Bewertungsaspekt 4 – 5), sog. Bewertung als Orphan drug.

Tabelle 1: Bewertungsaspekte unterschiedlicher Nutzenbewertungen durch das IQWiG

	Bewertungsaspekt	Beauftragung bei umfassender Bewertung	Beauftragung bei Bewertung als Orphan drug	In Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 beschrieben
1.	Zugelassene Anwendungsgebiete	X		nein
2.	Medizinischer Nutzen	X		nein
3.	Medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	X		ja
4.	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	X	X	nein
5.	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	X	X	nein
6.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	X		nein

Problemstellung

Der spezifische Prozess der Dossierbewertung ist in Abschnitt 2.1.3 der Allgemeinen Methoden beschrieben. Methodische Fragen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, also der frühen Nutzenbewertung, sind in Abschnitt 3.3 der Allgemeinen Methoden beschrieben. Inhaltlich werden in diesem Abschnitt 3.3 im wesentlichen Fragen zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens beschrieben, also Bewertungsaspekt 3 (siehe Tabelle 1).

Aussagen zur Methodik der anderen in Tabelle 1 genannten Bewertungsaspekte fehlen in Abschnitt 3.3. Sie finden sich auch nicht in einem anderen Abschnitt der Allgemeinen Methoden.

Trotz fehlender methodischer Vorgaben macht das IQWiG in seinem Produkt „Dossierbewertung“ Aussagen auch zu den anderen Bewertungsaspekten.

Dieses, bislang abstrakt geschilderte Problem soll im Folgenden beispielhaft an den letzten drei jeweils am 01.09.2021 veröffentlichten Dossierbewertungen des IQWiG illustriert werden:

Beispiele zu Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete)

Tabelle 2: Beispiele zu Bewertungsaspekt 1 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab ^a	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK(Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.	Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben. Operationalisiert in zwei Fragestellungen: 1. Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) 2. Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von ≥ 1 % und < 50 % (PD-L1-Expression)	Keine Bewertung, aber Erläuterung für Operationalisierung in zwei Fragestellungen: Die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC im für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab unterteilen sich durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend ihrem Tumor Proportion Score (TPS) in 2 Fragestellungen.
Cenobamat ^b	Ontozry® wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 anti-epileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	Cenobamat wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	keine
Enzalutamid ^c	Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie • Anwendungsgebiet A: Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC im	Enzalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.	Keine Bewertung, aber Erläuterung zur zVT: • pU weicht von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. • pU sieht für beide Patientenpopulationen jeweils nicht nur die ADT, sondern auch

	Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel. Anwendungsgebiet B: Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast im Vergleich zur ZVT Androgen-deprivationstherapie (ADT) bzw. maximale Androgenblockade (MAB).		die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der zVT umfasst. - Zusätzlich: Erweiterung der zVT durch den pU um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. - Diese <u>Erweiterungen</u> der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind <u>nicht sachgerecht</u>.
^a Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ^b Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ^c Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete			

Im ersten der dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen (Atezolizumab) zum Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete) stimmen die Angaben zum Anwendungsgebiet zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG überein, das IQWiG nimmt allerdings darüber hinaus eine Operationalisierung in zwei Fragestellungen vor. Neben der Erläuterung, dass sich die Operationalisierung in zwei Fragestellungen durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, gibt es keine weiteren Erklärungen für dieses Vorgehen. Darüber hinaus wird auch in diesem Beispiel keine Bewertung durch das IQWiG vorgenommen.

Im zweiten der hier dargestellten Beispiele (Cenobamat) macht das IQWiG in der Zusammenfassung der Dossierbewertung (s. 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete) Angaben zum Anwendungsgebiet entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmens. Eine Bewertung nimmt das IQWiG jedoch nicht vor.

Im letzten der drei dargestellten Beispiele (Enzalutamid) unterteilt der pharmazeutische Unternehmer das Anwendungsgebiet in zwei Populationen, das IQWiG nimmt diese Aufteilung nicht vor. Das IQWiG erläutert dazu zum einen, dass der pharmazeutische Unternehmer von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht sowie zum anderen, dass

die vorgenommenen Erweiterungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „nicht sachgerecht“ sind. Neben diesen Erläuterungen, gibt es keine weiteren Erklärungen für dieses Vorgehen, darüber hinaus wird auch in diesem Beispiel keine Bewertung durch das IQWiG vorgenommen.

Methodische Grundlagen für das Vorgehen im Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete) werden vom IQWiG nicht gegeben. Die hier getroffenen Erläuterungen würden aber eine Feststellung und Bewertung erfordern. Der methodische Maßstab hierfür ist in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert.

Beispiele zu Bewertungsaspekt 2 (Medizinischer Nutzen)

Tabelle 3: Beispiele zu Bewertungsaspekt 2 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab ^a	keine	keine	keine
Cenobamat ^b	Keine	keine	keine
Enzalutamid ^c	keine	keine	keine
^a Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-69 ^b Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-78 ^c Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-77			

In keinem hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen macht das IQWiG zum Bewertungsaspekt 2 (Medizinischer Nutzen) inhaltliche Angaben oder gibt eine Bewertung ab, obwohl geforderte Angaben zum Aspekt „Medizinischer Nutzen“ von den pharmazeutischen Unternehmen nicht gemacht werden. Methodische Grundlagen für das Vorgehen des IQWiG werden in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht gegeben.

Beispiele zu Bewertungsaspekt 4 (Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen)

Tabelle 4: Beispiele zu Bewertungsaspekt 4 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab ^a	4.462 bis 4.650	keine	Unter Berücksichtigung einer differenzierten Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 <u>unterschätzt</u>, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden. Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet über das Vorliegen eines TPS ≥ 50 %. Dementsprechend <u>schätzt</u> der pU <u>ausschließlich die Anzahl</u> der Patientinnen und Patienten <u>für Fragestellung 1</u>.
Cenobamat ^b	49.583 bis 122.105	keine	Insgesamt ist <u>tendenziell von einer Unterschätzung</u> der Zielpopulation <u>auszugehen</u>, da • sich die Herleitung der Zielpopulation auf das Jahr 2019 bezieht und nach Darstellung des pU eine Zunahme der Prävalenz der fokalen Epilepsie bis zum Jahr 2021 zu erwarten ist und • auch ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Formen der Epilepsie angenommen werden kann.
Enzalutamid ^c	2.590 bis 3.640	keine	Der pU entnimmt die Anzahl dem Beschluss des G-BA zu Apalutamid im gleichen Anwendungsgebiet [33]. Der G-BA geht davon aus, dass es sich dabei um <u>eine Unterschätzung handelt</u> [34]. Dies wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [26] wie folgt begründet: • In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen. • Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt,

			die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.
^a Quelle: IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ^b Quelle: IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ^c Quelle: IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen			

In jeder der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen gibt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 4 (Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen) eine Bewertung ab. Begründungen werden dazu IQWiG vom gegeben, methodische Grundlagen des IQWiG, wieso Angaben des Herstellers „unterschätzt“, „plausibel“ sein sollen oder „tendenziell von einer Unterschätzung“ auszugehen ist, bleiben aber unklar. Die hier zitierten Bewertungen erfordern einen methodischen Maßstab, der in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert ist.

Beispiele zu Bewertungsaspekt 5 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

Tabelle 5: Beispiele zu Bewertungsaspekt 5 – (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kostenangabe IQWiG (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bewertung IQWiG
Atezolizumab ^a	100.941,58 €	keine	Arzneimittelkosten „ <u>sind plausibel</u> “ Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe „ <u>nachvollziehbar</u> “
Cenobamat ^b	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie: Brivaracetam: 1.226,05 € Eslicarbazepin: 2.453,65 € bis 3.680,48 € Gabapentin: 248,18 € bis 988,13 € Lacosamid: 1.920,03 € bis 3.156,60 € Lamotrigin: 80,25 € bis 305,54 € Levetiracetam: 198,25 € bis 594,75 € Oxcarbazepin 314,81 € bis 1.029,30 € Perampanel: 1.228,34 € Pregabalin: 323,17 € 725,69 € Topiramat: 491,80 € 896,08 € Valproinsäure: 164,14 € bis 301,58 € Zonisamid: 1.617,02 € bis 2.695,04 €	keine	Angaben des pU sind „ <u>plausibel</u> “ bzw. aufgrund geringfügiger Abweichungen im Centbereich in der Größenordnung plausibel. Insbesondere bei Valproinsäure kann eine <u>Berücksichtigung ansetzbarer zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zu höheren Jahrestherapiekosten führen</u> . Allerdings sind den Fachinformationen von Eslicarbazepin [22] und Valproinsäure [29,30] notwendige zusätzliche GKV-Leistungen für verschiedene Laborwerte und bei Valproinsäure außerdem für klinische Untersuchungen hinsichtlich einer Früherkennung einer Leberschädigung zu entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt.
Enzalutamid ^c	Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 9.090,52 € bis 10.632,95 €	Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 9.090,52 € bis 10.005,15 €* 9.090,52 € bis 10.005,15 €*	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten die Angaben des pU zu den oberen Grenzen der Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten auch die Kosten für den Wirkstoff Bicalutamid.

	Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 47.175,07 € bis 48.680,91 €	Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 47.175,07 € bis 48 053,11 €* * eigene Berechnung auf Basis der Angabe des pU unter Ausschluss der von ihm für den Wirkstoff Bicalutamid angegebenen Kosten (627,80 €)	Davon abweichend werden in der vorliegenden Bewertung die Angaben des pU unter Ausschluss dieses Wirkstoffs dargestellt und bewertet, da er für eine MAB eingesetzt wird, die nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Arzneimittelkosten sind im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr (in der Größenordnung) "plausibel". Im 1. Jahr kann die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix höher liegen als vom pU angegeben. Wird zusätzlich zur medikamentösen ADT auch eine Orchiektomie berücksichtigt, so können im 1. Jahr höhere Kosten anfallen, woraufhin nach diesem Eingriff die Kosten einer medikamentösen ADT nicht zu veranschlagen wären. Für Docetaxel und Abirateronacetat fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Kosten gemäß Hilfstaxe sind "plausibel".
^a Quelle: IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ^b Quelle: IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung und 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ^c Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 3.3.5); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung			

In zwei der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen (Atezolizumab, Cenobamat) gibt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 5 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) eine Bewertung ab, macht aber keine eigenen Angaben.

Ausschließlich im dritten der hier dargestellten Beispiele (Enzalutamid) macht das IQWiG neben der Bewertung ebenfalls eigene Angaben mit korrigierten Jahrestherapiekosten. Unklar bleibt jedoch, warum eigene Berechnungen durchgeführt wurden.

Methodische Grundlagen des IQWiG, warum Angaben des Herstellers als „plausibel“ oder „nachvollziehbar“, eingestuft werden und ob diese Aussagen beispielsweise als gleichwertig zu betrachten sind, bleiben ebenfalls unklar. Die hier zitierten Bewertungen erfordern einen methodischen Maßstab, der in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert ist.

Beispiele zu Bewertungsaspekt 6 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)

Tabelle 6: Beispiele zu Bewertungsaspekt 6 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab ^a	Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden. Weitere Angaben zu: • Dosierung • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit • Inkompatibilitäten • Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung • Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	„Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 76).	keine
Cenobamat ^b	Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ontozry®. Weitere Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels: • Der EPAR von Cenobamat (Ontozry®) enthält keinen Anhang IV • Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der	Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 33).	keine

	Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. • Einreichung eines aktualisierten RMP • Maßnahmen zur Risikominimierung für potentielle Risiken Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cenobamat bekannt.		
Enzalutamid ^c	Da es sich im vorliegenden Indikationsgebiet von Enzalutamid um eine Zulassungserweiterung handelt, liegt bereits ein etabliertes Sicherheitsprofil vor. Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enzalutamid (Xtandi™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.	Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 56).	keine
^a Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ^b Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ^c Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung			

In keiner der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen nimmt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 6 (qualitätsgesicherte Anwendung) eine Bewertung vor. In allen drei Dossierbewertungen werden jeweils ausschließlich die Angaben aus dem Dossier des Herstellers „ohne Anpassung“ (vgl. IQWiG-Verfahren A21-69 (S.76); IQWiG-Verfahren A21-78 (S.33); IQWiG-Verfahren A21-77 (S.56)) dargestellt. Methodische Grundlagen für das Vorgehen des IQWiG werden in den Allgemeinen Methoden ebenfalls nicht gegeben.

Ergebnis

Der IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung zu bis zu sechs Bewertungsaspekten Stellung. Methodische Grundlagen der Dossierbewertung werden aber nur für den dritten Bewertungsaspekt (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) in den Allgemeinen Methoden erläutert. Methodische Grundlagen für die anderen fünf Bewertungsaspekte werden in den Allgemeinen Methoden in ihrem vorliegenden Entwurf nicht gegeben, obwohl das IQWiG auch zu allen anderen Bewertungsaspekten Aussagen trifft und zumindest teilweise auch Bewertungen vornimmt.

Konsequenz der nicht transparenten methodischen Grundlage ist es, dass

- wertende Aussagen des IQWiG nicht oder nur unvollständig nachvollziehbar sind und
- eine methodische Konsistenz über unterschiedliche Dossierbewertungen nur schwer gewährleistet werden kann.

Die in den Allgemeinen Methoden dargestellten wissenschaftlichen Grundlagen des IQWiG bleiben somit unvollständig.

Empfehlung

Vor dem Hintergrund der anhand dieser Stellungnahme beschriebenen Defizite wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG insoweit seine Allgemeinen Methoden ergänzt, damit die im Rahmen der Dossierbewertung vorgenommenen Bewertungen in allen Bewertungsaspekten nachvollziehbar werden.

Referenzliste

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021. [Zugriff 28.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-1.pdf.
2. Roche Pharma AG (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Atezolizumab (Tecentriq®); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4844/2021_05_17_Modul1_Atezolizumab.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1193; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie). [Zugriff am 28.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf.
4. Angelini Pharma Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Arvelle Netherlands B.V. (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Cenobamat (Ontozry®); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4764/2021_05_27_Modul1_Cenobamat.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1188; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Cenobamat (Epilepsie). Zugriff [28.09.2021]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf.
6. Astellas Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Xtandi™); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4770/2021_05_27_Modul1_Enzalutamid.pdf.
7. Astellas Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Xtandi™); Modul 3A [Zugriff 28.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4772/2021_05_27_Modul3A_Enzalutamid.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1194; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Prostatakarzinom); Zugriff [28.09.2021]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf.

A.1.17 – Geschäftsstelle der Patientenbeauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten

Autorinnen und Autoren

- Berhorn, Theresa
- Penning-Poggenbeck, Doreen
- Sbrzesny, Rainer

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Penning-Poggenbeck, Doreen
Sbrzesny, Rainer
Berhorn, Theresa, Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Geschäftsstelle der Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten ☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Betroffenenbeteiligung

Grundsätzlich sollte überlegt werden, wie zukünftig die Einbindung von Betroffenen und Patientinnen und Patienten ausgeweitet werden kann.

Dies betrifft die Themenfindung (bspw. für Gesundheitsinformationen), die Erstellung von Institutsprodukten (bspw. bei der Definition patientenrelevanter Endpunkte (vgl. z.B. Abschnitt 3.1) als auch die Stellungnahmeverfahren zu Institutsprodukten.

Langfristig sollte überlegt werden, wie der Bekanntheitsgrad und die Reichweite des IQWiG bei Bürgerinnen und Bürgern, Betroffenen und Patientinnen und Patienten vergrößert werden können.

Tabelle 2 in Abschnitt 2.2.1 zeigt, dass die Möglichkeiten zur Betroffenenbeteiligung gegeben sind. Nichtsdestotrotz lassen die Institutsprodukte häufig erkennen, dass diese Möglichkeiten nicht hinreichend ausgeschöpft werden.

Die Beteiligung von Patientinnen und Patienten (ggf. vertreten durch ihre Eltern oder sonstige Angehörige) sowie potenziellen Teilnehmerinnen und Teilnehmer an Präventionsmaßnahmen zur Festlegung von Zielkriterien ist im Berichtsplan häufig intransparent dargestellt; im Vorbericht stellt sich regelmäßig heraus, dass keine Beteiligung der genannten Personengruppen erfolgt war (z.B. mangels Verfügbarkeit oder Resonanz).

Als Beispiel sei hier der Vorbericht zur Nutzenbewertung der SRS bei Vestibularisschwannomen, N20-03, Stand 21.6.2021, S. 19, genannt:

„Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.“

Demgegenüber wird im Methodenpapier in Abschnitt 2.2.1 erläutert:

„Zur Findung Betroffener wird regelhaft die Patientenvertretung im G-BA gebeten, selbst oder über ihre Mitgliedsorganisationen Betroffene zu einem Thema zu benennen. Ergänzend können vom Institut auch über nationale oder lokale Selbsthilfeorganisationen oder -gruppen, über Krankenhäuser oder Arztpraxen, externe Sachverständige oder über sonstige Wege Betroffene gesucht oder angefragt werden.“ (vgl. S. 38, Absatz 3)

Es sollte daher diskutiert und konkretisiert werden, welche weiteren Wege und Adressaten etabliert werden können, um Betroffene stärker in die Erstellung von IQWiG-Produkten einzubinden.

Die Einbindung Betroffener sollte außerdem nicht aus Zeitgründen unterlassen werden, vgl. hierzu Abschnitt 2.2.1, S. 38, Absatz 6 *„In welcher Form Betroffene in die Arbeit des Instituts eingebunden werden können, hängt vor allem davon ab, wie viel Zeit für die Auftragsbearbeitung zur Verfügung steht und ob das Auftragsthema vertraulich ist.“*. Hier müssen alternative Lösungen gefunden werden.

Da sich die abschließende Bewertung des Großteils der Institutsprodukte am patientenrelevanten Nutzen und der verbundenen Definition, z.B. auch durch unerwünschte Wirkungen, (vgl. Abschnitt 3.1.3, S. 50) orientiert, erscheint die Einbindung Betroffener obligat. Daher ist hier unbedingt eine Verstärkung der Betroffenenbeteiligung anzustreben und jene auch zu verschriftlichen.

Wenn eine Beteiligung oder Konsultation Betroffener nicht zustande kommt, sollte in den Institutsprodukten die Anzahl der angefragten Organisationen, Institutionen oder Gruppen

mit entsprechender Zuordnung (z.B. „Patientenvertretung im G-BA“, „überregionale Selbsthilfegruppe“, etc.) mit Darlegung des Grundes für das Nichtzustandekommen transparent dargestellt werden. Diese Regelung sollte nach unserem Dafürhalten in die Allgemeinen Methoden aufgenommen werden.

Nicht zuletzt, weil es über die in § 35b Absatz 1 Satz 4 SGB V formulierten Dimensionen des patientenrelevanten Nutzens (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität) hinaus Aspekte und Dimensionen gibt, die sich vor allem aus der Erfahrung Betroffener ergeben und unter Umständen einer Hierarchisierung bedürfen, vgl. hierzu Abschnitt 3.1.1, S. 45 und S. 46, kann eine Auftragsbearbeitung mit unzureichender Betroffenenbeteiligung dazu führen, dass die Ergebnisse von Institutsprodukten weniger realitäts- und alltagsnah ausfallen als potenziell möglich.

HTA-Berichte

In Abschnitt 6.4, vgl.

„Unter anderem die folgenden Maßnahmen stellen eine hohe Qualität der HTA-Berichte sicher:

- inhaltliche Strukturierung der HTA-Berichte durch das Institut durch die Bereitstellung von Templates für das HTA-Berichtsprotokoll sowie den vorläufigen HTA-Bericht,*
- Konformitätsprüfung des HTA-Berichtsprotokolls, des vorläufigen HTA-Berichts und des HTA-Berichts durch das Institut,*
- Erstellung des HTA-Berichts entsprechend der Methodik des Instituts,*
- Durchführung der systematischen Recherchen für die HTA-Berichte im Institut,*
- Durchführung eines Stimmungsabgleichsverfahrens,*
- Einordnung der Ergebnisse des HTA-Berichts in einem vom Institut erstellten Herausgeberkommentar“*

ist die Erstellung der allgemein verständlichen Version des HTA-Berichts, des „HTA kompakt“ (vgl. Abschnitt 2.1.10, S. 34), ergänzend zu nennen. Im Weiteren sollte außerdem konkretisiert werden, auf welchem Wege das HTA kompakt publiziert und verbreitet wird. Dies ist insofern relevant, als dass das Ergebnis auf eine von Bürgerinnen und Bürgern stammende Problem- bzw. Fragestellung, von der angenommen wird, dass sie viele Bürgerinnen und Bürger bzw. Betroffene betrifft (vgl. Abschnitt 6.3.1, S. 131), auch möglichst viele Bürgerinnen und Bürger erreichen sollte.

Abschnitt 6.5.1

Betroffene und Patientinnen und Patienten sollen u.a. bei der Identifizierung und Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte für die Erstellung von HTA-Berichten einbezogen werden. Leider ist in den HTA-Berichten, analog zu anderen Institutsprodukten, nicht transparent dargestellt, in welchem Ausmaß Betroffene bzw. Patientinnen und Patienten beteiligt wurden (z.B. Anzahl der Beteiligten, Anzahl von Fragen/ Fragebogenitems, Dauer von Interviews...)

Hinzukommend sollte auch in diesem Abschnitt dargestellt werden, an welche Zielgruppe und auf welchem Wege die Veröffentlichung stattfindet. Ziel sollte sein, die thematisch betroffenen Patientinnen und Patientin (neben der Fachöffentlichkeit und den thematisch zuständigen Akteuren im Gesundheitswesen) soweit als möglich konkret zu adressieren.

Gesundheitsinformationen

Zu Abschnitt 7.1, Ziele der Gesundheitsinformationen

Es sollte überdacht werden, die Förderung der kritischen Nutzung digitaler Gesundheitsanwendungen in den Zielkatalog aufzunehmen, da die Bedeutung der digital health literacy zunimmt.

Außerdem sollte erwogen werden, verstärkt auch Gesundheitsinformationen, die sich auf digitale Anwendungen beziehen, zu erstellen.

Zu Abschnitt 7.2.1, Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag

„Zur Erstellung des Themenkatalogs wird primär der 2-jährlich aktualisierte Versorgungsreport des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) [278] herangezogen. Der Report beinhaltet auf Basis der Daten von etwa 24 Millionen Allgemeine-Ortskrankenkasse(AOK)-Versicherten Angaben zu Prävalenzen und Hospitalisierungsraten für die 1500 häufigsten Erkrankungsgruppen (3-stellige International-Statistical-Classification-of-Diseases-and-Related-Health-Problems[ICD]-10-Gruppen).“

Sofern noch nicht geschehen, sollte mittels Versorgungsdatenanalyse auch anderer Krankenkassen geprüft werden, ob sich Diskrepanzen zu den Versicherten der AOKen ergeben und ob ergänzende Wege der Themenidentifikation bestehen (z.B. die 1500 häufigsten Erkrankungsgruppen aller gesetzlichen Krankenversicherungen).

Ferner sollte Bürgerinnen und Bürgern sowie Patientinnen und Patienten, analog zum ThemenCheck Medizin, die Möglichkeit eingeräumt werden, Themen für Gesundheitsinformationen vorzuschlagen. Ein epidemiologischer Ansatz allein trifft an dieser Stelle nicht zwingend das Informationsbedürfnis der Bürgerinnen und Bürger. Denkbar wären ein entsprechendes Formular, Eingabefeld oder auch Umfragen auf der Webseite des IQWiG.

Eine mögliche Beteiligung bei der Themenfindung und Erstellung von Gesundheitsinformationen auch außerhalb von Selbsthilfegruppen und der Patientenvertretung im G-BA, (vgl. Abschnitt 7.9.1 *„Die Orientierung an der Sichtweise und an den Informationsbedürfnissen der Bürgerinnen und Bürger zählt zu den Anforderungen an evidenzbasierte Gesundheitsinformationen und ist ein zentraler Bestandteil bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen. Dabei kommen verschiedene Maßnahmen zum Einsatz. Im Rahmen der Themenpriorisierung und -fokussierung werden etwa Themenvorschläge der Nutzerinnen und Nutzer und Erfahrungen im Rahmen von Konsultationen mit Selbsthilfegruppen berücksichtigt. Betroffene werden durch Anfragen an die Patientenvertretung im G-BA und durch Kontakt zu Selbsthilfegruppen identifiziert.“*) wäre wünschenswert und sollte möglichst in den Allgemeinen Methoden aufgenommen werden.

Zu Abschnitt 7.2.2, Identifizierung der Informationsbedürfnisse/ Aufbereitung von Krankheitserfahrungen (vgl. auch Abschnitt 7.9, Anpassung an die Zielgruppe und 7.16.2 „Erfahrungsberichte“)

Die Befragung von Selbsthilfeorganisationen zum Informationsbedarf von Betroffenen und zu den Herausforderungen bei der Bewältigung der Erkrankung sollte den Regelfall darstellen. Sie sind außerdem als Quelle bei den Entwürfen zu Patientenwegen (vgl. Abschnitt 7.2.3) zu berücksichtigen. Selbsthilfeorganisationen sollten als weiterführendes Informationsangebot Teil der Gesundheitsinformation sein, zumal sie den Gesundheitskompetenzziele „Förderung der Unterstützung der Patientinnen und Patienten

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
zum Beispiel durch Angehörige sowie Freundinnen und Freunde“, „Vermittlung von Informationen zur praktischen und emotionalen Bewältigung des Alltags“, „emotionale Unterstützung der Betroffenen“ und „Hilfe bei der Orientierung im Gesundheitssystem“ dienen. Die direkte Befragung von Betroffenen (z.B. in Form von Interviews) sollte insbesondere dann realisiert werden, wenn andere Quellen nicht ausreichend sind oder auf der Webseite www.krankheitserfahrungen.de bzw. des „Datenbankprojekts für Individuelle Patient*innen-Erfahrungen Deutschland (DIPEX Germany)“, die für Erfahrungsberichte zum Entwurf von Patientenwegen herangezogen wird, keine entsprechenden Informationen zu finden sind. Auch Ärztinnen und Ärzte, Psychologinnen und Psychologen, Pflegepersonal und Heilmittelerbringer können wertvolle Erfahrungen und Hinweise liefern und sollten bei der Informationsbeschaffung berücksichtigt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
z. B. Abschnitt 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.18 – GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Autorinnen und Autoren

- Hennig, Michael

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Hennig, Michael, PD Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	<u>Anmerkung:</u> Wie bereits im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 vorgeschlagen, stellt das IQWiG eine neue Methodik zur Quantifizierung der Effektausmaße bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen mit standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) vor. Grundsätzlich begrüßen wir den Versuch des IQWiG, Kriterien für das Ausmaß des Zusatznutzens auch für stetige oder quasistetige Zielgrößen abzuleiten. Das IQWiG orientiert sich an dem Verfahren für binäre Daten nach Skipka et al.[Skipka 2016(7)] und an der Einteilung von Cohen's d und leitet Schwellenwerte für das Effektmaß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) ab. Wie bereits in der GSK-Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 angemerkt, sind die vorgeschlagenen Schwellenwerte und ihre Herleitung weiterhin nicht nachvollziehbar bzw. weiterhin nicht wissenschaftlich begründet. Die etablierten Schwellenwerte von Cohen (0,2 / 0,5 / 0,8) werden zwar aufgegriffen, es bleibt aber weiterhin unklar, - wie es zu den in Tabelle 6 dargestellten Schwellenwerten kommt - wie die Differenzierung der in Tabelle 6 dargestellten Schwellenwerte nach schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Symptomen konkret zustande kommt - warum es einer Aufteilung in die beiden o.g. Zielgrößenkategorien überhaupt bedarf

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	- auf welcher methodischen Grundlage bzw. auf welchem statistischen Modell, die Schwellenwerte für die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls anzuwenden ist – nachdem der Ansatz von Cohen auf dem Punktschätzer beruht <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten sollten nachvollziehbar und wissenschaftlich begründet werden und den international anerkannten Standards und Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen. Zudem sollte bei der Herleitung berücksichtigt werden, dass Schwellenwerte nach Cohen's d für den Punktschätzer gelten und nicht für Konfidenzintervalle entwickelt wurden.
Abschnitt 3.1.4 „Endpunktbezogene Bewertung“, S. 52-56 Abschnitt 9.3.7 „Metananalysen“, S. 188-190	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt im Abschnitt 3.4.1 das neue Konzept der konkludenten Effekte ein. Dieses sollte für die qualitative Zusammenfassung von Studienergebnissen angewandt werden, wenn eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist. Dieses Konzept soll in heterogenen Datensituationen dem bisherigen Konzept von gleichgerichteten Effekten entsprechen. Das neu eingeführte Konzept steht dem Konzept der gleichgerichteten Effekte gegenüber, welches international etabliert und bewährt ist, Es stellt sich daher die Frage, warum etablierte Operationalisierungen zu Aussagesicherheiten in der Tabelle 3, die sich primär nach homogenen und heterogenen Effekten ausrichten, durch eine neue und wenig verständliche Konzeption ersetzt werden sollen. Unabhängig davon erfolgt für die o.g. Ausnahmesituationen, wo homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind, keine weitere Erläuterung. Die Verweise auf die Publikationen von Bender et al. 2018 sowie Schulz et al. 2021 liefern hierzu auch keine hinreichenden Beschreibungen. Damit bleibt insg. unklar, wann nach Auffassung des IQWiG gemeinsame Effektschätzungen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das international etablierte und bewährte Konzept gleichgerichteter Effekte sollte weiterhin bestehen bleiben. Dies gilt ebenso für die Unterteilung der Operationalisierung nach

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	homogenen und heterogenen Effekten in der maßgeblichen Tabelle 3. Potenzielle Ausnahmefälle, wenn gemeinsame Effektschätzungen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien und homogenen Ergebnissen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise gelten, können als Ergänzung im Rahmen der bestehenden Konzepte genannt werden. Zudem sollte deutlich beschrieben werden, wann in solchen Fällen gemeinsame Effektschätzungen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte
Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien
(Volltexte) bei.*

A.1.19 – Janssen-Cilag GmbH

Autorinnen und Autoren

- Mehnert, Angelika
- Olbrich, Kerstin

Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

IQWiG Allgemeine Methoden – Entwurf der Version 6.1

IQWiG Methodenpapier 6.1

Kommentare zu den Änderungen bezüglich

Abschnitt 3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Ergänzung zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten

Folgende Passage wurde in Version 6.1 ergänzt (S. 69-69):

„D) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs

Um auch für das Effektmaß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt. Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq 0,8$) sowie die Erweiterung von Rosenthal [589], der das Ergebnis SMD $\geq 1,3$ als einen sehr großen Effekt bezeichnet. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sich zur Sicherstellung eines relevanten Effekts die Irrelevanzschwelle SMD = 0,2 etabliert hat (siehe Abschnitt 9.3.3). Ausgehend von SMD = 0,2 als Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome, lassen sich in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß Tabelle 5 auch Schwellenwerte für die SMD gemäß Tabelle 6 definieren. Im Gegensatz zu den Schwellenwerten für das relative Risiko ist bei der SMD zu beachten, dass das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss und der Nulleffekt hier nicht durch die Zahl 1 sondern durch die Zahl 0 gegeben ist. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls muss also größer als der jeweilige Schwellenwert sein, um die entsprechende Ausmaßkategorie zu erreichen.

Tabelle 6: Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung für die SMD

		Zielgrößenkategorie	
		schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	erheblich	0,5	nicht besetzt
	beträchtlich	0,3	0,4
	gering	0,2	0,2
a. Voraussetzung ist – wie für alle patientenberichteten Endpunkte – die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments.			

Kommentar:

Zur Quantifizierung eines Zusatznutzens bei stetigen Variablen wurde vom IQWiG ein neuer Abschnitt in die Version 6.1 des Methodenpapiers eingefügt.

Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH ist der Versuch einer Quantifizierung der Ausmaßbestimmung stetiger Variablen auf Basis einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) anzuerkennen, jedoch sind die Schwellenwerte für die Quantifizierung eines Zusatznutzens bei stetigen Variablen nicht begründet. So wird der Schwellenwert für nicht schwerwiegende Symptome für kleine Effekte (0,2) analog zur unteren Grenze des Cohen's d für binäre Variablen herangezogen, für die restlichen Schwellenwerte wird gar keine Referenz angegeben. Insgesamt ist festzustellen, dass keiner der Schwellenwerte *im Kontext stetiger Variablen* empirisch ermittelt wurde. Damit bleibt die Festsetzung der Schwellenwerte nicht nachvollziehbar, zumal da, anders als von Cohen vorgeschlagen (1), für diese Werte – wie schon bei binären Variablen - nicht der Punktschätzer eingesetzt werden soll, sondern vom IQWiG das untere Konfidenzintervall herangezogen wird.

Für die Ableitung von Grenzen zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei/durch stetige Variablen sollten geeignete nachvollziehbare, wissenschaftlich belegte Ansätze verwendet werden.

IQWiG Methodenpapier 6.1 Kommentare zu den Änderungen bezüglich Abschnitt 3.1.4 zur qualitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen

Folgende Passage wurde in Version 6.1 aus dem Kontext der Situation heterogener Daten herausgelöst und ergänzt (S. 52-54):

Abschnitt 3.1.4 Endpunktbezogene Bewertung

„B) Ableitung der Beleglage und Aussagesicherheit

Bei der Ableitung der Beleglage für einen Endpunkt sind die Anzahl der vorhandenen Studien, deren qualitative Ergebnissicherheiten sowie die in den Studien gefundenen Effekte von zentraler Bedeutung. Liegen mindestens 2 Studien vor, wird zunächst untersucht, ob sich im Rahmen einer Metaanalyse (siehe Abschnitt 9.3.7) sinnvoll eine gemeinsame Effektschätzung bilden lässt. In diesem Fall muss die gemeinsame Effektschätzung statistisch signifikant sein, um gemäß der vorhandenen Ergebnissicherheit einen Beleg, einen Hinweis oder einen Anhaltspunkt abzuleiten.

Es gibt Situationen, in denen eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist. Zum einen können die Studienergebnisse zu heterogen sein (siehe Abschnitt

9.3.7). Zum anderen können auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind [49,634]. In solchen Situationen werden die Ergebnisse qualitativ zusammengefasst oder (insbesondere im Fall heterogener Ergebnisse bei mehr als 4 Studien) das Prädiktionsintervall herangezogen. Sofern die qualitative Zusammenfassung oder die Lage des Prädiktionsintervalls eine Aussage im Sinne der Fragestellung zulassen, liegen konkludente Effekte vor. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist. Hierbei wird noch zwischen mäßig konkludenten und deutlich konkludenten Effekten unterschieden (siehe unten). Lässt die vorliegende Datensituation keine Aussage im Sinne der Fragestellung zu, sind die Effekte nicht konkludent.

Folgende Situationen führen zu konkludente (sic!) Effekten.

- Falls das Prädiktionsintervall zur Darstellung der Heterogenität in einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten (siehe Abschnitt 9.3.7) dargestellt wird und den Nulleffekt nicht überdeckt, liegen konkludente Effekte vor.
- Falls keine Darstellung des Prädiktionsintervalls erfolgt oder dieses den Nulleffekt überdeckt, liegen konkludente Effekte zudem in der folgenden Situation vor. Die Effektschätzer von 2 oder mehr Studien zeigen in eine Richtung und für diese Studien gelten alle folgenden Bedingungen:
 - o Das Gesamtgewicht dieser Studien ist 80 % oder größer.
 - o Mindestens 2 dieser Studien zeigen statistisch signifikante Ergebnisse.
 - o Mindestens 50 % des Gewichts dieser Studien basieren auf statistisch signifikanten Ergebnissen.

Die Gewichte der Studien kommen hierbei in der Regel aus einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten (siehe Abschnitt 9.3.7).

Wann konkludente Effekte mäßig oder deutlich konkludent sind, wird – wenn möglich – anhand der Lage des Prädiktionsintervalls entschieden. Da das Prädiktionsintervall in der Regel jedoch nur dargestellt wird, falls mindestens 4 Studien vorliegen (siehe Abschnitt 9.3.7), hängt die Einstufung in mäßig konkludente und deutlich konkludente Effekte von der Anzahl der Studien ab.

- 2 Studien: konkludente Effekte sind immer deutlich konkludent.
- 3 Studien:
 - o Alle 3 Studien weisen statistisch signifikante Ergebnisse auf: Die konkludenten Effekte sind deutlich konkludent.
 - o Nicht alle 3 Studien weisen statistisch signifikante Ergebnisse auf: Die konkludenten Effekte sind mäßig konkludent.
- 4 oder mehr Studien:

- o *Alle Studien weisen statistisch signifikante Ergebnisse derselben Effektrichtung auf: Die konkludenten Effekte sind deutlich konkludent.*
- o *Das Prädiktionsintervall überdeckt nicht den Nulleffekt: Die konkludenten Effekte sind deutlich konkludent.*
- o *Das Prädiktionsintervall überdeckt den Nulleffekt: Die konkludenten Effekte sind mäßig konkludent.*

Im Fall von heterogenen Situationen entsprechen mäßig und deutlich konkludente Effekte mäßig bzw. deutlich gleichgerichteten Effekten. Bei homogenen Situationen ist die Verwendung des Konzepts der Gleichgerichtetheit nicht sinnvoll, sodass hier der Begriff der konkludenten Effekte verwendet werden muss, um zu beschreiben, dass eine Datensituation vorliegt, in der ohne quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse eine Schlussfolgerung im Sinne der Fragestellung möglich ist.“

Kommentar:

Zur qualitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen wurden vom IQWiG in den Entwurf der Version 6.1 des Methodenpapiers Ergänzungen in Abschnitt 3.1.4 unter Verwendung des Konzepts von „konkludenten Effekten“ eingefügt. Übergeordnet führt das IQWiG eine Differenzierung gemeinsamer Effektschätzungen in „sinnvoll“ und „nicht sinnvoll“ möglich ein. Hierzu nimmt die Janssen-Cilag GmbH zu den folgenden Punkten Stellung:

1. „Sinnvolle“ Effektschätzung

Statistische und inhaltliche Homo- bzw. Heterogenität sind neuralgische Punkte jeder Metaanalyse – insbesondere bei Vorliegen weniger Studien, die es gemeinsam zu bewerten gilt – der Standardsituation bei Zulassung.

In Tabelle 3 stellt das IQWiG dem Begriff „konkludenter Effekte“ die Klassifikation in „sinnvolle“ und „nicht sinnvolle“ gemeinsame Effektschätzung voraus. Das IQWiG stellt fest, dass es Situationen gibt, „in denen eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll sei. Zum einen können die Studienergebnisse zu heterogen sein (siehe Abschnitt 9.3.7). Zum anderen können auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind“. Das ist zwar inhaltlich kaum angreifbar, aber mit diesen Beispielen ist nicht definiert, wann eine Effektschätzung „sinnvoll“ möglich ist und wann nicht.

Erstrebenswert wäre hingegen eine wissenschaftlich konsentierter wertneutrale Kategorisierung, nach der entschieden werden kann, ob eine gemeinsame Effektschätzung im Rahmen einer Nutzenbewertung betrachtet werden sollte. „Sinnvoll“ ist dagegen inhärent ein wertender Begriff, bei dem die Entscheidung, wann eine gemeinsame Effektschätzung angebracht ist und wann nicht, subjektiv bleibt und im Auge des jeweiligen Betrachters liegt. Auch die Ausführungen im

Entwurf zum Methodenpapier 6.1 bringen hier keine Klarheit. Daher ist die in Tabelle 3 vorgenommene Klassifizierung als Leitfaden für eine objektiv nachvollziehbare Datenaufbereitung und -bewertung im Rahmen einer AMNOG-Dossiererstellung nicht hilfreich.

2. Begriff „konkludent“

Die Unterscheidung zwischen „sinnvoller“ und „nicht sinnvoller“ gemeinsamer Effektschätzung ersetzt die bisherige, objektiv nachvollziehbare, Unterscheidung zwischen homogenen und heterogenen Datensituationen und schließt in letztere Kategorie nun auch homogene, gleichgerichtete Datensituationen ein, die analog zu heterogenen Datensituationen bewertet werden sollen. Entsprechend wurde gegenüber Methoden 6.0 Tabelle 3 der Begriff „gleichgerichteter Effekte“ durch „konkludente Effekte“ ersetzt, der somit auch auf Situationen homogener, gleichgerichteter Effekte angewendet wird. Es bleibt aber unklar, was – insbesondere im Falle von 2 (homogenen, gleichgerichteten, aber „nicht sinnvoll“ metaanalysierbaren) Studien – unter „Konkludenz“ eines Effekts zu verstehen ist (vgl. S. 53: „konkludente Effekte sind immer deutlich konkludent“) bzw. wann ein Effekt trotz Gleichgerichtetheit, insbesondere im Falle zweier Studien, *nicht* als „konkludent“ zu betrachten wäre.

Auch aus der Literatur ergeben sich keine weiteren Hinweise hierzu. Der Begriff „konkludent“ wird als ein aus üblicherweise in der Rechtswissenschaft verwendeter und in Bezug auf statistische Methoden fachfremder Begriff erstmalig im Entwurf des Methodenpapiers 6.1 genutzt. Eine orientierende Recherche unsererseits hat zu diesem Begriff keine Ergebnisse im Zusammenhang statistischer Methoden erbracht, vorbehaltlich der bedauerlicherweise zum Zeitpunkt der Stellungnahme noch nicht verfügbaren, im Kontext der konkludenten Effekte genannten Quelle von Schulz et al. (siehe Punkt 3. Referenzierung).

Zusammenfassend ist somit zum einen die Einteilung in Datensituationen in „sinnvolle“ und „nicht sinnvolle“ gemeinsame Effektschätzung anhand der Ausführungen im Entwurf 6.1 nicht objektiv nachvollziehbar und erscheint als subjektive Wertung. Eine objektive, wissenschaftlich konsentrierte nachvollziehbare Klassifizierung wäre wünschenswert. Zum anderen bleibt unklar, wie im Falle „nicht „sinnvoll“ durchführbarer Metaanalysen - insbesondere, wenn es sich um gleichgerichtete, homogene Datensituationen handelt - eine Nicht-Konkludenz bei gleichgerichteten Effekten begründet würde, insbesondere im Fall von 2 Studien.

3. Referenzierung

Die zitierte Referenz [634] (Schulz A, Felsch M, Hirsch K et al. Performing meta-analyses with very few studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). Meta-Analysis; Methods and Protocols. Berlin: Springer; 2021) zum möglicherweise beitragenden Verständnis des im Entwurf zum Methodenpapier dargelegten Abschnittes 3.1.4 konnte nicht gefunden werden. Wir bedauern das und können ohne verständliche Definition des Begriffs „konkludent“ keine wissenschaftlich fundierte Aussage zum vorgestellten Konzept machen.

Es konnte lediglich ein Sammelband mit gleichem Titel und Herausgeber gefunden werden, in dem auch ein gleichlautendes Kapitel „Performing meta-analyses with very few studies“ enthalten ist, allerdings – abgesehen vom Erstautor - nicht von den im Entwurf des Methodenpapiers 6.1 genannten Autoren (2).

**IQWiG Methodenpapier 6.1
Kommentare zu den Änderungen bezüglich
Abschnitt 9.3.7 Metaanalysen**

Folgende Änderung erfolgte in Version 6.1 (S. 188, 189 und 190):

Im Abschnitt A) letzter Absatz wurde das Wort „gleichgerichtet“ gegen „konkludent“ ausgetauscht. Im Abschnitt B) erster und dritter Absatz wurde das Wort „gleichgerichtet“ gegen „konkludent“ ausgetauscht.

Kommentar:

Der Begriff „konkludent“ wird ohne nähere Erklärung in diesem Abschnitt gegen den etablierten Begriff „gleichgerichtet“ ausgetauscht. Es erfolgt lediglich ein Verweis auf den Abschnitt 3.1.4, der jedoch, wie im vorigen Abschnitt beschrieben, einer Klärung bedarf, um den Abschnitt 9.3.7 entsprechend einzuordnen.

**IQWiG Methodenpapier 6.1
Kleine editorische Anmerkung zu
Abschnitt 2 Produkte des Instituts**

Folgende Änderung erfolgte in Version 6.1 (S. 16):

Im letzten Satz des einleitenden Absatzes wird nun auf Abschnitt 2.1.11 verwiesen: „Im darauf folgenden Abschnitt werden weitere, produktunabhängige Aspekte beschrieben (Abschnitt 2.1.11).“

Anmerkung: Abschnitt 2.1.11 bezieht sich auf ein bestimmtes Institutsprodukt, nämlich die neu hinzugekommenen Evidenzberichte, und somit nicht um produktunabhängige Aspekte. Es ist anzunehmen, dass hier – wie in den vorausgehenden Versionen des Methodenpapiers – ein Verweis auf Abschnitt 2.2 Generelle Aspekte bei der Produkterstellung intendiert war.

Referenzen

1. Cohen, J. (1988), *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ, Lawrence Earlbaum Associates. Kapitel 2.2: The Effect Size Index: d.
2. Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Analysis; Methods and Protocols*. Berlin: Springer; 2021, Inhaltsverzeichnis.
URL: <https://link.springer.com/content/pdf/bfm%3A978-1-0716-1566-9%2F1.pdf>, letzter Zugriff 1.10.2021

A.1.20 – Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung

Autorinnen und Autoren

- Beck, Jörg
- Brodt, Romy
- Hussein, Jameel

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Beck, Jörg MHA
Dr. Brodt, Romy MHM
Dr. Jameel Hussein, Rugzan MPH
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV), Universitätsstraße 73, 50931 Köln
☐ als Privatperson(en)

**Stellungnahme der KZBV zum
Entwurf der Allgemeinen Methoden
des IQWiG
Version 6.1, Stand: 23.08.2021**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seine methodischen Grundlagen weiterentwickelt und den Entwurf der Version 6.1 seiner Allgemeinen Methoden am 23. August 2021 öffentlich zur Stellungnahme gestellt. Die Überarbeitung wird aus Sicht der KZBV als sinnvoll erachtet und begrüßt. Die KZBV nimmt gern zu dem Entwurf Stellung und übermittelt die nachstehenden Anmerkungen, die u.a. auch rein redaktionelle Inkonsistenzen adressieren.

Anmerkungen der KZBV

Abschnitt 1.3.3, (S. 7):

1. „Standardelement der evidenzbasierten Medizin“
2. „zum Beispiel abwartendes Beobachten, Watchful Waiting“
3. „Zu betonen ist allerdings, dass der Verzicht auf eine Therapie nicht gleichbedeutend mit „nichts tun“ ist (zum Beispiel abwartendes Beobachten, Watchful Waiting [383]).“

Zu 1. Bitte die bereits eingeführten Abkürzungen zur EbM sowie zum G-BA konsequent verwenden.

Zu 2. Die Übersetzung ist nicht korrekt, besser "Beobachtendes Abwarten".

"Beobachtendes Abwarten" wird z.B. vom G-BA¹ und Springer Medizin² verwendet.

Zu 3. Die angegebene Quelle Nr. 383 ist eine IQWiG-Patienteninformation³. Dies ist kein wissenschaftlicher Beleg. Bitte eine passende Quelle angeben.

➤ **Die KZBV regt an, die Übersetzung und die Quellenangaben zu überprüfen.**

Abschnitt 2.1.1, (S. 19 - 21):

1. „Dabei werden regelhaft externe Sachverständige beteiligt (siehe Abschnitt 2.2.2). Bei Bedarf wird auch der Wissenschaftliche Beirat des Instituts einbezogen“
2. „Eine Anhörung des Berichtsplans erfolgt“
3. „Die Anhörung erfolgt mittels **schriftlicher Stellungnahmen**“

Zu 1. Es ist unklar, ob und in wie weit die Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats auch als „Sachverständige“ eingebunden werden.

¹ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3682/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_BAnz.pdf

² <https://www.springermedizin.de/prostatakarzinom/prostatakarzinom/beobachtendes-abwarten-ist-nicht-sonderlich-beliebt/18291240>

³ <https://www.gesundheitsinformation.de/oertlich-begrenzter-prostatakrebs.html>

Zu 2. „Anhörung“ fett formatieren, da die Hauptschritte der Berichtserstellung (laut Abbildung 1) fett formatiert sind.

Zu 3. Dieser Begriff „schriftlicher Stellungnahmen“ findet sich nicht in der Abbildung 1.

Vorschlag: schriftliche Stellungnahme zur Anhörung in der Abbildung aufnehmen.

Unklar ist, warum schriftliche Stellungnahme im Text fett formatiert ist. Bitte auch an anderen Stellen wie z.B. S. 21 prüfen.

- **Die KZBV regt an, die Einbindung des Wissenschaftlichen Beirats ausführlicher zu beschreiben, sowie Inkonsistenzen hinsichtlich der Hauptschritte (was gehört in die grafische Darstellung und was in den Text sowie deren Formatierung) zu bereinigen.**

Abschnitt 2.1.3, (S. 23-24):

1. „Dabei werden regelhaft die medizinische Expertise über externe Sachverständige sowie die Patientenperspektive über Betroffene bzw. Patientenorganisationen einbezogen.“
2. „Das Institut berücksichtigt bei seiner Bewertung die Rückmeldungen der externen Sachverständigen.“

Zu 1. Ein Verweis zum entsprechenden Abschnitt zur Abbildung der Patientenperspektive wäre hilfreich für den Leser.

Zu 2. Unpräzise Formulierung. Alternativvorschlag: „Die Rückmeldungen der externen Sachverständigen fließen in die Dossierbewertung ein.“

- **Die KZBV regt an, die o.g. Aspekte zu berücksichtigen.**

Abschnitt 2.1.4, Abb. 4 (S. 26):

„(ggf. nach Durchführung von Versorgungsstudien durch den pU)“

Unklare Abkürzung.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Abkürzung zu erläutern bzw. ins Abkürzungsverzeichnis aufnehmen.**

Abschnitt 2.1.5, Abb. 5 (S. 27):

„Optional kann zur Unterstützung der Bewertung eine **eigene Recherche** des Instituts durchgeführt werden.“

Die Hauptschritte der Potenzialbewertung sind nicht klar formatiert: warum ist die eigene Recherche im Text fett markiert und in der Abbildung nicht? Was soll betont werden?

- **Die KZBV regt an, die o.g. Inkonsistenz zu bereinigen.**

Abschnitt 2.1.11, (S. 35):

2.1.11 Evidenzberichte

Der Ablauf der Erstellung eines **Evidenzberichtes** ist in Abbildung 10 schematisch dargestellt.

Evidenzberichte werden im Rahmen eines BMG-Auftrags zur Evidenzrecherche für eine ausgewählte Leitlinie erstellt und dienen Leitliniengruppen als Evidenzgrundlage für die Entwicklung von Handlungsempfehlungen.

Hierzu formulieren die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie mit Beratung durch die AWMF spezifische Fragestellungen, zu denen das IQWiG jeweils einen Evidenzbericht erarbeitet. Der interne Qualitätssicherungsprozess ist in diesem Flussdiagramm nicht dargestellt.

Im ersten Teil dieses Abschnitts könnte der Vollständigkeit halber die Aufgabe der AWMF laut §139 b SGB V Abs. 6 „Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften kann dem Bundesministerium für Gesundheit für Beauftragungen des Instituts mit Recherchen nach § 139a Absatz 3 Nummer 3 Themen zur Entwicklung oder Weiterentwicklung von Leitlinien vorschlagen.“ nochmals mit aufgeführt und ggf. zusätzlich in die Abbildung 10 integriert werden.

Des Weiteren könnte im Zusammenhang mit der Formulierung der Fragestellung neben den Patientenvertreterinnen und –vertretern auch die Leitliniengruppe (Fachexpertinnen und –experten) mit erwähnt werden, welche i.d.R. an diesem Prozess ebenfalls beteiligt ist.

- Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu ergänzen.

Abschnitt 2.2.1, (S. 38):

"2.2.1 Einbindung von Betroffenen in die Erstellung von IQWiG-Produkten

[...]Zur Einbindung von Betroffenen existieren 2 verschiedene Wege: Zum Ersten kann ein persönliches Konsultationsgespräch geführt werden, bei dem Betroffene und Institutsmitarbeiterinnen sowie -mitarbeiter in kleinem Kreis über eine Erkrankung sprechen. Zum Zweiten können die Sichtweise und die Erfahrungen von Betroffenen schriftlich erfragt werden. ~~In beiden Fällen werden potenzielle Interessenkonflikte der Betroffenen erfasst (analog zur Vorgehensweise wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben). Betroffene mit Interessenkonflikten werden jedoch nicht von der Konsultation ausgeschlossen.-[...]"~~

Abschnitt 7.14, (S. 148):

"7.14 Offenlegung von Beziehungen

Das Institut fordert von seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eine sehr weitgehende Offenlegung von Beziehungen.

~~Sofern Betroffene und externe Gutachterinnen oder Gutachter in die Erstellung von Gesundheitsinformationen einbezogen sind, gilt die generelle Handhabung wie für alle anderen Produkte des Instituts (siehe Abschnitt 2.2)."~~

In diesen Abschnitten erfolgte durch Streichung der entsprechenden Textpassagen (obenstehend durchgestrichener Text) ein Verzicht auf die Offenlegung von Beziehungen von Betroffenen. Die Streichung des Personenkreises der Betroffenen wird allerdings nicht erläutert oder begründet. Es stellt sich zudem die Frage, wie beim Vorliegen von Interessenkonflikten bei Betroffenen mit deren Rückmeldungen in den weiterführenden

Prozessschritten umgegangen wird, um zu gewährleisten, dass keine interessenseitige Einflussnahme auf die Produkte des IQWiG stattfindet.

- **Die KZBV regt an, die Hintergründe der Streichung darzustellen.**

Abschnitt 2.2.1, (S. 39):

Tabelle 2: Institutsprodukte und Formen der möglichen Einbindung Betroffener

Institutsprodukt	Form der Einbindung Betroffener
...	...
Evidenzbericht	Einbindung durch die jeweiligen Leitlinienkoordinatorinnen und –koordinatoren

Die Formulierung „Einbindung durch die jeweiligen Leitlinienkoordinatorinnen und –koordinatoren“ ist u.E. nach etwas unverständlich. Laut Kapitel 2.1.11 erfolgt die Formulierung der Fragestellungen als Basis für den Evidenzbericht in Abstimmung mit den Patientenvertreterinnen und –vertretern. Diese könnten in der Tabelle mit aufgeführt werden, bspw. im Sinne einer Formulierung wie „Einbindung von Patientenvertreterinnen und -vertretern (in das Leitlinienprojekt) durch die Leitlinienkoordinatorinnen und -koordinatoren“.

- **Die KZBV regt an, die Formulierung zu modifizieren.**

Abschnitt 2.2.4, (S. 41):

„Alle Produkte einschließlich aller produktspezifischen Veröffentlichungen vor Auftragsabschluss unterliegen einem umfangreichen mehrstufigen internen Qualitätssicherungsverfahren“

Die interne Qualitätssicherung wird an mehreren Stellen in den Allgemeinen Methoden erwähnt und es gibt eine Veröffentlichung vom IQWiG zur internen Qualitätssicherung aus dem Jahr 2017⁴. Die Frage ist, ob Veränderungen/Entwicklungen bei der internen Qualitätssicherung seit 2017 stattgefunden haben. Es wäre sinnvoll, diese in die Allgemeinen Methoden zu integrieren bzw. auf das Dokument oder ggf. auf aktuellere Informationen hinzuweisen. Letztendlich dient die interne Qualitätssicherung als Sicherung/Prüfung der Umsetzung der Methoden des Institutes.

- **Die KZBV regt an, Informationen/Veränderungen zur internen Qualitätssicherung, ggf. Hinweise anzugeben.**

Abschnitt 2.2.2, (S. 39):

„Für die zu vergebenden Projekte wird anhand einer Kriterienliste die oder der jeweils am besten geeignete Bewerberin oder Bewerber des entsprechenden Fachgebiets aus der Sachverständigendatenbank ausgewählt und beauftragt. Weitere Angaben zum Auswahlverfahren sind auf der Website des Instituts veröffentlicht.“

⁴ FOKUS: QUALITÄTSSICHERUNG https://www.iqwig.de/printprodukte/2017_iqwig_auf_den_punkt_gebracht.pdf

Wir bitten um Ergänzung, nach welchen Kriterien die Wahl der Sachverständigen erfolgt, ggf. Verweise auf entsprechende Abschnitte bzw. Weblinks ergänzen.

- **Die KZBV regt an, die Auswahl der Sachverständigen konkreter zu beschreiben.**

Abschnitt 3.1.4, (S. 54):

1. „gemäß den ICH-Richtlinien“
2. „Aus lediglich 1 Studie kann im Ausnahmefall für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische (Teil-)Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß den ICH-Richtlinien vorliegt“

Zu 1. Bitte Abkürzung an der ersten Stelle erläutern.

Zu 2. Dieser Fall ist in der Tab. 3 auf S. 56 nicht abgebildet. Bitte prüfen und ergänzen.

- **Die KZBV regt an, die Abkürzung zu erläutern und die Tab. 3 auf Vollständigkeit zu prüfen.**

Abschnitt 3.1.4, Tab. 3 (S. 56):

1. Fehlende Quellenangaben in der Tab. 3.
2. „a. zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text“

Zu 1. Bitte ergänzen/erläutern, was die Basis dieser Tabelle ist.

Zu 2. Anstelle von „siehe Text“ ein konkreter Verweis wäre hilfreich für den Leser.

- **Die KZBV regt an, Literatur zur Tab. 3 anzugeben sowie den Verweis zu konkretisieren.**

Abschnitt 3.5, (S. 73-76):

1. „werden von der FDA derartige“
2. „QUADAS-2-Kriterien und STARD-Statements“

Zu 1. und 2. Abkürzungen an der ersten Stelle ausschreiben, konsequent verwenden bzw. ins Abkürzungsverzeichnis aufnehmen.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Abkürzungen auszuschreiben bzw. ins Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen.**

Abschnitt 4.7.2, (S. 113):

„und der SMDM zugrunde [82].“

Abkürzung erläutern.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Abkürzung zu erläutern und konsequent zu verwenden.**

Abschnitt 6.3, Abb. 17 (S. 130):

1. „Ist aus dem Vorschlag eine HTA-Fragestellung im Sinne von § 139b Abs. 5 SGB V ableitbar?“
2. Gesamte Abb.17

Zu 1. die o.g. Frage in der Abb. 17 soll mit Ja/Nein beantwortet werden. Zudem ist unklar, wie die nicht favorisierten bzw. nominierten, aber nicht ausgewählten Themen behandelt werden (Schritt 2).

Zu 2. Außerdem laufen die drei Schritte in der Abb. 17 nicht parallel, diese sollten mit Pfeilen verbunden bzw. nummeriert werden (Vorschlag: Erstellung eines Algorithmus).

- **Die KZBV regt an, die Fragen zur Abb. 17 zu beantworten und die Darstellung zu konkretisieren.**

Abschnitt 7.4, (S. 141):

1. „Die Bewertung der Qualität erfolgt auf Basis des Oxman-Guyatt-Index [546,547,549]. Bewertet werden 9 Items, unter anderem zur Qualität der Informationsbeschaffung, zur Studienselektion und zur Evidenzsynthese. Um sich als Basis für eine Aussage zum Nutzen und Schaden einer medizinischen Intervention zu eignen, muss eine systematische Übersicht bei diesen Items allenfalls kleinere Mängel („minor flaws“) haben. Das entspricht einem Mindestscore von 5 Punkten. Weiterhin muss das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien regelhaft auf Endpunktebene bewertet worden sein. Zudem wird der Umgang der Reviewautorinnen und -autoren mit einem möglichen Publication Bias beurteilt. Wurde beispielsweise spezifisch nach unpublizierten Daten gesucht oder wurden statistische Tests angewandt, um einen Publication Bias zu identifizieren? Die fehlende Adressierung des Publication Bias oder ein nicht angemessener Umgang kann von einer entsprechenden Darstellung der qualitativen Ergebnisunsicherheit in der resultierenden Gesundheitsinformation bis hin zum Ausschluss eines systematischen Reviews führen.“
2. „Eine Rolle bei der Auswahl spielt zudem, ob sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anwenden lassen. Dabei werden Aspekte wie Studienpopulation, Zulassungsstatus und Verbreitung der Intervention berücksichtigt. Sofern Aussagen nur für bestimmte Gruppen zutreffen, wird das bei der Darstellung erläutert.“

Zu 1. Die zitierte Literatur ist sehr alt 1988-1991. Gibt es aktuelle Informationen zu diesem Index? Validierung dieses Index, auch im Vergleich zu anderen?

Die Instrumente AMSTAR 1 und 2, Oxman-Guyatt-Index sowie andere Instrumente werden an mehreren Stellen in den Allgemeinen Methoden erwähnt. Vorschlag: Erstellung einer Übersichtstabelle zu den vom IQWiG verwendeten Instrumenten (wann welches Instrument verwendet wird und warum).

Zu 2. Werden hierfür bestimmte Kriterien/Checklisten verwendet? Bitte erläutern und Literatur angeben.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Abkürzung zu erläutern und konsequent zu verwenden.**

Abschnitt 7.4, (S. 142):

„Bei Fragestellungen etwa zur Ätiologie oder Prognose können auch systematische Übersichten auf der Basis von anderen Studientypen als RCTs ausgewertet werden [281]. Bei der Bewertung von solchen systematischen Übersichten werden zur Orientierung die Kriterien des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine eingesetzt [128,342]. Die Methoden zur Bewertung qualitativer Studien werden in Abschnitt 9.4 beschrieben.“

Warum werden hier AMSTAR 1 und 2 nicht erwähnt? Um welche Studiendesigns geht es hier?

In Abschnitt 9.4 werden nur qualitative Studien dargestellt. Im Text ist es nicht klar, wofür die Verwendung und Bewertung qualitativer Studien ist.

Vorschlag: Ergänzung des Abschnittes hier um: "Um subjektive Erfahrungen des Patienten zu erfassen, werden qualitative Studien untersucht und bewertet"

Vorschlag: Erstellung einer Tabelle, wann welches Instrument verwendet wird und das als Grundlage für die ganzen „Allgemeinen Methoden“.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Aspekte zu erläutern.**

Abschnitt 7.9, (S. 145):

„Gespräche mit Betroffenen (siehe Abschnitt 9.4.2),“

Es wird in Abschnitt 7.9 (Anpassung an die Zielgruppe), der sich mit Gesundheitsinformationen beschäftigt, auf den Abschnitt 9.4.2 „Qualitative Studien bei der Erstellung anderer IQWiG-Produkte“ (S. 204) verwiesen. Korrekt wäre der Abschnitt 9.4.1 „Qualitative Forschung bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen“.

- **Die KZBV regt an, den Verweis anzupassen.**

Abschnitt 7.14, (S. 148):

„7.14 Offenlegung von Beziehungen

Sofern externe Gutachterinnen oder Gutachter in die Erstellung von Gesundheitsinformationen einbezogen sind, gilt die generelle Handhabung wie für alle anderen Produkte des Instituts (siehe Abschnitt 2.2).“

Ein genauerer Verweis wäre: 2.2.3 Gewährleistung der fachlichen Unabhängigkeit.

- **Die KZBV regt an, den Verweis zu konkretisieren.**

Abschnitt 7.16, (S. 149):

„Zu den Hauptformaten gehören:

- **Überblick:** Der Überblick führt in das Thema ein und bietet die Grundlage für und Anknüpfung an die in der Folge aufgeführten vertiefenden Informationsformate. Der Überblick ist nach einer festen Struktur gegliedert.
- **Mehr Wissen:** Dieses Format informiert ausführlicher über bestimmte Aspekte eines Themas, wie zum Beispiel über medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlungsoptionen einer Erkrankung oder bestimmte diagnostische Maßnahmen. „Mehr Wissen“ beschreibt, wenn möglich, auch die Vor- und Nachteile einzelner Behandlungsmöglichkeiten oder bei mangelnder Evidenz auch die resultierenden Unsicherheiten. Ein weiterer Inhalt von „Mehr Wissen“ sollen

Ausführungen zum Leben und Umgang mit einer Erkrankung sein. Dabei wird versucht, sowohl die Perspektive der unmittelbar Betroffenen als auch diejenige der Angehörigen zu berücksichtigen. Das Format kann durch Grafiken und Multimediaelemente unterstützt werden.

- **Was Studien sagen:** Diese Texte fassen den aktuellen Wissensstand zu einer im Titel formulierten Frage zusammen. Sie beruhen auf den Ergebnissen qualitativ hochwertiger systematischer Evidenzsynthesen. Sie beschreiben die Studien ausführlicher und erklären, wie die Antwort auf die Forschungsfrage gefunden wurde.“

Grafiken bzw. Zeichnungen und Bilder werden im "Überblick" auch verwendet. Deshalb sollte dieser Aspekt im ersten Produkt ergänzt werden.

Haben die Formate "Mehr Wissen" und "Was Studien sagen" auch eine feste Struktur wie das Format "Überblick"? Wenn ja, bitte ergänzen.

- **Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu den Produkten zu ergänzen, u.a. Prüfung der Inhalte der Formate gegenüber der Darstellung auf <https://www.gesundheitsinformation.de/> und ggf. eine Vereinheitlichung vorzunehmen.**

Abschnitt 7.16.1, (S. 149-150):

„7.16.1 Ergänzende Formate

...Als ergänzende Formate sind zu verstehen:

- Erfahrungsberichte von Betroffenen (Näheres findet sich in Abschnitt 7.16.2),
- Grafiken, Fotos und anderes Bildmaterial,
- Animationen mit Ton und Bild,
- Quiz, ...“

Die Darstellung der Inhalte der Website GI (Struktur, Rubriken, Links usw.) unterscheidet sich zwischen hier und der Website, z.B.

1. Hier fehlt die Rubrik "Extras". Diese beinhaltet "kurz erklärt"⁵.

2. Der "(Um-)Rechner" konnte weder über „Themengebiete“ noch durch eine Suche im Suchfeld identifiziert werden.

Die Frage ist: was soll hier erwähnt werden? Welche Struktur soll die Darstellung in den Allgemeinen Methoden haben?

- **Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu „Ergänzende Formate“ zu ergänzen, u.a. Prüfung der Inhalte der Formate gegenüber der Darstellung auf <https://www.gesundheitsinformation.de/> und ggf. eine Vereinheitlichung vorzunehmen.**

Abschnitt 8.1.1, (S. 158):

Standardmäßig werden für die Recherche in bibliografische Datenbanken, angelehnt an PRISMA-S [578], dokumentiert.

⁵ z.B. <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktioniert-der-zahnhalteapparat.2803.de.html>

Bisher ist im Abkürzungsverzeichnis lediglich „PRISMA“ aufgeführt, „PRISMA-S“ ist dort nicht zu finden und wurde im Text zudem nicht erläutert.

- **Die KZBV regt an, die Abkürzung zu erläutern und ins Abkürzungsverzeichnis aufnehmen.**

Abschnitt 8.2.4, (S. 164):

„8.2.4 Recherchen zu Addenda von §-137e- oder §-137h-Bewertungen

...

- Central.“

Ist Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) damit gemeint? Bitte spezifizieren und die Schreibweise beachten.

- **Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu ergänzen.**

Abschnitt 9.1.1, (S. 167):

„Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“

Wie wurde diese Grenze definiert? Bitte präzisieren und Quellen angeben.

- **Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu ergänzen.**

Abschnitt 9.2.1, (S. 175):

„Damit das Institut eine systematische Übersicht über Behandlungseffekte verwenden kann, muss diese gewisse Mindestvoraussetzungen erfüllen, d. h., sie darf nach dem Oxman-Guyatt-Index [400,547,549], anhand des AMSTAR- [649-651], AMSTAR-2- [652] oder ROBIS-Instruments [752] nur geringe methodische Mängel aufweisen.“

In diesem Abschnitt sowie an anderen Stellen in den Allgemein Methoden werden Bewertungsinstrumente wie AMSTAR und Oxman-Guyatt-Index verwendet. Eine Tabelle zu den in den Allgemein Methoden verwendeten Instrumenten wäre eine hilfreiche Übersicht für den Leser.

- **Die KZBV regt an, die fehlenden Informationen zu ergänzen.**

A.1.21 – Lilly Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Bocuk, Derya
- Bölz, Sebastian
- Friedel, Ute
- Killer, Jonas
- Lehmann, Tanja
- Otto, Thorsten
- Pfarr, Lisa
- Rämsch, Christiane
- Wagner, Uwe
- Zschocke, Jürgen

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Bocuk, Derya, Dr.
Bölz, Sebastian
Friedel, Ute, Dr.
Killer, Jonas
Lehmann, Tanja, Dr.
Otto, Thorsten
Pfarr, Lisa
Rämsch, Christiane
Wagner, Uwe, Dr.
Zschocke, Jürgen, Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Lilly Deutschland GmbH
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
Keine allgemeinen Anmerkungen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.1.4, (S. 52 ff.) Ableitung der Beleglage und Aussagesicherheit	<u>Stellungnahme:</u> Im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1 werden Änderungen im Text bezüglich des Vorgehens bei der quantitativen und qualitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen vorgenommen. Einhergehend damit wird die Terminologie der konkludenten Effekte eingeführt. Gemäß dem Entwurf ist - eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien vorausgesetzt – eine gemeinsame Effektschätzung dann NICHT sinnvoll, wenn: • die Ergebnisse zwischen den Einzelstudien zu heterogen sind; • bei homogener Ergebnislage der gemeinsame Effektschätzer nicht informativ bzw. sehr unpräzise ist. Dahinter stehen nach Auffassung von Lilly zwei zentrale methodische Fragestellungen: 1. Kann das Vorliegen von Heterogenität mit statistischen Methoden zuverlässig beurteilt werden? 2. Kann mit den verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden der Meta-Analyse (feste vs. zufällige Effekte) eine präzise gemeinsame Schätzung durchgeführt werden, unabhängig davon, ob eine homogene oder heterogene Datenlage vorliegt? Zu 1. Bei Vorliegen nur weniger Studien lässt sich generell die Heterogenität nicht zuverlässig schätzen [1]. Wenn z.B. das Vorliegen einer Heterogenität von Studienergebnissen zwar als statistisch signifikant angezeigt wird, sich aber nicht mit Unterschieden im Studiendesign und Patientencharakteristika

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	erklären lässt, kann das Vorliegen einer Heterogenität nicht hinreichend sicher bewertet werden. Zu 2. Kann das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden, sollten gemäß IQWiG Methodenpapier Modelle mit zufälligen Effekten angewendet werden [2], die allerdings zu gemeinsamen Effektschätzern mit sehr weiten Konfidenzintervallen führen könnten. Diese seien schließlich sehr unpräzise und nicht zur Beantwortung der Fragestellung informativ [1]. Entsprechend ist - gemäß Entwurf - daher selbst bei homogener Ergebnislage eine quantitative Zusammenfassung nicht sinnvoll und stattdessen eine qualitative Zusammenfassung angezeigt (oder die Ermittlung des Prädiktionsintervalls im Fall heterogener Ergebnisse bei mehr als vier Studien). Sofern die qualitative Zusammenfassung eine Aussage zur Beantwortung der zugrundeliegenden Fragestellung zuließe, lägen konkludente Effekte vor. Konkludente Effekte werden im Entwurf also definiert als „Datensituation [...], in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist.“ Im Fall von heterogenen Situationen entspricht gemäß Entwurf die Terminologie der konkludenten Effekte die der gleichgerichteten Effekten, wohingegen bei homogenen Datensituationen die Verwendung des Begriffs der Gleichgerichtetheit nicht sinnvoll ist, sondern der Begriff der konkludenten Effekte verwendet werden sollte. Die im Entwurf vorgeschlagenen Änderungen sind aus folgenden Gründen kritisch zu sehen: Für das allgemeine Textverständnis ist allen voran eine eindeutige Begriffsbestimmung und tiefergehende Erklärung der Begrifflichkeiten notwendig; beides ist nach Auffassung von Lilly im vorliegenden Entwurf nicht ausreichend gegeben. Dies bezieht sich v.a. auf die Begriffe der homogenen und heterogenen Ergebnislage/Datensituation sowie auf die neu eingeführte Terminologie der konkludenten Effekte in Abgrenzung zu gleichgerichteten Effekten. Wodurch sich im Detail eine homogene gegenüber einer heterogenen Ergebnislage auszeichnet, geht nach Auffassung von Lilly nicht zweifelsfrei aus dem Entwurf hervor. Schließt z.B. eine homogene Datenlage auch Situationen mit gleichgerichteten, aber heterogenen Effekten ein? Der Begriff des konkludenten Effekts ist in der Statistik nicht gebräuchlich, und wird im Entwurf als neue Terminologie eingeführt. Welcher wesentliche Vorteil sich aus der Differenzierung zwischen gleichgerichteten und konkludenten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Effekten ergibt, geht nicht eindeutig hervor. Hat diese Differenzierung z.B. eine Auswirkung auf die Interpretation der Ergebnisse aus Metaanalysen? Auch wenn aus den oben genannten Gründen eine Bewertung der Änderungen im Entwurf nur eingeschränkt möglich ist, so zeichnen sich nach Auffassung von Lilly keine wesentlich neuen methodischen Aspekte zur Durchführung und Interpretation von Metaanalysen ab. Allenfalls eröffnet die beschriebene Vorgehensweise einen etwas größeren Interpretations- und Ermessensspielraum, bei homogener Ergebnislage (wie genau ist diese definiert?) eine quantitative Zusammenfassung anzuerkennen oder abzulehnen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für das bessere Verständnis und für eine höhere Akzeptanz der Änderungen sollte 1. eine eindeutige Begriffsbestimmung für homogene vs. heterogene Datensituationen sowie für konkludente vs. gleichgerichtete Effekte vorgenommen werden; 2. klarer herausgearbeitet werden, unter welchen Voraussetzungen für die im Entwurf beschriebenen homogenen Datensituationen keine sinnvolle quantitative Zusammenfassung gegeben ist; 3. die Verwendung der neuen Terminologie anhand von verschiedenen Fallbeispielen illustriert und erörtert werden und 4. vor der Einführung der Änderungen ein ausreichender wissenschaftlicher Diskurs, z.B. mit Fachgesellschaften wie der Cochrane Collaboration, stattfinden.
Abschnitt 3.3.3 (S. 70 f.) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs	<u>Anmerkung:</u> Bereits mit der Vorlage des Entwurfs der Allgemeinen Methoden Version 6.0 im Dezember 2019 schlug das IQWiG die Einführung von Schwellenwerten zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei stetigen Endpunkten vor. Damals betrafen wesentliche Kritikpunkte der Stellungnehmenden die fehlende wissenschaftliche Begründung für die Auswahl der Schwellenwerte und das von der Publikation von Cohen abweichende Vorgehen, nicht die Punktschätzer, sondern die Konfidenzintervalle der Endpunktergebnisse heranzuziehen. In der Folge sah das IQWiG von der Einführung von Schwellenwerten für kontinuierliche Variablen in der finalen Version 6.0 ab, da es noch Klärungsbedarf gäbe und die Begründung für die neuen Schwellenwerte relativ knapp dargestellt worden sei. Mit der Vorlage des Entwurfs für Version 6.1 im August 2021 werden nun erneut Schwellenwerte für die Ausmaßbestimmung

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	des Zusatznutzens basierend auf standardisierten Mittelwerts-Differenzen (SMD) eingeführt. Allerdings fehlt auch im aktuellen Entwurf die wissenschaftliche Herleitung für die Festlegung der Schwellenwerte; die zitierte Literatur gibt keinen Aufschluss auf die im Entwurf festgelegten Schwellenwerte. Auch der Verweis auf das analoge Vorgehen im Hinblick auf das relative Risiko lässt keine plausible Ableitung der Angaben in Tabelle 6 zu. Außerdem wird die Aussage, das 95 %-Konfidenzintervall müsse vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen, nicht begründet, und sie steht im Widerspruch zur allgemein akzeptierten Einteilung nach Cohen, nach welcher der Punktschätzer heranzuziehen ist. Kurz zusammengefasst ist die Einführung einer Zusatznutzen-Kategorisierung für stetige Variablen grundsätzlich zu begrüßen, jedoch ist auch im neuen Entwurf 6.1 die Herleitung der Schwellenwerte nicht nachvollziehbar. Wie auch in der letzten Stellungnahme ist anzumerken, dass es sich bei der zugrunde gelegten Methode der Verschiebung der Nullhypothese um eine sehr konservative Methode handelt, zumal die von Cohen ursprünglich eingeführte Einteilung der Effekte nach Stärke den Punktschätzer betreffen und nicht den Intervallschätzer [3]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine wissenschaftlich fundierte Ableitung der Schwellenwerte ist unerlässlich. Nur so halten die Schlussfolgerungen aus der Bewertung stetiger Endpunkte den internationalen Standards evidenzbasierter Medizin stand. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass sich nach Cohen die Schwellenwerte auf die Punktschätzer beziehen, aber nicht auf die Konfidenzintervalle; dies sollte sich entsprechend in den Methoden wiederfinden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Bender R, Friede T, Koch A et al. (2018) Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods 9(3): 382-392.

(2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Methodenpapier Version 6.0: Allgemeine Methoden. 2020.

(3) Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed). Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates.

A.1.22 – Merck Serono GmbH

Autorinnen und Autoren

- Osowski, Ulrike

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Ulrike Osowski
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Merck Serono GmbH ☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
./.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.3.3 wird die Methodik zur Quantifizierung der Effektausmaße um die Vorgehensweise bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen mit standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) ergänzt. Das IQWiG definiert hierfür Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung bei SMDs in Abhängigkeit von der Zielgrößenkategorie. Das IQWiG führt aus: „Um auch für das Effektmaß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt. Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq$ 0,8) sowie die Erweiterung von Rosenthal [589], der das Ergebnis SMD $\geq$ 1,3 als einen sehr großen Effekt bezeichnet. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sich zur Sicherstellung eines relevanten Effekts die Irrelevanzschwelle SMD = 0,2 etabliert hat (siehe Abschnitt 9.3.3). Ausgehend von SMD = 0,2 als Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome, lassen sich in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß Tabelle 5 auch Schwellenwerte für die SMD gemäß Tabelle 6 definieren. Im Gegensatz zu den Schwellenwerten für das relative Risiko ist bei der SMD zu beachten, dass das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss und der Nulleffekt hier nicht durch die Zahl 1 sondern durch

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<i>die Zahl 0 gegeben ist. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls muss also größer als der jeweilige Schwellenwert sein, um die entsprechende Ausmaßkategorie zu erreichen.“</i> Festgelegte Schwellenwerte und deren Herleitung müssen grundsätzlich hinterfragt werden, da diese teilweise nicht nachvollziehbar sind bzw. weiterhin nicht wissenschaftlich begründet wurden. Merck folgt hier der Argumentation des vfa. Die Schwellenwerte der Zielgrößenkategorie für ein geringes Ausmaß auf Basis der üblichen Einteilung von Cohen's <i>d</i> können nachvollziehbar hergeleitet werden [1] und sehen einen kleinen Effekt mit „0,2“ vor. Im Gegensatz dazu sind alle anderen Schwellenwerte nicht nachvollziehbar und nicht wissenschaftlich begründet. Hinsichtlich der Festsetzung wird lediglich „in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß Tabelle 5“ verwiesen. Eine nachvollziehbare Ableitung der Schwellenwerte ist dem jedoch nicht zu entnehmen. Die festgesetzten Schwellenwerte entsprechen somit nicht den international anerkannten Kriterien oder Standards der evidenzbasierten Medizin. Außerdem ist nicht nachzuvollziehen, weshalb eine Unterteilung in unterschiedliche Zielgrößenkategorien überhaupt erforderlich sein sollte. Eine Anwendung der üblichen Einteilung nach Cohen wäre für beide Zielgrößenkategorien in gleicher Weise sinnvoll durchführbar, ohne die gängige Einteilung abwandeln zu müssen. Darüber hinaus soll laut IQWiG bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gelten, dass das gesamte Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss (sog. Verschiebung der Nullhypothese). Diese Berücksichtigung der Konfidenzintervallgrenzen stellt einen weit konservativeren methodischen Ansatz dar als der nach Cohen vorgeschlagene Vergleich mit dem Punktschätzer [1]. Auch in der vom IQWiG zitierten Publikation von Rosenthal 1996 werden die Schwellen als Orientierungswerte für die Punktschätzer vorgeschlagen. Die vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerte werden trotz geringfügiger Anpassungen daher faktisch in der Regel weit höher liegen, als die nach Cohen vorgeschlagenen Werte, was in der Praxis die Hürden, einen relevanten und quantifizierbaren Vorteil zeigen zu können, deutlich erhöht. Konfidenzintervallgrenzen als Schwellenwerte zu nutzen, führt dazu, daß der maßgebliche von Cohen vorgeschlagene Wert von z.B. 0.2 (kleiner Effekt) deutlich übertroffen werden muß. D.h. die Punktschätzer für den Effekt müßten, den vorgeschlagenen IQWiG Schwellenwert weit übertreffen. Sie könnten nach Cohen einen moderaten oder starken signifikanten Effekt beschreiben, würden

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	dann jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung auf einen geringen oder keinen Zusatznutzen reduziert werden (z.B bei einem Hedges' g von -0,57 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-0,97; -0,17] für den Endpunkt „Appetitlosigkeit“ in der Nutzenbewertung A17-20). Dies entspricht faktisch, nach Cohen, eines moderaten Effekts. Nach IQWiG Kriterien, wird der Schwellenwert von -0.2 für die untere 95% Konfidenzgrenze jedoch nicht erreicht. Ein nach Cohen moderater und signifikanter Effekt (p=0.004) reicht hier nicht aus zumindest einen geringen Zustznutzen zu unterstützen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten sollten nachvollziehbar sein, wissenschaftlich begründet werden können und den international anerkannten Standards und Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen. Deshalb sollte die übliche und allgemein akzeptierte Einteilung für Cohen' d auf Punktschätzer angewendet und nicht modifiziert werden, nicht auf Konfidenzintervallgrenzen angewendet werden, da nicht von Cohen intendiert.
Abschnitt 3.1.4 „Endpunktbezogene Bewertung“, S. 52-56 Abschnitt 9.3.7 „Metananalysen“, S. 188-190	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.1.4 verwendet das IQWiG das neue Konzept der konkludenten Effekte. Dieses Konzept soll für die qualitative Zusammenfassung von Studienergebnissen angewandt werden soll, wenn eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist. Dieses Konzept wird dem bisherigen Konzept von gleichgerichteten Effekten gleichgesetzt. D.h. laut IQWiG entsprechen mäßig und deutlich konkludente Effekte mäßig bzw. deutlich gleichgerichteten Effekten. Zugleich weist das IQWiG auf Situationen hin, bei denen „auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind.“ Bei homogenen Situationen sei jedoch „die Verwendung des Konzepts der Gleichgerichtetheit nicht sinnvoll, sodass hier der Begriff der konkludenten Effekte verwendet werden muss, um zu beschreiben, dass eine Datensituation vorliegt, in der ohne quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse eine Schlussfolgerung im Sinne der Fragestellung möglich ist.“ Für die heterogenen sowie homogenen Datensituationen „werden die Ergebnisse qualitativ zusammengefasst oder (insbesondere im Fall heterogener Ergebnisse bei mehr als 4 Studien) das Prädiktionsintervall herangezogen. Sofern die qualitative Zusammenfassung oder die Lage des Prädiktionsintervalls eine Aussage im Sinne der Fragestellung zulassen, liegen konkludente Effekte vor. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<i>Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist.“</i> Für die Situationen mit mehr als einer Studie erfolgt nun die Unterscheidung nicht mehr nach homogenen und heterogenen Effekten, sondern nach der Unterscheidung, ob eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll bzw. nicht sinnvoll ist. (Änderung in der für die Nutzenbewertung maßgeblichen Tabelle 3) Die Änderung des Konzepts der gleichgerichteten Effekte hin zu konkludenten Effekten wird auch im Abschnitt 9.3.7 entsprechend abgebildet: „<i>Zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und konkludenten Effekt, dann kann auch die Zusammenfassung heterogener Ergebnisse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten zu einer Nutzaussage führen. In dieser Situation kann ggf. aber auch ohne quantitative Zusammenfassung eine positive Nutzaussage getroffen werden.</i>“ Die Einführung des neuen und bislang kaum bekannten Konzepts der konkludenten Effekte ist nicht sinnvoll. Die etablierten Operationalisierungen zu Aussagesicherheiten in der Tabelle 3, beziehen sich primär auf homogenen und heterogenen Effekte, die eineindeutig nachvollziehbar sind. Die Begrifflichkeit des konkludenten Effekts ist nicht eindeutig nachvollziehbar. Einen möglichen Präzisierungsbedarf für eine Ausnahmesituation bei homogenen Datensituationen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien sieht, sollte nach unserer Auffassung konkret beschrieben werden. Eine komplette Umstellung des Konzepts der gleichgerichteten Effekte (inkl. der Aufteilung nach homogenen und heterogenen Effekten) aufgrund eines Ausnahmefalls erscheint jedoch als nicht angebracht. Es bleibt insgesamt unklar, wann nach Auffassung des IQWiG gemeinsame Effektschätzungen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das international etablierte und bewährte Konzept gleichgerichteter Effekte sollte weiterhin bestehen bleiben. Dies gilt ebenso für die Unterteilung der Operationalisierung nach homogenen und heterogenen Effekten in der maßgeblichen Tabelle 3. Potenzielle Ausnahmefälle, wenn gemeinsame Effektschätzungen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien und homogenen Ergebnissen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise gelten, können als Ergänzung im Rahmen der bestehenden Konzepte genannt werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Zudem sollte deutlich beschrieben werden, wann in solchen Fällen gemeinsame Effektschätzungen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Cohen J. Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences (2nd edition). Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1988

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); A18-27

[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017(https://www.iqwig.de/download/a17-20_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=185033)

A.1.23 – Pfizer Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Leverkus, Friedhelm
- Trescher, Saskia
- Böhme, Sarah
- Genet, Astrid
- Kullack, Max
- Nöhren, Gesa
- Cöster, Maximilian
- Kauffmann, Stephanie

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Leverkus, Friedhelm
Trescher, Saskia; Dr.
Böhme, Sarah
Genet, Astrid; Dr.
Kullack, Max
Nöhren, Gesa
Cöster, Maximilian
Kauffmann, Stephanie
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Pfizer Deutschland GmbH
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
Die Pfizer Deutschland GmbH (nachfolgend: Pfizer) möchte positiv hervorheben, dass sich das IQWiG dazu entschieden hat, den Entwurf für Version 6.1 seiner Allgemeinen Methoden und die darin enthaltenen Änderungen gegenüber der Version 6.0 zur wissenschaftlichen Diskussion im Rahmen eines Stellungnahmeprozesses zu stellen. Pfizer beteiligt sich an der Diskussion und reicht die folgende Stellungnahme ein. Im Rahmen der Stellungnahme werden die folgenden Punkte kommentiert: • Neue Skala für stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden standardized mean differences (SMDs) für die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens • Zusammenfassung von Studienergebnissen mithilfe des Konzepts von konkludenten Effekten

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 (S.69-70)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG beschreibt in Abschnitt 3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“ des Entwurfs für Version 6.1 seiner Allgemeinen Methoden wie vom pharmazeutischen Unternehmen nachzuweisen ist, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Für die Feststellung des Ausmaßes auf Endpunktebene schlägt das IQWiG unter D) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs eine neue Skala für stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs vor und leitet in einer neuen Matrix Schwellenwerte für das Effektmaß SMD ab. Pfizer begrüßt grundsätzlich die Möglichkeit, einen quantifizierbaren Zusatznutzen auf Basis von stetigen Zielgrößen ableiten zu können. Die konkreten Schwellenwerte für die SMD in Tabelle 6 sind aus Sicht von Pfizer aber fraglich. Das IQWiG liefert wie bereits im Entwurf zu den Allgemeinen Methoden Version 6.0 keine

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Erläuterung und verweist auf keine Quellen für die verwendete Methodologie zur Herleitung der Schwellenwerte für die Zielgröße SMD. In "Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences" (1988) sind von Cohen Effektgrößen für SMDs wie folgt zugeordnet worden: • Kleine Effektgröße: $d=0,2$ • Mittlere Effektgröße: $d=0,5$ • Große Effektgröße: $d=0,8$ In Erweiterung dazu bezeichnet Rosenthal (1996) eine SMD von ungefähr 1,3 als sehr große Effektgröße. Die Schwellenwerte nach Cohen und Rosenthal gelten jedoch für den Punktschätzer selbst und nicht für die untere Grenze eines Konfidenzintervalls wie in dem Vorschlag des IQWiG. Vor diesem Hintergrund erscheint die Herangehensweise des IQWiG sehr konservativ. Zusätzlich weist Cohen den Anwender darauf hin, dass "these proposed conventions were set forth throughout with much diffidence, qualifications, and invitations not to employ them if possible. The values chosen had no more reliable a basis than my own intuition" (1). Auch Rosenthal betont, dass die Schwellenwerte nur als grobe Richtwerte zu verstehen sind und verzichtet ausdrücklich darauf, feste Intervalle für die Größe der Effektstärke festzulegen (2). Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass Schwellenwerte nach Cohen und Rosenthal für den Punktschätzer gelten und nicht für das Konfidenzintervall intendiert sind. Die aktuell im Entwurf zu den Allgemeinen Methoden 6.1 vorgeschlagene Anforderung, dass die untere Grenze des Konfidenzintervalls den jeweiligen Schwellenwert überschreiten muss, erhöht die Schwierigkeit übermäßig, einen solchen Effekt in der Nutzenbewertung zeigen zu können. Auf Basis einer solch insensitiven Methodik ist ein Nachweis von Vor- oder Nachteilen in der Praxis kaum möglich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Generell sollte die Kategorisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für stetige oder quasistetige Zielgrößen beibehalten werden. Die Wahl der Schwellenwerte sollte jedoch begründet bzw. mit Quellen belegt werden. Die Schwellenwerte sollten nachvollziehbar sein, wissenschaftlich begründet werden können und den international anerkannten Standards und Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen. Deshalb sollte die übliche und allgemein akzeptierte Einteilung für Cohen's d angewendet und nicht modifiziert werden. Es sollte wie im Anhang A der Allgemeinen Methoden für Responder-Analysen eine detaillierte methodische Rationale für die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Festlegung der Schwellenwerte dargestellt werden. Es wäre wichtig zu zeigen, dass 1) die verschobene Hypothesengrenze (Schwellenwerte) dieselbe Power hat, die für die Testung der üblichen Hypothesen festgelegt wurde, und 2) ähnliche Endpunkte, die unter einem stetigen und einem Responder-Ansatz analysiert wurden, zu der gleichen Kategorisierung führen.
Abschnitt 3.1.4 (S.53-54)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG beschreibt im Abschnitt 3.1.4 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“ des Entwurfs für Version 6.1 seiner Allgemeinen Methoden das Konzept der konkludenten Effekte und erläutert, wie Studienergebnisse zusammengefasst werden können, wenn eine gemeinsame Effektschätzung im Rahmen einer Metaanalyse nicht sinnvoll möglich sei. Die vorgeschlagene Änderung im Entwurf für die Allgemeinen Methoden 6.1 betrifft insbesondere die gemeinsame Effektschätzung in Situationen mit <i>homogenen</i> Ergebnissen. In diesem Fall könne es dazu kommen, dass Metaanalysen, meist von wenigen Studien, zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, bei denen Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise seien, und dadurch beispielweise das Konfidenzintervall des Gesamteffekts sehr breit und damit wenig aussagekräftig sei. Hier soll gemäß dem neuen Vorschlag des IQWiG nun vielmehr eine qualitative Evidenzsynthese der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, wie sie auch bei heterogenen Studienergebnissen in der Nutzenbewertung üblich ist. Pfizer begrüßt grundsätzlich den Ansatz des IQWiG, in seinen Allgemeinen Methoden jene Vorgehensweisen zu beschreiben, die bereits in der Praxis angewendet werden: Im diesjährigen Nutzenbewertungsverfahren zu Semaglutid (3) beschreibt das IQWiG in seiner Dossierbewertung, dass bei homogener Datenlage eine Metaanalyse von zwei Studien auf Basis eines Modells mit zufälligen Effekten zu einer nicht informativen Schätzung des Gesamteffekts führte (d.h. „dass das 95 %-KI des Gesamteffekts aus der Metaanalyse nicht in der Vereinigung der 95 %-KIs (kleinste untere und größte obere KI-Grenze) der einzelnen Studieneffekte enthalten, sondern breiter ist“ (3)). In der Folge lehnt das IQWiG die metaanalytische Zusammenfassung ab und bevorzugt eine qualitative Evidenzsynthese. Weiterhin wäre es wünschenswert, wenn auch die Kriterien zur Prüfung der Heterogenität bei Modellen mit festen Effekten konkretisiert würden. Im Beispiel von Semaglutid wurden „bei den zentralen Endpunkten Gesamtmortalität und HbA1c Unterschiede in

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	den Ergebnissen zwischen den Studien“ (3) vom IQWiG festgestellt, was zur Ablehnung des Modells mit festem Effekt führte. Pfizer würde eine klarere Formulierung der Kriterien bzgl. der Auswahl der <i>relevanten</i> Endpunkte begrüßen. Leider bleiben im aktuellen Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.1 die konkreten Umstände unklar, unter denen eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse einer Metaanalyse homogener Datensituationen vorzuziehen wäre. Aktuell soll dies erfolgen, wenn Modelle mit zufälligen Effekten „nicht informativ bzw. sehr unpräzise“ sind. Pfizer sieht hier den Bedarf einer Konkretisierung der Kriterien, wann Effektschätzungen als nicht ausreichend präzise gelten. Pfizer würde es begrüßen, wenn eine solche Datensituation an konkreten Beispielen beleuchtet würde, um genauer festzulegen, wann ein Modell als geeignet gilt oder zu unpräzise Schätzungen liefert. Weiterhin wird im Abschnitt 9.3.7 des aktuellen Methodenpapiers zu Metaanalysen erläutert, dass im Fall von unpräzisen Schätzungen bei Modellen mit zufälligen Effekten eine qualitative Zusammenfassung kontextabhängig nicht unbedingt die beste Methode zur Evidenzsynthese darstellt. Auch Modelle mit festen Effekten sollten in Betracht gezogen werden, sofern keine starken Gründe gegen die Anwendung sprechen (4). Aus Gründen der Konsistenz innerhalb der Allgemeinen Methoden sollte aus der Sicht von Pfizer auch Abschnitt 3.1.4 auf alternative Möglichkeiten zur Evidenzsynthese hingewiesen werden, wie z.B. auf das Modell mit festen Effekten, aber auch auf alternative Verfahren wie das bayessche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Generell sollten die Allgemeinen Methoden zur Präzisierung der Anforderungen an die Analysen, die im Rahmen der Nutzenbewertung erbracht werden, dienen. Insbesondere eine Festlegung klarer Kriterien bezüglich der Formulierung, wann metaanalytische Modelle mit zufälligen Effekten als „nicht informativ bzw. sehr unpräzise“ eingestuft werden, wäre aus Sicht von Pfizer wünschenswert. Weiterhin sollten sich für die Wahrung der Konsistenz auch im Abschnitt 3.1.4 Hinweise auf alternative Verfahren zur Evidenzsynthese, wie beispielsweise die Anwendung eines Modells mit festen Effekten, wiederfinden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
2. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. J Soc Serv Res 1996; 21(4): 37-59. 37. https://dx.doi.org/10.1300/J079v21n04_02.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dossierbewertung Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). 2021; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4120/2020-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Semaglutid_D-597.pdf.
4. Bender R, Friede T, Koch A et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods 2018; 9(3): 382-392. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1297>.

A.1.24 – Roche Pharma AG

Autorinnen und Autoren

- Knoerzer, Dietrich
- Sommer, Harriet

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Dietrich Knoerzer
Dr. Harriet Sommer
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Roche Pharma AG
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.1.4 (S. 51 ff)	<u>Anmerkung/Frage:</u> Das IQWiG hat in Abschnitt 3.1.4 das neue Konzept für konkludente Effekte präsentiert. Für heterogene Datensituationen entspricht dies dem Konzept der gleichgerichteten Effekte. Eine genaue Definition für Gleichgerichtetheit ist im Methodenpapier allerdings nicht zu finden. Für Roche stellen sich mehrere Fragen: (1) Ist Gleichgerichtetheit folgendermaßen zu verstehen: "Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn <u>trotz (beobachteter) Heterogenität</u> eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist" — Werden heterogene Datensituationen also per Definition bei Gleichgerichtetheit vorausgesetzt? (2) Zielt das neue Konzept der konkludenten Effekte lediglich darauf ab, die Lücke für homogene Datensituationen zu schließen und das bewährte Konzept der Gleichgerichtetheit nun auch auf homogene Datensituationen übertragen zu können, wenn ein gemeinsamer Effektschätzer nicht sinnvoll ist? (3) Falls ja, gehen wir richtig in der Annahme, dass dies dann nur in der Situation mit wenigen Studien und vermuteter (aber nicht beobachteter) Heterogenität zum Tragen kommt, um das ungelöste Problem der überkonservativen Konfidenzintervalle bei der Knapp-Hartung Methode im Modell mit zufälligen Effekten im Fall weniger Studien zu adressieren?

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Roche würde es begrüßen, wenn sich eine genaue Definition für Gleichgerichtetheit im Methodenpapier finden ließe. Weiterhin wäre es hilfreich, wenn seitens des IQWiG Szenarien beschrieben werden, in denen das Konzept der konkludenten Effekte bei homogenen Datensituationen für ein Nutzenbewertungsverfahren von Relevanz sein könnte. Alternativ wäre denkbar, bei der Definition von Gleichgerichtetheit heterogene Datensituationen nicht per se vorauszusetzen, sondern den besagten Ausnahmefall, wenn gemeinsame Effektschätzungen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien und homogenen Datensituationen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise gelten, als Ergänzung zu nennen. In dem Fall wäre die Einführung eines neuen Konzepts hinfällig. Im Methodenpapier findet sich der Satz: <i>„Liegen Informationen darüber vor, dass die Effekte der einzelnen Studien homogen sind, ist eine Metaanalyse unter der Annahme eines festen Effekts ausreichend“</i> (Kapitel 9.3.7, S. 187). Folgende Formulierung aus dem Cochrane Handbuch [1] (Kap. 10) sollte bei dieser Thematik zusätzlich aufgenommen werden: <i>„Heterogeneity will always exist whether or not we happen to be able to detect it using a statistical test“</i>. Spezifischer wäre auch hier zwischen klinisch relevanter und statistisch signifikanter Heterogenität zu unterscheiden, so wie in Rücker et al. [2] beschrieben.
Abschnitt 3.3.3 (Ergänzungen zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schlägt im Abschnitt 3.3.3 ein Vorgehen zur Quantifizierung des Zusatznutzens von stetigen und quasistetigen Zielgrößen vor. Darin heißt es: <i>„Um auch für das Effektmaß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt. Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD ≥ 0,8) sowie die Erweiterung von Rosenthal [589], der das Ergebnis SMD ≥ 1,3 als einen sehr großen Effekt bezeichnet.“</i> Das IQWiG hat schon in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Tabelle 5 auch Schwellenwerte für die SMD gemäß Tabelle 6 definiert. Um die entsprechende Ausmaßkategorie zu erreichen, muss die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls größer als der jeweilige Schwellenwert sein. Roche begrüßt das Herangehen des IQWiG, eine Grundlage für die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektgrößen anhand von SMD zu schaffen. Die dabei vorgeschlagenen Schwellenwerte in Tabelle 6 des Entwurfs zum allgemeinen Methodenpapier lassen sich jedoch aus Sicht von Roche nicht vollständig herleiten und sind damit nicht allesamt nachvollziehbar. Schon im Entwurf der Version 6.0 des Methodenpapiers wurden Schwellenwerte durch das IQWiG vorgestellt. Dabei fällt vor allem der Unterschied der Schwellenwerte für die Ausmaßkategorien erheblich und beträchtlich jeweils für die Zielgrößenkategorien schwerwiegende Symptome, Nebenwirkungen und Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen auf. Diese Anpassung bekräftigt den Wunsch nach einer wissenschaftlichen Rationale für die Schwellenwerte. Insgesamt fehlt eine Begründung bzw. Herleitung der Schwellenwerte und ein konsistentes Kriterium für die Festlegung von Grenzen. Daher sollte die wissenschaftliche Rationale, auf denen die Festlegung basiert, erläutert werden. Eine Überprüfung der Konsistenz zu den derzeit geltenden Schwellenwerte für binäre Daten steht ebenfalls aus. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von Roche sollten die vorgeschlagenen Schwellenwerte nachvollziehbar hergeleitet und hinsichtlich der Konsistenz zu Schwellenwerten anderer Skalen überprüft werden. Diese Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um eine weitere methodische Diskussion zu ermöglichen, die von Roche in diesem wie auch in weiteren Punkten sehr befürwortet wird. Roche ist gerne bereit auch inhaltlich mitzuarbeiten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

[2] Rücker, G., Schwarzer, G., Carpenter, J.R. et al. Undue reliance on I^2 in assessing heterogeneity may mislead. BMC Med Res Methodol 8, 79 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-79>

A.1.25 – Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Hahn, Steffen
- Wolff, Alexandra
- Zietze, Henny

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Hahn, Steffen
Wolff, Alexandra
Zietze, Henny
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (S.69-70)	<u>Anmerkung:</u> Der Abschnitt 3.3.3 wurde unter „D)“ um das Vorgehen zur Quantifizierung des Zusatznutzens bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen mit jeweils vorliegenden standardisierten Mittelwertdifferenzen ergänzt. Dazu heißt es: „Um auch für das Effektmaß SMD (Cohen’s d bzw. Hedges’ g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt.“ Sanofi begrüßt grundsätzlich die Möglichkeit, auf Basis von stetigen oder quasistetigen Endpunkten mit jeweils vorliegenden standardisierten Mittelwertdifferenzen das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizieren zu können. Weiter schreibt das IQWiG: „Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen’s d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq$ 0,8) sowie die Erweiterung von Rosenthal [589], der das Ergebnis $SMD \geq 1,3$ als einen sehr großen Effekt bezeichnet. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sich zur Sicherstellung eines relevanten Effekts die Irrelevanzschwelle $SMD = 0,2$ etabliert hat (siehe Abschnitt 9.3.3). Ausgehend von $SMD = 0,2$ als Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome, lassen sich in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																
	Schwellenwerte gemäß Tabelle 5 auch Schwellenwerte für die SMD gemäß Tabelle 6 definieren. Im Gegensatz zu den Schwellenwerten für das relative Risiko ist bei der SMD zu beachten, dass das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss und der Nulleffekt hier nicht durch die Zahl 1 sondern durch die Zahl 0 gegeben ist. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenz-intervalls muss also größer als der jeweilige Schwellenwert sein, um die entsprechende Ausmaßkategorie zu erreichen.“ Ursprünglich wurden die Werte 0,2, 0,5 und 0,8 von Cohen 1988 vorgeschlagen, um in Versuchen zur Verhaltensforschung, in denen keine oder nur spärliche Vorinformationen vorliegen, eine erste grobe Orientierung für die Fallzahlplanung zu geben [1]. Die Eignung dieser Werte als Anker für die Beurteilung der klinischen Relevanz von Effekten in der Arzneimittelentwicklung ist zu hinterfragen und zu evaluieren. Weiter ist anzumerken, dass sich die von Cohen 1988 vorgeschlagenen Schwellenwerte auf Punktschätzer bezogen und nicht als untere Konfidenzintervallschranken zu verstehen waren. Tabelle 6: Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung für die SMD <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Zielgrößenkategorie</th></tr><tr><th>schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität^a</th><th>nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen</th></tr><tr><td rowspan="3">Ausmaßkategorie</td><td>erheblich</td><td>0,5</td><td>nicht besetzt</td></tr><tr><td>beträchtlich</td><td>0,3</td><td>0,4</td></tr><tr><td>gering</td><td>0,2</td><td>0,2</td></tr></table> a. Voraussetzung ist – wie für alle patientenberichteten Endpunkte – die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments. Die Herleitung der in Tabelle 6 aufgeführten Schwellenwerte ist demnach nicht nachvollziehbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine transparente wissenschaftliche Herleitung geeigneter Schwellenwerte sollte sich - in Anlehnung an das Verfahren bei binären Endpunkten - im „Anhang A – Rationale der Methodik zur Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens“ wiederfinden. Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass sich die von Cohen 1988 vorgeschlagenen Schwellenwerte auf Punktschätzer und nicht auf Konfidenzintervalle bezogen.			Zielgrößenkategorie		schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen	Ausmaßkategorie	erheblich	0,5	nicht besetzt	beträchtlich	0,3	0,4	gering	0,2	0,2
				Zielgrößenkategorie													
		schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen														
Ausmaßkategorie	erheblich	0,5	nicht besetzt														
	beträchtlich	0,3	0,4														
	gering	0,2	0,2														

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
3.1.4 Endpunktbezogene Bewertung (S.52-56)	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.1.4 wurde unter „B) Ableitung der Beleglage und Aussagesicherheit“ das Konzept der konkludenten Effekte eingeführt. Dazu heißt es: „Es gibt Situationen, in denen eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist. Zum einen können die Studienergebnisse zu heterogen sein (siehe Abschnitt 9.3.7). Zum anderen können auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind [49,634]. In solchen Situationen werden die Ergebnisse qualitativ zusammengefasst oder (insbesondere im Fall heterogener Ergebnisse bei mehr als 4 Studien) das Prädiktionsintervall herangezogen. Sofern die qualitative Zusammenfassung oder die Lage des Prädiktionsintervalls eine Aussage im Sinne der Fragestellung zulassen, liegen konkludente Effekte vor. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist. Hierbei wird noch zwischen mäßig konkludenten und deutlich konkludenten Effekten unterschieden (siehe unten). Lässt die vorliegende Datensituation keine Aussage im Sinne der Fragestellung zu, sind die Effekte nicht konkludent.“ Laut IQWiG entspricht dieses Konzept im heterogenen Fall dem bekannten Vorgehen bei gleichgerichteten Effekten und stellt nur für homogene Effekte eine Erweiterung dar: „Im Fall von heterogenen Situationen entsprechen mäßig und deutlich konkludente Effekte mäßig bzw. deutlich gleichgerichteten Effekten. Bei homogenen Situationen ist die Verwendung des Konzepts der Gleichgerichtetheit nicht sinnvoll, sodass hier der Begriff der konkludenten Effekte verwendet werden muss, um zu beschreiben, dass eine Datensituation vorliegt, in der ohne quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse eine Schlussfolgerung im Sinne der Fragestellung möglich ist.“ Sanofi begrüßt die Erweiterung der Methodik, um das Vorgehen für bisher nicht erfasste Fälle. Allerdings besteht keine Klarheit darüber, warum dafür die bekannte Methodik ersetzt, und ein neues, bisher in der Statistik nicht allgemein bekanntes Konzept eingeführt werden muss. Die Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen werden in Tabelle 3 zusammengefasst. Dort wurden die Begriffe „homogen“ und „heterogen“ durch „gemeinsame Effektschätzung

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																							
	<i>sinnvoll“ bzw. „gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll“ und „gleichgerichtete Effekte“ durch „konkludente Effekte“ ersetzt.</i> Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit <table><tr><th colspan="2" rowspan="4"></th><th colspan="5">Anzahl Studien</th></tr><tr><th rowspan="3">1 (mit statistisch signifikantem Effekt)</th><th colspan="4">≥ 2</th></tr><tr><th>gemeinsame Effektschätzung sinnvoll</th><th colspan="3">gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll</th></tr><tr><th>Metaanalyse statistisch signifikant</th><th colspan="3">konkludente Effekte^a</th></tr><tr><th rowspan="3">Qualitative Ergebnis- sicherheit</th><th>hoch</th><td>Hinweis</td><td>Beleg</td><td>Beleg</td><td>Hinweis</td><td>–</td></tr><tr><th>mäßig</th><td>Anhaltspunkt</td><td>Hinweis</td><td>Hinweis</td><td>Anhaltspunkt</td><td>–</td></tr><tr><th>gering</th><td>–</td><td>Anhaltspunkt</td><td>Anhaltspunkt</td><td>–</td><td>–</td></tr></table> a. zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text Im Gegensatz zu dem bekannten Vorgehen bei gleichgerichteten Effekten, basierend auf den Definitionen von homogenen bzw. heterogenen Effekten, ist nun unklar in welchen Situationen eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll ist oder nicht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das etablierte Konzept zu gleichgerichteten Effekten sollte beibehalten und um konkrete Spezialfälle ergänzt werden, wobei eine klare Definition dieser Fälle wichtig ist. Zur Verdeutlichung sollten Beispiele präsentiert werden.			Anzahl Studien					1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2				gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a			Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
				Anzahl Studien																																				
				1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2																																			
					gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll																																		
		Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a																																					
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–																																		
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–																																		
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–																																		

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Cohen J. Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences (2nd edition). Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1988

A.1.26 – UCB BIOSCIENCES GmbH

Autorinnen und Autoren

- Andreas, Jens-Otto
- Brunnert, Marcus
- Dunkel, Jochen

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Andreas, Jens-Otto
Brunnert, Marcus
Dunkel, Jochen
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: UCB Pharma GmbH
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3; D) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs (S.69 und S. 70)	<u>Anmerkung:</u> In Version 6.1 des Methodenpapiers werden neue Schwellenwerte eingeführt, die in einer Vorgängerversion zur Version 6.0 schon berücksichtigt waren, aber aus der finalen Version 6.0 wieder herausgenommen wurden. Dabei gibt es zwei Unterschiede zur Vorgängerversion der Version 6.0. Laut Tabelle 6 in Version 6.1 wird nun statt 0,6 ein Schwellenwert von 0,5 für ein erhebliches Ausmaß bei patientenrelevanten Endpunkten zu schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom IQWiG vorgeschlagen. Für die Ausmaßkategorie „beträchtlich“ bei den patientenrelevanten Endpunkten zu nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen ändert sich der Wert von 0,5 zu 0,4. Eine Begründung sowohl für die Neuaufnahme der Tabelle 6 in Version 6.1 als auch für die Änderung der Schwellenwerte bzgl. einer Vorgängerversion zur Version 6.0 wird nicht gegeben. Des Weiteren wird nun vorgeschlagen, dass ein entsprechendes Ausmaß nur dann vorliegt, wenn das zugehörige 95% Konfidenzintervall oberhalb dieser Schwellenwerte liegt. Als Begründung führt das IQWiG die übliche Einteilung nach Cohen an. Bei Cohen werden jedoch Schwellenwerte zu Punktschätzern diskutiert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Methodenpapier sollte aus Sicht von UCB eine wissenschaftliche Begründung der oben beschriebenen Vorgehensweise enthalten.
Abschnitt 3.3.3; D) Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden SMDs (S.69)	<u>Anmerkung:</u> Im Methodenpapier 6.1 wird auch die Publikation von Rosenthal (1) neu referenziert. Der in dieser Publikation vorgeschlagene Grenzwert von 1,3 („sehr großer Effekt“) wird jedoch nicht in Tabelle 6 berücksichtigt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von UCB sollte im Methodenpapier klargestellt werden, ob und inwiefern der Grenzwert von 1,3 (sehr großer Effekt) in der zukünftigen Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens berücksichtigt wird.
Abschnitt 3.1.4; B) Ableitung der Beleglage und Aussagesicherheit (S.52 bis S. 56)	<u>Anmerkung:</u> Eine weitere Neuerung in Version 6.1 ist die Berücksichtigung <i>konkludenter Effekte</i> bei der Zusammenfassung qualitativer Ergebnisse. Im Methodenpapier Version 6.1 heißt es „ <i>Zum anderen können auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind</i> “. In diesen nicht informativen bzw. sehr unpräzisen Fällen sollen nun die Beurteilung konkludenter Effekte die Beleglage eines Ausmaßes definieren. Dazu werden im Methodenpapier 6.1 sogenannte <i>konkludente Effekte</i> definiert. Es ist nicht erläutert, wie bei einer homogenen Studienlage nicht informative bzw. sehr unpräzise Effektschätzungen vorliegen können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von UCB wäre eine Präzisierung einer homogenen Studienlage mit solchen Effektschätzern notwendig. Dazu wäre es hilfreich dieses mit Fallbeispielen zu beschreiben. Insbesondere wäre ein inhaltlich weitergehendes Aufgreifen der beiden Publikation (2) und (3), die im Methodenpapier Version 6.1 zitiert werden, in diesem Kontext sinnvoll. In Tabelle 3 des Methodenpapiers Version 6.1 wird eine Klassifizierung der konkludenten Effekte im Hinblick auf die Aussagesicherheit vorgenommen. Es scheinen bei Nicht-Vorliegen von konkludenten Effekten keine weiteren Konsequenzen der Aussagesicherheit zu erfolgen. Daher sollte die Schlussfolgerung aus der Abwesenheit von konkludenten Effekten im Methodenpapier explizit dargestellt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- (1) Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. J Soc Serv Res 1996; 21(4): 37-59. 37.
- (2) Bender R, Friede T, Koch A et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods 2018; 9(3): 382-392.
- (3) Schulz A, Felsch M, Hirsch K et al. Performing meta-analyses with very few studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). Meta-Analysis; Methods and Protocols. Berlin: Springer; 2021.

A.1.27 – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autorinnen und Autoren

- Rasch, Andrej

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Rasch, Andrej; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☒ im Namen folgender Institution / Organisation: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa
☐ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i>
In den Änderungen im Entwurf der allgemeinen Methoden 6.1 ergeben sich an zwei Stellen wichtige Änderungen für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, die für die forschenden Pharmaunternehmen von Bedeutung sind, zu denen im Detail Stellung genommen wird.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 „Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“, S. 69-70	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.3.3 wird, wie zuvor im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0, die Methodik zur Quantifizierung der Effektausmaße um die Vorgehensweise bei stetigen oder quasistetigen Zielgrößen mit standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) ergänzt. Das IQWiG definiert hierfür Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung bei SMDs in Abhängigkeit von der Zielgrößenkategorie. Das IQWiG führt aus: „Um auch für das Effektmäß SMD (Cohen's d bzw. Hedges' g) das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, werden in Anlehnung an die Systematik der Schwellenwerte für relative Risiken vergleichbare Schwellenwerte für standardisierte Mittelwertdifferenzen festgelegt. Als Orientierung dient hierbei die übliche Einteilung von Cohen's d in kleine (SMD zwischen 0,2 und 0,5) mittlere (SMD zwischen 0,5 und 0,8) und große Effekte (SMD $\geq$ 0,8) sowie die Erweiterung von Rosenthal [589], der das Ergebnis SMD $\geq$ 1,3 als einen sehr großen Effekt bezeichnet. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sich zur Sicherstellung eines relevanten Effekts die Irrelevanzschwelle SMD = 0,2 etabliert hat (siehe Abschnitt 9.3.3). Ausgehend von SMD = 0,2 als Schwellenwert für einen geringen Zusatznutzen sowohl für schwerwiegende als auch für nicht schwerwiegende Symptome, lassen sich in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß Tabelle 5 auch Schwellenwerte für die SMD gemäß Tabelle 6 definieren. Im Gegensatz zu den Schwellenwerten für das relative Risiko ist bei der SMD zu

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<i>beachten, dass das 95 %-Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss und der Nulleffekt hier nicht durch die Zahl 1 sondern durch die Zahl 0 gegeben ist. Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls muss also größer als der jeweilige Schwellenwert sein, um die entsprechende Ausmaßskategorie zu erreichen.“</i> Es ist grundsätzlich zu begrüßen, dass das IQWiG erneut ein methodisches Vorgehen anstrebt, welches dem Ziel dient, auch bei stetigen Daten eine Ausmaß-Quantifizierung der Effektgrößen zu ermöglichen. Wie bereits in der vfa-Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 müssen jedoch die festgelegten Schwellenwerte und ihre Herleitung erneut grundsätzlich hinterfragt werden, da diese teilweise noch weniger nachvollziehbar sind bzw. weiterhin nicht wissenschaftlich begründet wurden. So lassen sich lediglich die Schwellenwerte der Zielgrößenkategorie für ein geringes Ausmaß auf Basis der üblichen Einteilung von Cohen's <i>d</i> nachvollziehbar herleiten [1]. Diese sehen einen kleinen Effekt mit „0,2“ vor. Im Gegensatz dazu sind alle anderen Schwellenwerte nicht nachvollziehbar und nicht wissenschaftlich begründet. Hinsichtlich der Festsetzung wird lediglich „in Anlehnung an die Schwellenwerte für das relative Risiko sowie der Rangfolge aller Schwellenwerte gemäß Tabelle 5“ verwiesen. Eine nachvollziehbare Ableitung der Schwellenwerte ist dem jedoch nicht zu entnehmen. Aus Sicht des vfa entsprechen die festgesetzten Schwellenwerte damit auch nicht den international anerkannten Kriterien oder Standards der evidenzbasierten Medizin. Weiterhin bleibt es nicht nachvollziehbar, warum eine Unterteilung in unterschiedliche Zielgrößenkategorien überhaupt erforderlich sein sollte. Eine Anwendung der üblichen Einteilung nach Cohen wäre für beide Zielgrößenkategorien in gleicher Weise sinnvoll durchführbar, ohne die gängige Einteilung abwandeln zu müssen. Das geschilderte Vorgehen in Verbindung mit den unzureichenden Begründungen erweckt weiterhin den Eindruck, dass das IQWiG hier mittels einer willkürlich erscheinenden Festlegung eine normative Entscheidung treffen möchte, die zu einer impliziten Gewichtung der Zielgrößenkategorien führen soll. Darüber hinaus soll laut IQWiG bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens gelten, dass das gesamte Konfidenzintervall vollständig oberhalb des entsprechenden Schwellenwerts liegen muss (sog. Verschiebung der Nullhypothese). Diese Berücksichtigung der Konfidenzintervallgrenzen stellt einen weit konservativeren methodischen Ansatz dar als der nach Cohen vorgeschlagene Vergleich mit dem Punktschätzer [1]. Auch in der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	vom IQWiG zitierten Publikation von Rosenthal 1996 werden die Schwellen als Orientierungswerte für die Punktschätzer vorgeschlagen. Die vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerte werden trotz geringfügiger Anpassungen daher faktisch in der Regel weit höher liegen, als die nach Cohen vorgeschlagenen Werte. In der Praxis kann die Orientierung an Konfidenzintervallgrenzen dazu führen, dass die tatsächlich beobachteten Punktschätzer 2- bis 3-mal über den nach Cohen vorgeschlagenen Werten (z. B. „0,2“) liegen müssen. Damit lägen die Punktschätzer in einem Bereich, der nach Cohen bereits als mittlerer Effekt gilt, jedoch nach IQWiG-Ansatz als geringer Effekt oder kein relevanter Effekt klassifiziert werden müsste. So wird z.B. bei einem Hedges' g von -0,67 (95 %-KI: -1,08 bis -0,25) für den Endpunkt „Schmerz durch Spastik (NRS)“ der Effekt lediglich als gering eingestuft [2]. In einem weiteren praktischen Beispiel wird ein Effekt mit einem Hedges' g von -0,57 [95 %-KI: -0,97 bis -0,17] gar als nicht relevant gewertet [3]. Die Auswirkungen dieser faktischen Anhebung der üblichen Cohen's d Schwellenwerte bleiben im Methodenentwurf weiterhin unberücksichtigt. Mit diesem konservativen Ansatz werden jedoch die Hürden, relevante und quantifizierbare Effekte zeigen zu können, deutlich erhöht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schwellenwerte zur Ausmaßbestimmung bei stetigen Daten sollten nachvollziehbar sein, wissenschaftlich begründet werden können und den international anerkannten Standards und Kriterien der evidenzbasierten Medizin genügen. Deshalb sollte die übliche und allgemein akzeptierte Einteilung für Cohen' d angewendet und nicht modifiziert werden. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass Schwellenwerte nach Cohen für den Punktschätzer gelten und nicht für das Konfidenzintervall intendiert sind.
Abschnitt 3.1.4 „Endpunktbezogene Bewertung“, S. 52- 56 Abschnitt 9.3.7 „Metanalysen“, S. 188-190	<u>Anmerkung:</u> Im Abschnitt 3.1.4 verwendet das IQWiG das neue Konzept der konkludenten Effekte, das für die qualitative Zusammenfassung von Studienergebnissen angewandt werden soll, wenn eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist. Laut IQWiG entspricht dieses Konzept in heterogenen Datensituationen dem bisherigen Konzept von gleichgerichteten Effekten. Demnach entsprechen mäßig und deutlich konkludente Effekte mäßig bzw. deutlich gleichgerichteten Effekten. Zugleich weist das IQWiG auf Situationen hin, bei denen „auch homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind.“ Bei homogenen Situationen sei jedoch „die Verwendung des Konzepts der Gleichgerichtetheit nicht sinnvoll,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<i>sodass hier der Begriff der konkludenten Effekte verwendet werden muss, um zu beschreiben, dass eine Datensituation vorliegt, in der ohne quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse eine Schlussfolgerung im Sinne der Fragestellung möglich ist.“</i> <i>Für die heterogenen sowie homogenen Datensituationen „werden die Ergebnisse qualitativ zusammengefasst oder (insbesondere im Fall heterogener Ergebnisse bei mehr als 4 Studien) das Prädiktionsintervall herangezogen. Sofern die qualitative Zusammenfassung oder die Lage des Prädiktionsintervalls eine Aussage im Sinne der Fragestellung zulassen, liegen konkludente Effekte vor. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist.“</i> <i>Zugleich ändert sich damit in der für die Nutzenbewertung maßgeblichen Tabelle 3 auch die Grundkonzeption der regelhaft abgeleiteten Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen. Für die Situationen mit mehr als einer Studie erfolgt die Unterscheidung nicht mehr nach homogenen und heterogenen Effekten, sondern nach der Unterscheidung, ob eine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll bzw. nicht sinnvoll ist.</i> <i>Die Änderung des Konzepts der gleichgerichteten Effekte hin zu konkludenten Effekten wird auch im Abschnitt 9.3.7 entsprechend abgebildet: „Zeigen die einzelnen Studien einen deutlichen und konkludenten Effekt, dann kann auch die Zusammenfassung heterogener Ergebnisse mittels eines Modells mit zufälligen Effekten zu einer Nutzensaussage führen. In dieser Situation kann ggf. aber auch ohne quantitative Zusammenfassung eine positive Nutzensaussage getroffen werden.“</i> <i>Die Einführung des neuen und bislang kaum bekannten Konzepts der konkludenten Effekte ist nach Auffassung des vfa nicht sinnvoll. Im Gegensatz zum bereits seit vielen Jahren bestehenden Konzept der gleichgerichteten Effekte, bietet das Konzept der konkludenten Effekte keine offensichtlichen Vorteile. Stattdessen sind hier Missverständnisse vorprogrammiert. Insb. ist dabei zu bemängeln, dass die etablierten Operationalisierungen zu Aussagesicherheiten in der Tabelle 3, die sich bislang nach objektiv bewertbaren und nachvollziehbaren Kriterien der homogenen und heterogenen Effekte ausrichten, durch eine wenig transparente Konzeption der „sinnvollen“ bzw. „nicht sinnvollen“ Effektschätzung ersetzt werden. Sofern das IQWiG beim bestehenden Konzept weiteren Präzisierungsbedarf für eine Ausnahmesituation bei homogenen Datensituationen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien sieht, so wäre es sinnvoller diese Ausnahme als solche ergänzend zu beschreiben. Eine komplette Umstellung des</i>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	bestehenden Konzepts der gleichgerichteten Effekte (inkl. der primären Ausrichtung nach homogenen und heterogenen Effekten) aufgrund eines Ausnahmefalls erscheint jedoch als nicht angebracht. Unabhängig davon erfolgt keine weitere Erläuterung für die o.g. Ausnahmesituationen, wo homogene Ergebnisse bei wenigen Studien zu gemeinsamen Effektschätzungen führen, die für Modelle mit zufälligen Effekten nicht informativ bzw. sehr unpräzise sind. Die Verweise des IQWiG auf die Publikationen von Bender et al. 2018 sowie Schulz et al. 2021 liefern hierzu auch keine hinreichenden Beschreibungen. Damit bleibt insg. unklar, wann nach Auffassung des IQWiG gemeinsame Effektschätzungen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das bestehende Konzept gleichgerichteter Effekte sollte nicht durch ein kaum bekanntes und wenig transparentes Konzept ersetzt werden. Dies gilt ebenso für die Operationalisierung der Aussagesicherheit in der maßgeblichen Tabelle 3, die sich primär am objektiv bewertbaren und etablierten Konzept der homogenen und heterogenen Datensituationen richtet. Potenzielle Ausnahmefälle, wenn gemeinsame Effektschätzungen für Modelle mit zufälligen Effekten bei wenigen Studien und homogenen Ergebnissen als nicht informativ bzw. sehr unpräzise gelten, können als Ergänzung im Rahmen der bestehenden Konzepte genannt werden. Zudem sollte deutlich beschrieben werden, wann in solchen Fällen gemeinsame Effektschätzungen ggf. als nicht informativ bzw. sehr unpräzise angesehen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1]. Cohen J. Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences (2nd edition). Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 1988

[2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); A18-27

[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); A17-20

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Bressan, Susanne

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Bressan, Susanne
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☐ im Namen folgender Institution / Organisation:
☒ als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<i>Allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden</i>
a) Hintergrund meiner Stellungnahme
Ich bin durch das Verfahren zur Erstellung eines Berichts des IQWiG über den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu ME/CFS auf die Möglichkeit aufmerksam geworden, zum Entwurf des allgemeinen Methoden-Papiers Stellung zu nehmen. Meine Stellungnahme zum erwähnten Bericht zu ME/CFS berührt methodische Punkte, die meiner Ansicht nach auch für die Bewertung der Evidenz von Studien zu nichtmedikamentösen Interventionen im Allgemeinen gelten. Ich möchte daher gern die Möglichkeit nutzen, zu diesem Bereich im Entwurf des Methoden-Papiers Stellung zu nehmen.

b) Grundlegende methodische Problematik bei nichtmedikamentösen Interventions-Studien für nicht, noch nicht oder schwer objektivierbare Symptome

Die über viele Jahre geäußerte Kritik an Interventions-Studien zu ME/CFS verweist darauf, dass eine spezifische Problematik von nichtmedikamentösen Klinischen Studien in der wissenschaftlichen Gemeinschaft lange nicht adäquat gewürdigt wurde. Die Problematik der Nicht-Verblindbarkeit der meisten nichtmedikamentösen Interventions-Studien, um die es hier geht, ist allgemein anerkannt. Im Umgang mit dieser Problematik werden jedoch wissenschaftliche Standards oft nicht eingehalten.[1], [2]

Erst seit kurzem haben mit Cochrane und NICE Institutionen zur Bewertung der Evidenz gesundheitsbezogener Forschung begonnen, die seit Jahren geäußerte Kritik an Übersichtsarbeiten und einzelnen Interventionsstudien zu ME/CFS ernstzunehmen. Aus dieser Kritik stellen sich immer deutlicher grundlegende Fragen zur Gültigkeit der von diesen Institutionen standardmäßig angewendeten Verfahren zur Bewertung der Qualität der Evidenz aus solchen Studien, die nichtmedikamentöse Verfahren zur Behandlung von ME/CFS untersuchen. [1], [2], [3], [4], [5]

Fortsetzung b)

Diese Fragen werden von Betroffenen in internationalen Patienten-Organisationen und sozialen Medien im Austausch mit Wissenschaftlern und Klinikern diskutiert. Immer mehr Patienten haben sich eine Expertise angeeignet, die sie in Stellungnahmen zu relevanten Veröffentlichungen einbringen und auch in akademischen Publikationen mit Peer-Review-Verfahren zur wissenschaftlichen Diskussion stellen.

In der Folge hat Cochrane ein Pilotprojekt zur Einbeziehung von Betroffenen in die Erstellung eines grundlegenden Updates ihres Reviews zu Bewegungstherapie bei ME/CFS lanciert. [6] Bereits zuvor hat NICE die Beteiligung von Betroffenen in der Erstellung der Guideline zu ME/CFS gestärkt.[7] Weitere Projekte zur aktiven Beteiligung von ME/CFS-Patienten in unterschiedlichen Bereichen der Forschung und Gesundheitsversorgung sind hinzugekommen. Auch in der biomedizinischen Forschung wird der Nutzen einer mitbestimmenden Beteiligung von Betroffenen anerkannt, wie die Aufstellung des Forschungs-Team der genomweite Assoziationsstudie zu ME/CFS in UK, DecodeME, zeigt.[8]

Allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Anhand der Veränderungen im Entwurf der NICE Guideline im Vergleich zur alten Guideline werden weitere methodische Herausforderungen in der klinischen Forschung zu ME/ CFS deutlich.[5],[9],[10] Die nun mehr und mehr anerkannte Kritik an der Missachtung wissenschaftlicher Standards im Hinblick auf die adäquate Kontrolle von Verzerrungen, die aus den Bedingungen der untersuchten nichtmedikamentösen Verfahren sich ergeben, betrifft nicht nur die klinische Forschung zu ME/CFS, sondern in einigen Aspekten auch die Forschung zu anderen Krankheiten. Dies gilt insbesondere für Krankheiten, zu denen von manchen Forscher:innen unter dem Label „Medically Unexplained Symtoms“ oder „Persistent Physical Symtoms“ ein ähnlicher Pathomechanismus angenommen wird, ohne dass hierfür entsprechend robuste Evidenz vorliegt. [11],[12],[13]

Grundlegende Aspekte der Kritik lassen sich aber auch anwenden auf die Forschung zu subjektiven Symptomen, die bei objektivierbaren Krankheiten auftreten (etwa Schmerz, unspezifische Fatigue) [14] sowie auf Symptome wie spezifische Formen der Fatigue und Fatigability, bei denen von einer objektiven Messbarkeit ausgegangen wird, jedoch entsprechende Messinstrumente sich noch in der Entwicklung befinden.[15],[16] Hier besteht zudem die Möglichkeit, dass objektivierbare Daten weder zwingend mit der Schwere der Grunderkrankung korrelieren noch mit subjektiven Angaben.

c) Patient:innenrelevante Endpunkte und aktive Beteiligung von Betroffenen am Studiendesign

Bei der Bestimmung von patient:innenrelevanten Endpunkten dürfen wissenschaftliche Kriterien und allgemein anerkannte Kriterien zur Bewertung von Evidenz nicht vernachlässigt werden. Dass dies einer gleichberechtigten Beteiligung von Patient:innen bei der Festlegung des Studiendesigns einschließlich der Endpunkte nicht widerspricht, zeigen entsprechende Diskussionen auf dem von Patient:innen geführten Online-Forum „Science for ME“. [17, 18, 19, 20]

Allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

d) Erhebung unerwünschter Wirkungen von nichtmedikamentösen Verfahren

Bei nichtmedikamentösen Interventionen wie Psychotherapie und Physiotherapie ist die besondere Problematik der möglicherweise mangelnden Erhebung von unerwünschten Wirkungen zu berücksichtigen.[21]

e) Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen

Die in den Punkten b) bis d) geschilderte Problematik ist entsprechend in der Bewertung von Übersichtsarbeiten zu berücksichtigen.

Übersichtsarbeiten sind zur ersten Informationsbeschaffung geeignet, als Grundlage zur Bewertung, ob die Qualitätskriterien der einzelnen Primärstudien erfüllt sind, können diese jedoch aus den genannten Gründen häufig nicht dienen.

Es erscheint daher notwendig, Übersichtsarbeiten danach zu bewerten, ob sie berücksichtigen, dass die zugrundeliegenden Primärstudien im Sinne der hier vorgebrachten Erläuterungen adäquat kontrolliert sind, bevor die Bewertung der Evidenz im Detail erfolgt. Im Zweifelsfall sollten die Primärstudien selbst bewertet werden.

Bei der Bewertung der adäquaten Kontrolle von Klinischen Studien sowie auch der Übersichtsarbeiten zu nichtmedikamentösen Interventionen ist insbesondere zu beachten, dass aus der Nichtverblindung nicht nur eine Zurückstufung auf Grund der Verzerrung durch die Erwartungen sowohl der Behandler:innen als auch der Patient:innen erfolgt, sondern auch geprüft wird, inwieweit diese Verzerrung durch weitere Methoden kontrolliert wird.

Wenn eine Verblindung der Patient:innen und Behandler:innen nicht möglich ist, werden in randomisierten klinischen Studien zu nichtmedikamentösen Interventionen nur durch eine Verblindung der Erfassung der Endpunkte bei gleichzeitiger Verwendung robuster objektiver primärer Endpunkte die Standards für die Bewertung einer Qualität der Evidenz als mindestens niedrig erfüllt. [4], [1]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 3.4 (S.71)	<u>Anmerkung:</u> Hier wird die Problematik der Verzerrungen durch Nichtverblindung der Studienarme in nichtmedikamentösen Interventions-Studien genannt. Es werden zwei Möglichkeiten genannt, wie diese Verzerrungen abgemildert können. Es wird jedoch nicht explizit eine Kombination beider Möglichkeiten gefordert. Damit wird offen gelassen, wie die Evidenz aus Studien bewertet werden kann, die nicht verblindet durchgeführt werden konnten und lediglich die Datenerhebung verblinden, zugleich jedoch als primäre Endpunkte ausschließlich subjektive respektive selbstberichtete, nicht überprüfte objektive Endpunkte verwenden. Dadurch wird ein erheblicher Faktor für eine Verzerrung der Studienergebnisse nicht angemessen berücksichtigt. [4], [1] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ▪ Oft wird die Verblindung des die Intervention ausführenden Personals unmöglich und die der Patientinnen und Patienten schwierig oder ebenfalls unmöglich sein. Um in diesem Fall dennoch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, ist es in solchen Studien erforderlich, zusätzlich zu einer verblindeten Endpunkterfassung robuste objektive Endpunkte zu verwenden. Generell ist bei der Bewertung des Designs randomisierter klinischer Studien sowie auch der Übersichtsarbeiten zu nichtmedikamentösen Interventionen zu beachten, dass aus der Nichtverblindung nicht nur eine Zurückstufung auf Grund der Verzerrung durch die Erwartungen sowohl der Behandler als auch der Patienten erfolgt, sondern auch geprüft wird, inwieweit diese Verzerrung durch weitere Methoden kontrolliert wird, insbesondere durch die Verwendung primärer objektiver Endpunkte. Werden bei einer nichtverblindeten Studie als primäre Endpunkte allein subjektive Messungen resp. selbstberichtete Daten verwendet, wird die Evidenz für den Nutzen der untersuchten Intervention als unzuverlässig bewertet.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 3.4 (S.71)	<u>Anmerkung:</u> Die tatsächliche Überprüfbarkeit von Endpunkten auf ihre Objektivität ist explizit zu machen. Als Negativ-Beispiel sei auf eine große Studie zum Nutzen einer alternativmedizinischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen verwiesen, die Schulpräsenz als Endpunkt verwendete. Die Daten zur Schulpräsenz wurden jedoch allein von den Studienteilnehmer:innen selbst berichtet und nicht überprüft, auch nicht in Stichproben.[22] Schulpräsenz wurde schließlich, als eine von weiteren Abweichungen von den im Studienprotokoll festgelegten Vorgehen, nicht als primärer, sondern als sekundärer Endpunkt mit aufgenommen. Erst in einer auf wiederholte Kritik veröffentlichten korrigierten Version des Studienartikels erwähnte dieser, dass Daten zur Schulpräsenz ausschließlich selbstberichtet waren und nicht – wiederum entgegen den Angaben im Studienprotokoll – anhand objektiver Daten verifiziert wurden. [23] [24] [25] Zuvor hatten Expert:innen, die vom Science Media Centre (London) zu Stellungnahmen zu dieser Studie eingeladen worden waren, diese Problematik nicht erkannt und irrigerweise in ihren Kommentaren auf Schulpräsenz als objektive Endpunkte verwiesen.[26], [27] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei der Verwendung objektiver Endpunkte, die eine Auswirkung von Symptomen messen, etwa physische/ kognitive Aktivität, Motorik, Schulbesuch, Arbeitsfähigkeit etc., ist zudem darauf zu achten, dass diese tatsächlich objektiv und nicht allein durch von den Studienteilnehmer:innen selbst berichtete Daten erhoben werden.
Abschnitt 3.4 (S.71)	<u>Anmerkung:</u> Bestimmte psychotherapeutischen Verfahren zielen u.a. darauf, Symptome zu ignorieren oder als weniger schwer zu bewerten, auch bei Krankheiten, bei denen kein Nachweis dafür besteht, dass eine Überbewertung von Symptomen zum Krankheitsgeschehen beiträgt. Bei entsprechenden Verfahren gilt es, diese Ausrichtung

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	als zusätzlichen Faktor für eine Verzerrung der von Studienteilnehmer:innen berichteten Messpunkte in Betracht zu ziehen.[28] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bestimmte psychotherapeutischen Verfahren zielen u.a. darauf, Symptome zu ignorieren oder als weniger schwer zu bewerten. Bei entsprechenden Verfahren gilt es, diese Ausrichtung als zusätzlichen Faktor für eine Verzerrung der von Studienteilnehmer:innen berichteten Messpunkte in Betracht zu ziehen.

Literaturverzeichnis

[1] Edwards, J, The difficulties of conducting intervention trials for the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Expert testimony presented to the NICE guideline committee, 06.09.2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-NG10091/documents/supporting-documentation-3>

[2] Edwards, J, What is ME?: A Medical Outsider's Viewpoint, Science for ME Forum 2019, <https://www.s4me.info/docs/WhatIsME-1.pdf>

[3] Tack, M, Rapid response; Did the NICE guideline committee follow GRADE methodology? BMJ 2020;371:m4774 , <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4774/rr-9>

[4] Tack, M., Tuller, D, Struthers, C, Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome, Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, 2020, DOI: 10.1080/21641846.2020.1848262

[5] Hughes, B, Journalists covering ME/CFS: Don't ask about the new NICE guideline, ask about the old one, The Science Bit, 2021, <https://thesciencebit.net/2021/08/10/journalists-covering-me-cfs-dont-ask-about-the-new-nice-guideline-ask-about-the-old-one/>

[6] Bastian, H, Cochrane Exercise and ME/CFS Review Update: May 2021, Cochrane Community, <https://community.cochrane.org/organizational-info/people/central-executive-team/editorial-methods/projects/stakeholder-engagement-high-profile-reviews-pilot/cochrane-exercise-and>

[7] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/committee-member-list-3>

[8] DecodeME, <https://www.decodeme.org.uk/people-with-me-cfs-need-big-change-research-collaboration-can-fuel-this/>

[9] Project information Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Guidance, NICE (2021), <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10091>

[10] <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/draft-guideline> , zur Evaluation der Evidenz nichtmedikamentöser Verfahren: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/evidence-review-8>

[11] Tack, M., & Tuller, D. (2021). PRINCE Secondary: Transdiagnostic CBT is not effective for persistent physical symptoms. *Psychological Medicine*, 1-2. doi:10.1017/S003329172100338X

[12] Tuller, D (2020), Trial By Error: A King's College London Press Release Hides the Bad News, <https://www.virology.ws/2020/06/11/trial-by-error-a-kings-college-london-press-release-hides-the-bad-news/>

[13] Tuller, D (2020), Trial By Error: My Letter to Author of CODES Commentary, <https://www.virology.ws/2020/06/27/trial-by-error-my-letter-to-author-of-codes-commentary/>

[14] Tuller, D (2021), Trial By Error: Did the IBS Trial Really Show that Web-Based CBT Offered Significant Clinical Effectiveness? <https://www.virology.ws/2021/06/24/trial-by-error-did-the-ibs-trial-really-show-that-web-based-cbt-offered-significant-clinical-effectiveness/#comments>

[15] Summary of measures of cognitive fatigability operationalised in existing research, Table 1, S.2-11, in: Harrison, A. M., das Nair, R., Moss-Morris, R. (2016). Operationalising cognitive fatigability in multiple sclerosis: A Gordian knot that can be cut? *Multiple Sclerosis Journal*, 23(13), 1682–1696. doi:10.1177/1352458516681862

[16] Sehle, A., Vieten, M., Sailer, S. et al, Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder, *J Neurol* (2014) 261: 1752. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7415-7>,

[17] [Science for ME working group, Submission to the public review on Common Data Elements for ME/CFS: Concerns with the proposed measure of post-exertional malaise, <https://www.s4me.info/attachments/pem-cde-submission-from-s4me-pdf.1640/>, Appendix:

<https://www.s4me.info/attachments/pem-cde-submission-from-s4me-appendix-2-2-pdf.1641/>

[18] Wilshire, C.E., McPhee, G., and the Science for ME CFQ working group, Submission to the public review on common data elements for ME/CFS: Problems with the Chalder Fatigue Questionnaire, 2018, <https://www.s4me.info/docs/CFQ-Critique-S4me.pdf>

[19] Measuring fatigue. Discussion of alternatives to questionnaires, S4ME, <https://www.s4me.info/threads/measuring-fatigue-discussion-of-alternatives-to-questionnaires.7325/>

[20] Clinical trial outcome measures of improvement and recovery in ME/CFS - which ones are useful? Discussion thread | Science for ME, <https://www.s4me.info/threads/clinical-trial-outcome-measures-of-improvement-and-recovery-in-me-cfs-which-ones-are-useful-discussion-thread.20003/>

[21] Struthers, C., It is not only drugs and devices that can harm, HealthWatchUK, 2021, <https://www.healthwatch-uk.org/publications/newsletter/newsletter-114/221-114-cbt-get.html>

[22] Crawley EM, Gaunt DM, Garfield K, et al, Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. Archives of Disease in Childhood 2018;103:155-164.

[23] Notice of correction and clarification: Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. Archives of Disease in Childhood 2019;104:e4

[24] Ernst, E (2020), The 'Lightning Process': implausible, unproven, hyped and expensive, <https://edzardernst.com/2020/06/the-lightning-process-implausible-unproven-hyped-and-expensive/>

[25] Tuller, D (2021) Chronic fatigue syndrome patients, long victimized by discredited research, turn to a dubious self-help program - Coda Story, <https://www.codastory.com/waronscience/pseudohealth/lightning-process-chronic-fatigue/>

[26] Thompson, J, (2017) Expert Reaction to Controversial Treatment for CFS/ME, Science Media Centre, 28.09.2017, <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-controversial-treatment-for-cfsme/>

[27] Sharpe, M (2017), Expert Reaction to Controversial Treatment for CFS/ME, Science Media Centre, 28.09.2017, <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-controversial-treatment-for-cfsme/>

[28] <https://www.s4me.info/threads/interventions-that-manipulate-how-patients-report-symptoms-as-a-separate-form-of-bias.21119/>

A.2.2 – Schick, Karin

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.1“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Schick Karin
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
☐ im Namen folgender Institution / Organisation: Nebenrolle: Praktische Ärztin
☐ X als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Im Umgang mit Krebserkrankungen soll die Gesamtkrebsmortalität als patientenrelevantes Ergebnis und nicht die allein die organspezifische Krebsmortalität explizit erwähnt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> 1. Gerd Gigerenzer „Volle Transparenz beim Krebs-Screening“ Berliner Ärzte 4 /2016 S 32-33
Abschnitt 3.6 (S.94)	<u>Anmerkung:</u> Früherkennung Eine Aktualisierung bei Krebsfrüherkennungsuntersuchungen soll mindestens alle 3 Jahre vorgeschrieben sein. [und nicht wie dieses Jahr - also 2021 – erlebt eine Zusendung der Informationsbroschüre „Mammographie-Screening eine Entscheidungshilfe des g-ba“ auf dem Stand von Juli 2017 an Screening-berechtigte Frauen erfolgen] https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2232/2019-01-21_G-BA_Entscheidungshilfe_Mammographie_bf.pdf <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für Krebsfrüherkennungsuntersuchungen soll die Krebsgesamtsterblichkeit und nicht allein die organspezifische Krebssterblichkeit als vorrangiger patientenrelevanter Endpunkt explizit im Text ausgeführt werden (dieser Endpunkt ist z.B. im Nationaler Krebsplan nicht entsprechend gegenüber der organspezifischen Krebsmortalität emanzipiert!) Die Broschüre „Mammographie-Screening eine Entscheidungshilfe des g-ba - Stand von Juli 2017“ würdigt nicht die Arbeit „Volle Transparenz beim Krebs-Screening“ Gerd Gigerenzer Berliner Ärzte 4 /2016 S 32-33 und ist daher irreführend für die Screening-berechtigten Frauen. Besonders relevant durch beabsichtigte Alters-Ausweitung!

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> 1. Gerd Gigerenzer „Volle Transparenz beim Krebs-Screening“ Berliner Ärzte 4 /2016 S 32-33

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.