

**VFA-Positionspapier
„Neue Anforderungen an die isolierte Nutzenbewertung seit
dem 1. April 2007“**

Das hier vorliegende Positionspapier befasst sich mit der geänderten Ausgestaltung der isolierten Nutzenbewertung, die der Gesetzgeber im GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) weiterhin als Option für die Bewertung von Arzneimitteln vorsieht. Die im GKV-WSG verlangte Einhaltung internationaler Standards der Evidenzbasierten Medizin (EbM), die neuen Beteiligungsrechte, die geforderte Verfahrenstransparenz und die Benennung von materiellen Kriterien des Nutzens führen zu einem insgesamt geänderten Verfahren. Zu diesem macht der VFA im Folgenden einen konkreten Vorschlag.

Seite 1/15

**Zusammenfassung der grundsätzlichen VFA-Position zu den
Anforderungen an die isolierte Nutzenbewertung**

1. Grundlage jeder isolierten Nutzenbewertung ist Beteiligung und Transparenz. Der gesetzlich geforderte Einbezug von Experten und Betroffenen muss bereits mit der Auftragsklärung beginnen und sich auf alle verfahrensrelevanten Aspekte beziehen.
2. Die Beteiligung sollte primär durch einen Scoping-Prozess realisiert werden, in dem alle wichtigen Parameter der Nutzenbewertungen gemeinsam gewertet und in einem abschließenden Scoping-Workshop konsentiert werden können.
3. Datengrundlage der Bewertung müssen prinzipiell Studien aller Evidenzgrade sein, da sich die verfügbaren Datenquellen in Bezug auf die zu betrachtenden Endpunkte unterscheiden. Die ausschließliche Berücksichtigung von RCTs schließt wichtige Informationen aus.
4. Eine isolierte Nutzenbewertung kann nicht als Grundlage einer Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen werden, da beiden Verfahren unterschiedliche Konzepte zugrunde liegen. Für kostenbezogene Bewertungen sind prinzipiell Kosten-Nutzen-Bewertungen anzufertigen.
5. Die Bewertung und Synthese der vorhandenen Evidenz muss ergebnisoffen, transparent und standardisiert erfolgen.
6. Es muss eine klare Trennung zwischen der Durchführung der Analyse und dem Ableiten von Folgen geben. Das beauftragte Institut hat den ausschließlichen Auftrag für die

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.deHauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

Analyse. Das Ableiten von Entscheidungen daraus obliegt ausschließlich dem Auftraggeber.

Ausgangslage

Mit dem GKV-Modernisierungsgesetz von 2004 hat der Gesetzgeber die Selbstverwaltung verpflichtet, ein „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) einzurichten. Das Institut sollte unter anderem eine „Nutzenbewertung von Arzneimitteln“ durchführen (vgl. §§ 35b Abs. 1 und 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V (alt)). Mit Inkrafttreten des GKV-WSG am 01. April 2007 hat der Gesetzgeber dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) als auch dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Möglichkeit eröffnet, neben der isolierten Nutzenbewertung auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung zu beauftragen. Für beide Verfahren wurden für die anzulegenden materiellen Kriterien und auch die Verfahrensanforderungen konkrete Vorgaben gemacht. Offen bleibt, wann welche Bewertungsform beauftragt werden sollte.

Seite 2/15

Die Ausgestaltung der Kosten-Nutzen-Bewertung wurde in einem Gutachten von Prof. von der Schulenburg ausführlich dargestellt und ist auch Grundlage des Positionspapiers des VFA zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland vom März 2007.

In § 35 b Abs. 1 SGB V ist im Hinblick auf die isolierte Nutzenbewertung geregelt, dass diese durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten erfolgt (§ 35 b Abs. 1 S. 3 SGB V). Zudem definiert das SGB V den Mindestkatalog für Kriterien zur Bewertung des Patienten-Nutzens (§ 35 b Abs. 1 S. 4 SGB V). Weitergehende Konkretisierungen sollen durch das Institut erfolgen, welches „auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen“ nach § 35 b Abs. 1 S. 1 SGB V „auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ bestimmt.

Im Hinblick auf die Verfahrensaspekte der Transparenz und Beteiligung sieht das SGB V nunmehr vor, dass das Institut bei der auftragsbezogenen Erstellung der Methoden und Kriterien und der Erarbeitung von Bewertungen „hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung“ der in § 35 Abs. 2 und § 139 a Abs. 5 SGB V Genannten gewährleistet (§ 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V). Das Institut hat gemäß dem GKV-WSG nicht nur – wie bisher – den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie der/dem Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben, sondern auch den Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheitsökonomischen Wissenschaft und Praxis, der Berufsvertretung der Apotheker und den Arzneimittelherstellern sowie ggf.

Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen (§ 35 Abs. 2 SGB V). Die Gelegenheit zur Stellungnahme soll zudem „in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens“ erfolgen; die Stellungnahmen sind in die Entscheidung einzubeziehen (§ 139a Abs. 5 S. 2 SGB V).

Aufgrund der neuen gesetzlichen Anforderungen im GKV-WSG hält der VFA eine Überprüfung und Neuausrichtung der derzeitigen Arbeitsweise des Instituts auch im Hinblick auf die isolierte Nutzenbewertung für dringend erforderlich.

VFA-Position

Zur Umsetzung der neuen Anforderungen an die isolierte Nutzenbewertung nach dem GKV-WSG müssen sowohl der Bewertungsprozess als auch die inhaltliche Ausgestaltung der dort genannten materiellen Kriterien festgelegt werden.

Seite 3/15

Im ersten Schritt muss daher der Bewertungsprozess festgelegt werden, damit deutlich wird, in welchem Ausmaß die vom Gesetz geforderte Beteiligung und Verfahrenstransparenz umgesetzt wird. Dementsprechend behandelt das vorliegende Papier zunächst den Bewertungsprozess und die anzuwendenden Methodiken und Verfahren.

Die VFA-Position gliedert sich in die folgenden Schwerpunkte:

1. aktive Beteiligung der Betroffenen (nach SGB V § 35b Abs. 1 SGB V), in Form von
 - 1.2 Präzisierung der Fragestellung gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM)
 - 1.3 Einführung eines „Scoping-Prozesses“ für die Erstellung der Berichtspläne für isolierte Nutzenbewertungen
 - 1.4 kontinuierlicher Beteiligung der Betroffenen an allen relevanten Stellen im Bewertungsprozess
 - 1.5 abschließender Bewertung der Ergebnisse und Entscheidung durch den Auftraggeber
2. Transparenz des Verfahrens gemäß §§ 35b Abs. 1 und 139a Abs. 4 SGB V durch
 - 2.1 Offenlegung der Themenfindung, Priorisierung und Zeitpläne zur Bearbeitung
 - 2.2 öffentliche Ausschreibung und Auftragsvergabe nach publizierten Kriterien

2.3 Darlegung und Veröffentlichung der Entscheidungen zu allen eingegangenen Stellungnahmen im Bewertungsprozess

2.4 Implementierung einer externen Qualitätskontrolle

3. Anwendung der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) nach § 35b Abs. 1 S. 5 SGB V, insbesondere

3.1 Bewertung der Evidenz für jeden einzelnen Endpunkt

3.2 Sicherstellung eines ergebnisoffenen und transparenten Bewertungsprozesses

3.3 standardisierte Methodik der Evidenzsynthese

3.4 Darstellung der Gesamtevidenz

Seite 4/15

1. Aktive Beteiligung der Betroffenen

1.1 Präzisierung der Fragestellung gemäß den Kriterien der EbM

Entscheidende Voraussetzung für eine zielführende Nutzenbewertung ist die Formulierung eines präzisen Auftrags. Diese findet statt in folgenden Schritten:

1.1.1 Auftragserteilung durch den G-BA oder das BMG

Nach § 139b Abs. 1 und 2 SGB V erfolgt die Beauftragung des Auftragsforschungsinstitutes durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder das Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Angesichts des umfassenden Transparenzgebots, das aus § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V und der EG-Transparenzrichtlinie folgt, sind die Aufträge bereits mit dem vorläufigen Themenentwurf durch den Auftraggeber sowie durch das Auftragsforschungsinstitut zum Zeitpunkt der Annahme zu veröffentlichen.

1.1.2 Präzisierung der Fragestellung

Nach Auftragserteilung formuliert das beauftragte Institut einen vorläufigen Themenentwurf. Dieser wird nach § 35b Abs. 1, S. 6 SGB V mit der Scoping-Gruppe (siehe Abschnitt 1b) präzisiert. Die Präzisierung des Auftrags erfolgt dabei hinsichtlich der international anerkannten PICO-Kriterien:

- a) Populationen,
- b) Interventionen (P),
- c) Vergleichstherapien/Komparatoren (C),
- d) Outcomes/Zielparameter des patientenrelevanten Nutzens (O)

Für die Wahl des Komparators wird dabei folgendes hierarchisches Vorgehen international angewandt:

- Orientierung an „Best Practice“, d.h. Leitlinien oder Therapiegewohnheiten.
- Orientierung am „Standard of Care“, das heißt verbreiteten Therapiealternativen inkl. nicht-medikamentöser Therapieverfahren.

Die Zahl der Komparatoren wird auf max. 3 begrenzt, wobei der Fokus auf der betroffenen Indikation liegt.

Die Fristen für die Erarbeitung der Fragestellung sollten sich am Zeitbedarf der Patienten und Angehörigen in der Scoping-Gruppe orientieren. Der entsprechende Berichtsplan wird durch die Scoping-Gruppe erarbeitet (siehe Flussdiagramm im Anhang).

Seite 5/15

Nach Freigabe durch den Auftraggeber veröffentlicht das beauftragte Institut die präzierte Fragestellung sowie den vorläufigen Projekt-Zeitplan. Innerhalb von acht Wochen nach Veröffentlichung haben die in § 35 b Abs.1 S. 6 SGB V Genannten Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme.

1.2 Einführung eines „Scoping-Prozesses“ für die Erstellung der Berichtspläne für Nutzenbewertungen

Das Gesetz fordert im § 35b Abs. 1 SGB V die auftragsbezogene Entscheidung über Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen unter Einbeziehung der jeweiligen Fachkreise. Der VFA schlägt vor, dass die Erstellung der Berichtspläne mehrschrit- tig umgesetzt wird. Diese Schritte sind:

- a) Auftragserteilung und Veröffentlichung / Themenentwurf
- b) Anfertigung eines ersten Vorentwurfs des Berichtsplans durch das beauftragte Institut
- c) Konkretisierung durch die Scoping-Gruppe (beauftragtes Institut + gesetzlich zu Beteiligende gemäß § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V) in bis zu 3 Sitzungen
- d) Durchführung des abschließenden Scoping-Workshops
- e) abschließendes Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan

Dieser Scoping-Prozess hat folgende Aufgaben:

- Prüfung und Überarbeitung der Fragestellung,
- Definition des patientenrelevanten Nutzens und seiner Operationalisierung durch Endpunkte / intermediäre Endpunkte (Parameter sowie Dimension des erforderlichen Zusatznutzens)
- Definition klinisch relevanter Vergleichstherapien,

- Definition der auftragsbezogenen Methodik inklusive Einschluss- und Ausschlusskriterien und Recherchestrategie für die Auswahl der einzubeziehenden Literatur.

Die Scoping-Gruppe erarbeitet in einer Folge von bis zu maximal 3 Sitzungen die Konkretisierung des Auftrages in Form eines vorläufigen Berichtsplans, basierend auf der Projektskizze des beauftragten Instituts. Abschließend wird der Berichtsplan mit allen erarbeiteten Ergänzungen und Konkretisierungen in einem Scoping-Workshop konsentiert.

Der Scoping-Workshop wird durch einen vom jeweiligen Auftraggeber des beauftragten Instituts bestimmten, unabhängigen Moderator geleitet. Dem Moderator kommt die besondere Aufgabe zu, zwischen den Positionen der am Workshop Beteiligten neutral zu vermitteln. Die wichtigste Zielstellung des Scoping-Workshops ist ein tragfähiger Konsens in Bezug auf die zuvor genannten Inhalte und die Entwicklung eines für alle Beteiligten tragfähigen Berichtsplans. Alle Protokolle der Sitzungen des beauftragten Instituts und der Scoping-Gruppe sind gemäß § 35b Abs. 1 S. 6 sowie § 139a Abs. 4 S. 2 SGB V zu veröffentlichen.

Seite 6/15

Sollte sich nach Genehmigung und Veröffentlichung des Berichtsplans im Laufe der Bearbeitung Änderungsbedarf am Berichtsplan ergeben, muss dieser in Form eines Amendments vor dem Inkrafttreten der Änderungen formuliert, begründet und publiziert werden. Die Erarbeitung eines für den Auftrag wesentlichen Amendments erfolgt analog zu der Erarbeitung eines Berichtsplans unter Einbeziehung der Scoping-Gruppe.

Sämtliche Stellungnahmen sowie die Kommentare des beauftragten Instituts bzgl. Berücksichtigung bzw. Begründung der Nicht-Berücksichtigung sind Bestandteil des im Internet abrufbaren Berichtsplans sowie des Vor- und Endberichts.

1.3 Kontinuierliche Beteiligung der Betroffenen an allen weiteren relevanten Stellen im Bewertungsprozess

Die im § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V geforderte hohe Transparenz und angemessene Beteiligung gemäß § 139 a Abs. 5 SGB V kann nur durch einen stärkeren und kontinuierlichen Einbezug der in § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V Genannten in den Bewertungsprozess erreicht werden. Darüber hinaus muss je nach Thema diese Gruppe um weitere Kreise, wie z.B. Pflegepersonal oder Angehörige erweitert werden. Dies führt zu erhöhter Akzeptanz der Bewertungsergebnisse und zu einer unverzichtbaren Sammlung an Expertise im Bewertungsverfahren.

Die Fristen für Stellungnahmen und die sprachliche Verständlichkeit müssen auf Beteiligte ausgerichtet werden, die über keinen

professionellen wissenschaftlichen Apparat verfügen. Eventuell sind hier sogar Schulungen nötig, damit auch Laien ihre Mitwirkungsrechte adäquat ausüben können.

Die Beteiligung sollte dabei in allen wichtigen Schritten des Bewertungsverfahrens stattfinden (§ 139a Abs. 5 SGB V). Neben dem bereits oben genannten Scoping-Prozess zur Entwicklung des Berichtsplans sind dies insbesondere:

- Öffentliche Ausschreibung des Auftrags mit transparenter Vergabe an externe Sachverständige nach definierten Kriterien
- Evidenzbewertung
- Evidenzsynthese
- Zum Vorbericht: schriftliche Stellungnahme und mündliche Erörterung
- Zum Endbericht: Einspruch
- Zur Entscheidung/Bewertung durch den Auftraggeber: Anhörung

Seite 7/15

Die Form der Beteiligung ist in Abhängigkeit vom Verfahrensstand zu sehen uns ist im Anhang differenziert dargestellt.

1.4 Interpretationshoheit der Ergebnisse durch den Auftraggeber, in Zusammenarbeit mit der Scoping-Gruppe

Der gesetzliche Auftrag an das Institut besteht in der Analyse der Evidenz in Bezug auf die Fragestellung. Die Bewertung des Instituts ist vom G-BA lediglich als Empfehlung von diesem zu berücksichtigen. Die Umsetzung dieser Empfehlungen muss vom G-BA ggf. an die versorgungsrechtlichen Rahmenbedingungen angepasst werden und in Form einer Entscheidung umgesetzt werden, wozu vom G-BA entsprechende Verfahrensregelungen zu formulieren sind. Die Analyse des beauftragten Instituts dient dem Auftraggeber daher also lediglich als Unterstützung für die endgültige Wertung und Entscheidung.

Der G-BA hat für seine Entscheidung neben den Kriterien der klinischen Wirksamkeit sowie der Wirksamkeit im Versorgungsalltag, die Wirtschaftlichkeit, die Sicherheit sowie soziale und ethische Kriterien und Versorgungsaspekte heranzuziehen und alle Faktoren gegeneinander abzuwägen. Hier spielen zum Beispiel auch Fragen der Verteilungsgerechtigkeit und des Zugangs zur Gesundheitsversorgung eine Rolle. Dabei ist gemäß dem gesetzlichen Auftrag eine eigenständige wissenschaftliche Bewertung durch den G-BA gefordert. Dementsprechend haben die Berichte des beauftragten Instituts lediglich empfehlenden Charakter für die Entscheidung des G-BA und dürfen nicht den Eindruck einer normsetzenden Regelung erzeugen. Kommt es trotz Scoping-Prozess im Ergebnis zu methodisch umstrittenen Bewertungen, muss der Auftraggeber diese klären.

Da im Rahmen der Bewertungen des G-BA immer wieder Fragen der Verteilungsethik adressiert werden, sollten die Auftraggeber, vornehmlich das BMG, die Entscheidungskriterien definieren.

2. Transparenz des Verfahrens

2.1 Themenfindung, Priorisierung und Zeitpläne

Gemäß den Vorgaben des § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V ist eine Öffnung der Themenfindung für die Öffentlichkeit und damit auch für alle Betroffenen zu realisieren. Daher sollte bei den Auftraggebern ein öffentliches Verfahren etabliert werden, durch das die Themen inklusive der Begründung der Themenwahl publiziert werden können. Ein vergleichbares Verfahren wird im DIMDI oder auch NICE bereits erfolgreich durchgeführt. In regelmäßigen Abständen sollen die Themenvorschläge überprüft und priorisiert werden.

Seite 8/15

Kriterien für die Selektion als Thema sind dabei u. a.:

- Zahl der von der Krankheit/Indikation betroffenen Versicherten
- Bedeutung der Maßnahme/Indikation
- unterschiedliche Qualitätsstandards in der Versorgung

Die Priorisierung sollte mittels formalisierter Konsensusverfahren wie z.B. nominalem Gruppenprozess oder Delphi-Panel erfolgen. Diese Priorisierung ist für das beauftragte Institut bindend.

2.2 öffentliche Ausschreibung und Auftragsvergabe nach publizierten Kriterien

Das beauftragte Institut hat zur Erledigung seiner Aufgaben wissenschaftliche Forschungsaufträge an externe Sachverständige zu vergeben (§ 139 b Abs. 3 S. 1 SGB V). Die Auswahl sollte hierbei aufgrund nachvollziehbarer, objektiver Kriterien erfolgen. Die Forderung im § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V nach durchgehender Verfahrenstransparenz macht eine öffentliche, europaweite Ausschreibung erforderlich. Dadurch wird erreicht, dass eine unbeschränkte Zahl von Experten ihre Dienste anbieten kann und keine Vorselektion durch die Auftraggeber erfolgt.

Voraussetzung für eine transparente Ausschreibung ist die eindeutige Beschreibung der zu erbringenden Leistung bei der isolierten Nutzenbewertung. Hierzu ist es erforderlich, dass der Auftrag möglichst klar formuliert wird. Eine Präzisierung alleine durch das beauftragte Institut ohne Beteiligung der im Gesetz genannten zu beteiligenden Gruppen ist nicht länger möglich. Die Ausschreibung und Auftragsvergabe an die externen Sachverständigen gemäß § 139b Abs. 3 SGB V kann erst erfolgen, wenn die Fragestellung im Rahmen des Scoping-Prozesses geklärt und darauf basierend der

vorläufige Berichtsplan erstellt wurde. Der genaue Wortlaut der Ausschreibung und alle erfolgreichen – ggf. pseudo- oder anonymisierten - Bewerbungen um die Aufträge müssen gemäß der Transparenzforderung des § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V zeitnah veröffentlicht werden, um mögliche Auswirkungen auf den Berichtsplan erfassen zu können.

Für den Fall etwaiger Beschwerden bzw. Nachprüfungen durch unterlegene Bewerber ist für alle Ausschreibungen mindestens Folgendes zu dokumentieren:

- Gründe für die Zuschlagserteilung
- Gründe für die Ablehnung
- Anzahl der eingegangenen Angebote
- Niedrigster und höchster Angebotspreis.

Seite 9/15

2.3 Darlegung der Entscheidungen zu allen eingegangenen Stellungnahmen im Bewertungsprozess

Der gesamte Verfahrensablauf der Bewertungen sieht mehrere Möglichkeiten zur Stellungnahme durch Betroffene und die Öffentlichkeit vor (siehe Anhang). Diese Stellungnahmen werden in den jeweiligen Schritten gesichtet und bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung wird entsprechend zeitnah dokumentiert und veröffentlicht.

Sowohl die eingegangenen Stellungnahmen als auch Kommentar und Begründung bezüglich der Berücksichtigung durch das beauftragte Institut sollten jeweils 2 Wochen nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens veröffentlicht werden und sollten immer Teil des jeweils folgenden Berichtsplans, Vor- oder Abschlussberichts sein. Für Einsprüche zu den Entscheidungen kann der Stellungnehmende die Scoping-Gruppe anrufen.

2.4 Implementierung einer Qualitätskontrolle durch ein transparentes, externes Peer Review Verfahren

Qualitätskriterium für jede wissenschaftliche Arbeit – und damit auch für Nutzenbewertungen des beauftragten Instituts – ist ein externes Peer Review, durch das die Forderungen des § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V erfüllt werden. Das Verfahren der internen und externen Begutachtung ist für alle Publikationen als obligatorisch einzufordern.

Peer-Review-Verfahren haben sich für wissenschaftliche Publikationen etabliert und sollten vergleichbar transparent für die Bewertungsverfahren des beauftragten Instituts angewandt werden. Die Auswahl der Peer-Reviewer muss dabei eine vom beauftragten Institut unabhängige Clearingstelle einnehmen. Die Ergebnisse der Reviews müssen im Sinne des Transparenzgebotes des GKV-WSG

zusammen mit dem jeweiligen Bericht veröffentlicht werden. Analog zu den etablierten Reviewverfahren der wissenschaftlichen Zeitschriften sollten die Reviewer dem Institut gegenüber anonym bleiben.

3. Anwendung der internationalen Standards

3.1 Bewertung der Evidenz pro Endpunkt

Das GKV-WSG definiert vor allem die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung von Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität als Kriterien. Die Frage nach der bestverfügbaren Evidenz für jedes genannte Kriterium lässt sich generell nur im Kontext der jeweiligen Fragestellung beantworten. So sind RCTs nicht für jede Fragestellung die „Level-1-Evidenz“. Dies gilt insbesondere für

- Populationsbezogene Informationen (z.B. Häufigkeit und Verteilung von Schweregraden einer Erkrankung),
- die Einordnung von Therapieoptionen in das vorhandene Therapieschema, da klinische Studien generell nicht alle vorhandenen Therapieoptionen abbilden können („place in therapy“),
- Fragen der Compliance oder Adhärenz, da hier die Studiensituation vom Versorgungsalltag abweicht.

Nach den Standards der EbM ist es unerlässlich, auch Daten der Studien niedrigerer Evidenzklassen für die Beantwortung der Fragen heranzuziehen, wenn keine Studien der nächsthöheren Evidenzklasse zur Verfügung stehen (Prinzip der besten verfügbaren Evidenz). Da abhängig von den Fragestellungen die Nutzenbewertung auf verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten beruht, muss für jeden dieser Endpunkte auch die Recherche nach dem Prinzip der „besten verfügbaren Evidenz“ erfolgen. Somit muss immer bis zu dem Level, auf dem Informationen erhältlich bzw. in ausreichender Zahl erhältlich sind, separat gesucht werden. Dies begründet auch, dass eine ausschließliche Suche eingeschränkt auf klinische Studien (RCT) nicht ausreichend ist.

Sind für eine Fragestellung bereits systematische Reviews durchgeführt, so müssen diese nach den Prinzipien der EbM mit höchster Priorität betrachtet und entsprechend bewertet und berücksichtigt werden. Eine Verwendung der Reviews ausschließlich zu Zwecken der „Handsuche“ von Literatur entspricht nicht den Standards der EbM. Eine Missachtung solcher vorhandenen Evidenz ist demnach nur bei belegten Mängeln der veröffentlichten Ergebnisse akzeptabel.

3.2 Sicherstellung eines ergebnisoffenen und transparenten Bewertungsprozesses

Die Bewertung der methodischen Qualität der individuellen Studien für die Evidenzsynthese ist der Kernschritt der isolierten Nutzenbewertung. Neben der Definition der Rahmenbedingungen für die Bewertung (Berichtsplan) kann hier – bewusst oder unbewusst – Einfluss auf die Bewertung genommen werden (Bewertungsbias). Daher ist es erforderlich, dass die zugrunde liegenden Entscheidungen zur Studienqualität nachvollziehbar und transparent vorgenommen werden. Die entsprechenden Kriterien wären idealerweise vor Kenntnis der Studienergebnisse festzulegen, obwohl dies in der Realität schwierig umzusetzen ist.

Seite 11/15

Deswegen ist zu fordern:

- einheitliche, sektorenübergreifende und vor Kenntnis der Studienergebnisse festgelegte Bewertungskriterien
- Veröffentlichung der Datenextraktionsbögen (Evidenztabelle)
- „verblindete“ Bewertung der Studienqualität
- Transparenz der individuellen Studienbewertung

Es existieren verschiedene publizierte Checklisten zur Bewertung der Studienqualität, wobei sich die meisten auf einen Studientyp spezialisieren. Diese definieren die Rahmenbedingungen, nach denen Studien bewertet werden. Die Studienbewertung muss anhand einer vorab definierten Checkliste sektoren- und indikationsübergreifend erfolgen.

Um individuelle Entscheidungen zur Studienqualität und Datenextraktion nachvollziehbar und überprüfbar zu machen, müssen im Rahmen des Vorberichts die Datenextraktionsbögen mit ihrem gesamten für die Bewertung relevanten Inhalt bereits im Vorbericht veröffentlicht werden.

Ideale Vorgehensweise für die Bewertung der Studienqualität ist die „Verblindung“ der Bewerter, indem sie nur mit den für die Bewertung erforderlichen Informationen konfrontiert werden. Dazu gehören explizit nicht die Behandlungsgruppenzugehörigkeit sowie die Studienergebnisse, da diese Informationen zu einem Bewertungsbias führen können.

Bei der Bewertung der Studien sollte zudem die Machbarkeit einer Studie berücksichtigt werden. Als Beispiel sei der Zusatznutzen einer Therapieoption in Hinblick auf Ereignisse genannt, die im Therapieverlauf erst spät eintreten. Zum einen können diese Ereignisse im Rahmen von Endpunktstudien nicht beobachtet werden, wenn das Präparat noch nicht ausreichend lange zugelassen ist oder es sich um Erkrankungen mit langen Verläufen handelt.

Hier sollte es möglich sein, Aussagen auch aufgrund von intermediären Endpunkten zu treffen und für die endgültige Fragestellung Modellierungen zuzulassen. Die Nichtberücksichtigung intermediärer Endpunkte würde bestimmte Erkrankungen und die betroffenen Patienten diskriminieren, da relevante Gesundheitsveränderungen erst viele Jahre nach Beginn bzw. Unterlassung der Intervention auftreten. Dies ist auch der Grund, weshalb die internationalen Zulassungsbehörden validierte intermediäre Endpunkte akzeptieren. Auch ist für manche Therapieoptionen eine Verblindung nicht durchführbar. Eine Studie mit fehlender Verblindung darf daher nicht per se zu einer Abwertung oder einem Ausschluss der Studie führen. Die Konsequenzen dieser fehlenden Verblindung sowie eine fehlende Alternative zu diesem Konzept müssen berücksichtigt werden.

Seite 12/15

3.3 Standardisierte Methodik der Evidenzsynthese

Die Synthese der gefundenen Evidenz erfolgt in der Regel quantitativ. Wird keine quantitative Evidenzsynthese durchgeführt, so sind die Gründe dafür explizit darzustellen. Für die Evidenzsynthese stehen biostatistische Verfahren wie die Meta-Analyse, Meta-Regression oder auch Bayes-Verfahren zur Verfügung. Korrekt angewandt liefern diese Verfahren Resultate, die eine Entscheidungsfindung gemäß der gestellten Fragestellung ermöglichen sollen. Wendet man die Verfahren allerdings nicht mit der entsprechenden Vorsicht an, können leicht Verzerrungen bis hin zu Fehlaussagen entstehen, deren Konsequenzen nicht mehr abschätzbar werden.

Bei der Evidenzsynthese sind dabei insbesondere folgende vier Aspekte zu beachten:

3.3.1 Bewertung der internen Validität der Studie

Zur Bewertung der internen Validität der Evidenzsynthese müssen insbesondere die folgenden Aspekte herangezogen werden:

a) Sensitivitätsanalysen hinsichtlich

- Studienqualität der individuellen Studien in der Evidenzsynthese
- Umgang mit Fehlwerten („missing values“) und relevanten Verletzungen des Studienprotokolls
- Umgang mit Studienabbruchern („drop-outs“)
- Berücksichtigung verschiedener Auswertungsprinzipien („intention-to-treat“ versus „per protocol“), um die Robustheit der Studienergebnisse gegenüber Annahmen hinsichtlich Therapieabbruchern und Patienten ohne adäquate Endpunktinformation zu überprüfen.

- Konsequenzen der Bewertung der Studienqualität

Die Berücksichtigung der oben aufgeführten Aspekte ist im Übrigen auch in den Richtlinien der International Conference on Harmonization (ICH-E9), sowie in „points to consider„ der EMEA festgelegt.

- b) Umgang mit Studienheterogenität sowohl im medizinischen als auch im statistischen Sinne
- c) Systematische und umfassende Bewertung derjenigen unerwünschten Ereignisse, die Endpunkte für Patientennutzen darstellen
- d) Quellen von Verzerrung („Bias“) in Originalstudien und Möglichkeiten zu deren Behandlung im Rahmen der Auswertung (z.B. durch „propensity score“ in Kohortenstudien)
- e) Berücksichtigung verschiedener Evidenzklassen: Bezüglich interner Validität sind ebenfalls versteckte Verzerrungen durch das Studiendesign zu untersuchen, z. B. ein möglicher Selektionsbias durch vorbehandelte Patienten (versteckte Responder vs. Non-Responder zu den einzelnen Vergleichspräparaten).

Seite 13/15

3.3.2 Bewertung der externen Validität

Die externe Validität beschreibt die Verallgemeinerbarkeit und Relevanz der Studie für die konkrete Fragestellung der isolierten Nutzenbewertung, insbesondere hinsichtlich Population, Vorbehandlung und des gewählten Therapieansatzes in den einzelnen Studien.

3.3.3 „A priori“-Bewertung der Kombinierbarkeit von Studien anhand des Vergleichs der externen Validität

Neben der externen Validität der einzelnen Studien ist zudem sicherzustellen, dass für die Evidenzsynthese insbesondere hinsichtlich Population, Vorbehandlung und des Therapieansatzes der Einzelstudien (z.B. Ersteinstellung, Therapieumstellung, Therapieerweiterung) eine sinnvolle Kombinierbarkeit von Studien sichergestellt ist. Eine fundamentale Frage ist dabei auch die nach der Übertragbarkeit von Studienergebnissen von Einzelsubstanzen auf Aussagen bezüglich Substanzklassen. Relevante Gesichtspunkte sind hier z. B. die Zahl der Studien mit verschiedenen Wirkstoffen zum selben Wirkstoffgruppenvergleich oder die Frage der benutzten Dosis in Einzelstudien.

3.3.4 Anwendung sachgerechter statistischer Methoden bei der Evidenzsynthese

Neben den „klassischen“ Verfahren wurden mit den Netzwerk Meta-Analysen (indirekte Meta-Analyse) in letzter Zeit auch moderne Verfahren entwickelt, um Probleme insbesondere bei fehlender Datenlage zum direkten (Nutzen-) Vergleich zu behandeln. Auch diese sollten angewandt werden, bevor aus der fehlenden direkten Evidenz fälschlich auf einen nicht vorhandenen Zusatznutzen geschlossen wird.

Nicht alle Fragen können zum Zeitpunkt der isolierten Nutzenbewertung anhand von dafür generierten Studien beantwortet werden. Als Beispiel sei hier die Bewertung von Endpunkten genannt, die erst nach einer langen Phase der Therapie beobachtet werden können und für die Therapieoptionen noch nicht lange genug verfügbar sind. In diesem Fall sollte auch für die isolierte Nutzenbewertung das Konzept der Modellierung herangezogen werden.

Seite 14/15

3.4 Darstellung der Gesamtevidenz

In der isolierten Nutzenbewertung werden häufig Fragestellungen aufgeworfen, für die die Originalstudien nicht primär angelegt waren. Dieses Problem sollte nicht ignoriert werden und erfordert entsprechende Methoden der Evaluation der Gesamtevidenz sowohl bei der Analyse als auch bei der Präsentation der Ergebnisse.

Die zur Bewertung des Nutzens herangezogenen Studien wurden für die Beantwortung expliziter Fragestellungen durchgeführt. Daher unterscheiden sich die Studien häufig in der Wahl der primären Zielgrößen, für die die Studien dann adäquat geplant sind.

Im Gegensatz zu prospektiv geplanten, konfirmatorischen klinischen Studien ist es grundsätzlich problematisch, bei einer Meta-Analyse von einer statistischen Signifikanz oder gar einem Typ-1 Fehler zu sprechen. Denn die Anzahl und Größe eingeschlossener Studien sind ja nicht a priori ein Designparameter. Deshalb erscheint es angemessener, bei der Darstellung der Ergebnisse den primär deskriptiven Charakter der Analyse zu berücksichtigen. Dies bedeutet, dass die statistische Evidenzbewertung gleichermaßen sowohl Lageschätzer, Konfidenzintervall und p-Wert einbeziehen sollte.

Zudem basiert die isolierte Nutzenbewertung auf der Betrachtung mehrerer patientenrelevanter Zielgrößen. Nur die gemeinsame Bewertung aller Faktoren kann zu einer adäquaten Beantwortung der Frage nach einem patientenrelevanten Zusatznutzen führen. Während diese Problematik in den individuellen Studien durch statistische Verfahren wie die Multiplizitätskorrektur oder Hierarchisierungsmethoden gelöst wird, ist auch dies bei post-hoc durchgeführten Evidenzsynthesen nur auf Kosten der Sensitivität der angewandten Methode (Typ 2 Fehler) möglich. Hypothesentestung

muss hier folgerichtig durch die deskriptive Beschreibung aller Schätzgrößen und Konfidenzintervalle ersetzt werden.

Auch die Anwendung von Bayes-Verfahren sollte hier explizit ins Auge gefasst werden. Durch diese Verfahren wird nicht nur die Debatte der Wahl des statistischen Modells überflüssig, sondern können auch alle Quellen der Informationen (d.h. insbesondere auch außerhalb von RCTs) berücksichtigt werden.

Die im Positionspapier dargestellten Arbeitsschritte im Gesamtta-
lauf erhalten Sie zum Download unter folgender Adresse:
<http://www.vfa.de/Ablauf-Bewertungsfragen>

Stand: 06.2007