

Auf den Punkt gebracht

Zahlen und Fakten
aus dem IQWiG 2017

FOKUS: QUALITÄTSSICHERUNG



Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8
50670 Köln
Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de

Internet

iqwig.de
gesundheitsinformation.de
themencheck-medizin.iqwig.de

Redaktion

Dr. phil. Beatrice Wolter
Dr. rer. soc. Anna-Sabine Ernst (verantwortlich)

Grafische Konzeption und Gestaltung

Désirée Gensrich, dbgw

Foto

S.23: Fotolia/VERSUSstudio

Druck

purpur GmbH

Inhalt

QUALITÄTSSICHERUNG IM IQWiG

Im Kombipack	2
Interne Checks in zwei Stufen	4

AMNOG

Nutzen oder Zusatznutzen: Wo liegt der Unterschied?	6
Dossierbewertungen: Weshalb und wie oft?	8
Neue onkologische Arzneimittel: Knapp 60 Prozent mit Zusatznutzen	10

ÜBERDIAGNOSTIK

Überdiagnosen – ein unterschätztes Problem	12
Mehr Patientenaufklärung vonnöten	14

STUDIENAUSWERTUNG UND -INTERPRETATION

Problem von Unterschieden bei Therapie- und Beobachtungsdauer	16
---	----

POTENZIALBEWERTUNGEN

Wann ist Potenzial erkennbar – und wann nicht?	18
--	----

GESUNDHEITSINFORMATIONEN

Gesundheitsinformationen entstehen: Ein Ablaufschema	20
--	----

FAKTEN ZUM INSTITUT

Was wie oft?	22
ThemenCheck Medizin: Die fünf ersten Berichte entstehen	23
Aufbau des IQWiG	25

Im Kombipack

Interne und externe Qualitätssicherung sind feste Elemente der IQWiG-Methodik.

Evidenzbasiert. Das IQWiG erstellt seine Gutachten nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin. Das heißt: Die Ergebnisse müssen jederzeit reproduzierbar und transparent nachvollziehbar sein.

Transparenz von Interessenkonflikten. So muss jeder, der für das IQWiG arbeiten möchte – ob als Mitarbeiter oder externer Sachverständiger – mögliche Beziehungen zu anderen Auftraggebern offenlegen. Damit erfüllt das Institut gesetzliche Vorgaben. Die entsprechenden Angaben von externen Sachverständigen werden in jedem Bericht dargelegt.

Externe Expertise. Standardmäßig bezieht das IQWiG externe Expertinnen und Experten während des gesamten Projektverlaufs mit ein. So sieht es auch das Sozialgesetzbuch V (SGB V § 139a) vor. Diese Externen begleiten die interdisziplinär zusammengesetzten IQWiG-Projektteams bei der Berichterstellung.

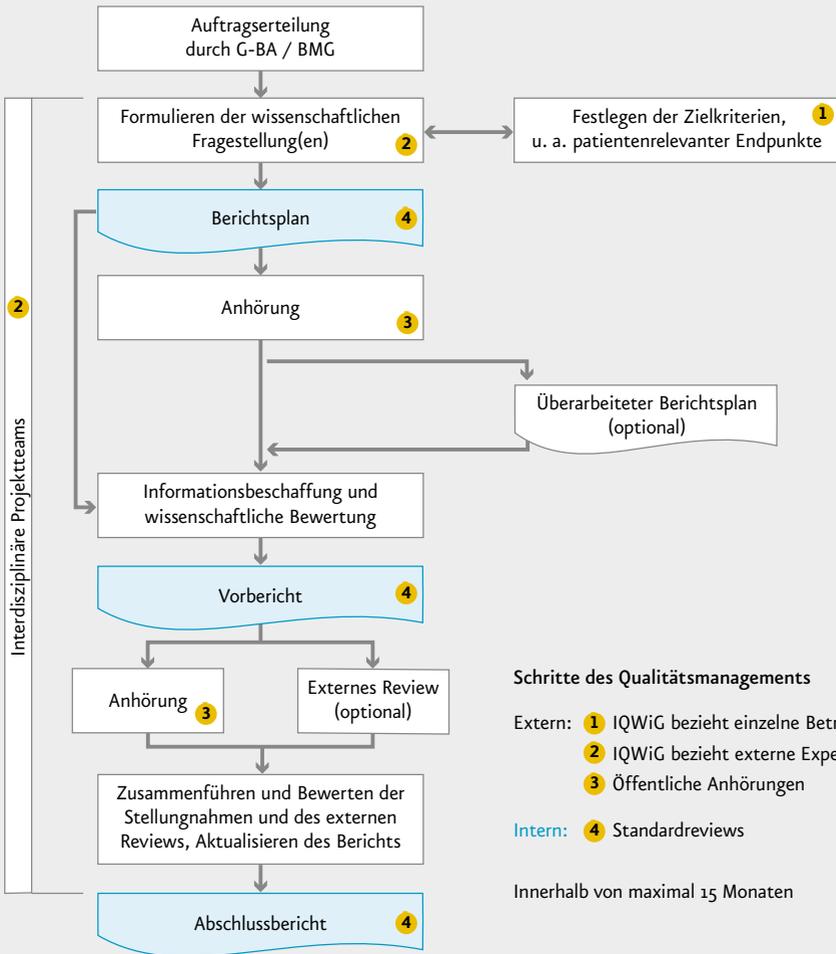
Patientenperspektive. Ebenso zieht das IQWiG je nach Themenstellung bereits bei der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung auch Patientinnen und Patienten hinzu.

Öffentliche Anhörungen. Das SGB V sieht vor, dass das Institut Vertreterinnen und Vertretern der Wissenschaft und bestimmten Organisationen Stellungnahmen zu Vorversionen der Berichte ermöglichen soll. Das IQWiG geht darüber hinaus, indem es den Berichtsplan und den Vorbericht standardmäßig nicht nur sämtlichen Stakeholdern, sondern auch interessierten Einzelpersonen zur Stellungnahme öffentlich anbietet.

Interne Fachreviews. Jedes zu veröffentlichende Dokument durchläuft im IQWiG jeweils vier interne Standardreviews. Dazu zählen zunächst drei fachspezifische Reviews (inhaltlich, biometrisch, Review zur Informationsrecherche). Ihnen schließt sich das fachlich übergreifende Abschluss-Review an, das von einem technisch-formalen Review komplettiert wird.

Effizient und termintreu. Das IQWiG arbeitet nach festen Terminvorgaben. Dies ergibt sich aus verschiedenen gesetzlichen Regelungen und Verfahrensordnungen. So hat es 15 Monate Zeit, um einen Bericht zu erstellen (s. Schaubild). Die zahlreichen externen und internen Elemente zur Qualitätssicherung dürfen dieses enge Zeitraster nicht sprengen.

Ein Bericht entsteht: Qualitätssicherung intern und extern



Schritte des Qualitätsmanagements

Extern: 1 IQWiG bezieht einzelne Betroffene ein
 2 IQWiG bezieht externe Experten ein
 3 Öffentliche Anhörungen

Intern: 4 Standardreviews

Innerhalb von maximal 15 Monaten

IQWiG 2017

Standard Operating Procedures (SOPs) helfen den interdisziplinären Projektteams, effizient und termintreu zu arbeiten.



Näheres im IQWiG-Methodenpapier Version 5.0, Kapitel 2.1.1: iqwig.de > Methoden > Methodenpapier

Interne Checks in zwei Stufen

Jedes veröffentlichte Dokument durchläuft vor seiner Veröffentlichung ein zweistufiges internes Review-Verfahren, kurz QS-1 und QS-2 genannt.

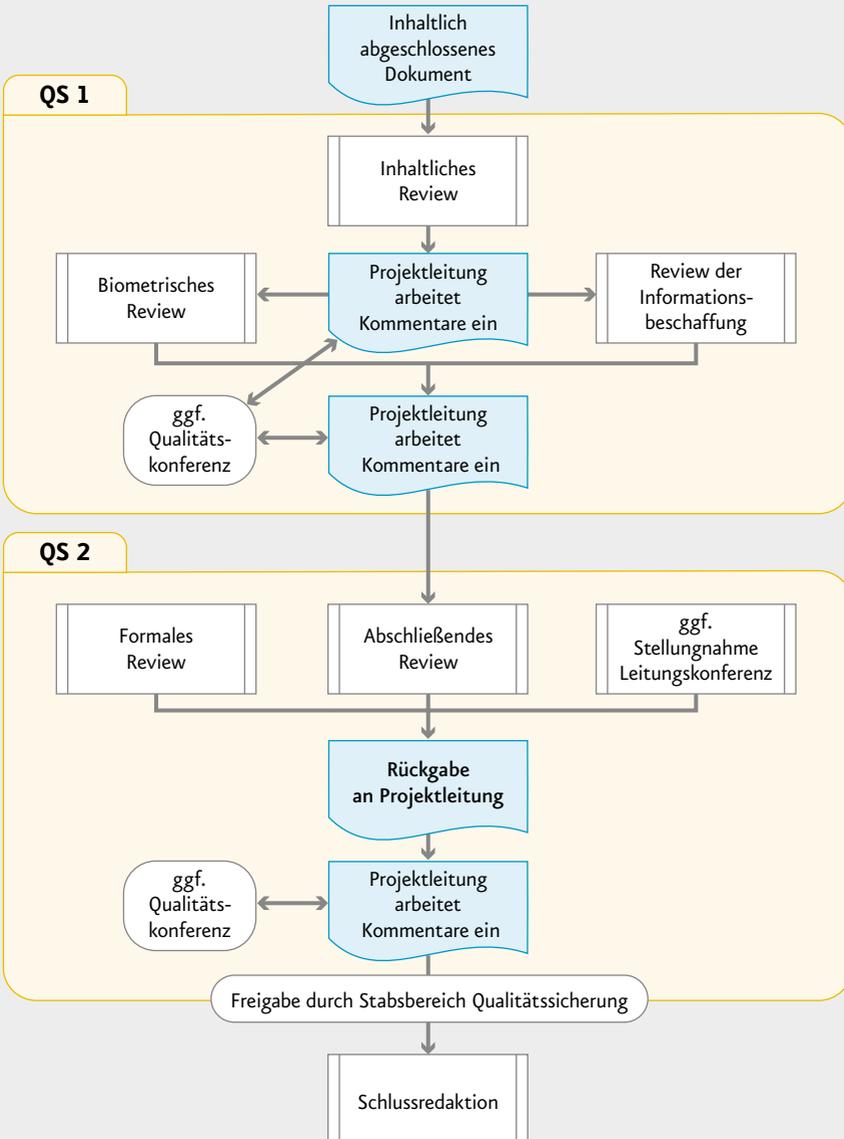
Stufe 1 (QS-1): Der projektverantwortliche Mentor führt ein detailliertes wissenschaftliches Review am betreffenden Dokument durch. Parallel erstellen Kolleginnen und Kollegen aus den entsprechenden Fachressorts aus ihren Perspektiven ein biometrisches Review und eines der Informationsbeschaffung. Die Projektgruppe arbeitet alle Kommentare ein und stellt das Dokument vorläufig fertig.

Stufe 2 (QS-2): Die Projektleitung übergibt sodann das von der Projektgruppe konsentiertere Dokument zum formal-technischen und letzten inhaltlich übergreifenden Abschluss-Review. Unabhängig vom bisherigen Projektverlauf führen IQWiG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler, die nicht Teil der Projektgruppe sind, die beiden letzten Sichtungen durch. Die Institutsleitung und gegebenenfalls auch das oberste interne Führungsgremium im IQWiG (Leitungskonferenz) können in dieser Phase Kommentare einbringen. Erst wenn alle Kommentare aus den abschließenden Reviews geklärt sind, gibt der Stabsbereich Qualitätssicherung ein Dokument frei für die Schlussredaktion, bei der das Dokument ins finale Format gebracht und zur Veröffentlichung vorbereitet wird.

Ziel. Alle Reviewschritte dienen dem Ziel, eine hohe Qualität von IQWiG-Dokumenten sicherzustellen. Templates zu jedem Gutachtentyp erleichtern den Projektteams das strukturierte Arbeiten. Denn alle Produkte des IQWiG müssen bezüglich Methodik, Bewertungsmaßstäben und Darstellung nicht nur richtig sein, sondern sollen für alle Zielgruppen nachvollziehbar und untereinander konsistent sein. Erst wenn dies der Fall ist, steht das finale Dokument zur Weitergabe an die Auftraggeber des IQWiG und schließlich zur Veröffentlichung bereit.

Internationale Dimension. Das modulare Qualitätssicherungssystem des IQWiG steht Pate bei der Entwicklung eines Standard-Prozesses zur Qualitätssicherung internationaler HTA-Berichte, der aktuell auf Ebene des europäischen Netzwerks EUnetHTA entsteht.

Interne Qualitätssicherung: Standardmäßig in zwei Modulen



Nutzen oder Zusatznutzen: Wo liegt der Unterschied?

Wie unterscheidet sich der Zusatznutzen vom Nutzen eines neuen Arzneimittels?

AMNOG. Mit dem Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) führte der Gesetzgeber den Begriff des Zusatznutzens in das Sozialgesetzbuch V (§ 35a) ein. Seitdem ist rechtlich festgelegt, dass neu zugelassene Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sofort nach Markteintritt eine Bewertung ihres Zusatznutzens durchlaufen müssen (= frühe Nutzenbewertung). Hierzu legt der Hersteller ein Dossier mit allen relevanten Daten vor. Das IQWiG erstellt eine Dossierbewertung, der G-BA beschließt schließlich über den Zusatznutzen. Dieser Beschluss dient als Entscheidungsgrundlage dafür, zu welchem Preis der Hersteller das neue Arzneimittel anbieten darf.

Definition Nutzen. Der patientenrelevante therapeutische Effekt im Vergleich zu einem Placebo macht den Nutzen eines neuen Arzneimittels aus. Hat sich der Gesundheitszustand verbessert, die Krankheitsdauer verkürzt, das Überleben verlängert, haben sich Nebenwirkungen verringert und die patientenrelevante Lebensqualität verbessert, geht dies in einer Gesamtschau in den Nutzen eines neuen Arzneimittels ein.

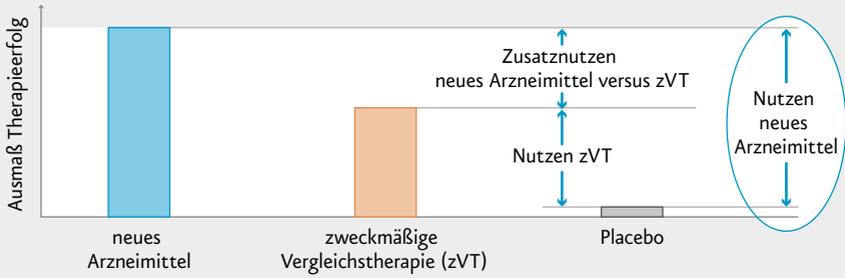
Definition Zusatznutzen. Die Höhe des Zusatznutzens ergibt sich aus dem Vergleich des patientenrelevanten therapeutischen Effekts gegenüber der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), die in gewissem Sinne den Therapiestandard in Deutschland repräsentiert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fest. Sie ist in der Regel zugelassen und erstattungsfähig. Ferner ist die verfügbare Evidenz zur zVT ein wesentliches Auswahlkriterium, und ob sich die zVT praktisch bewährt hat. Eine weitere Variante ergibt sich, wenn das neue Arzneimittel zusätzlich zu einer Basistherapie als Add-on gegeben wird. Die Basistherapie muss dann der zVT entsprechen.

WEBTIPP

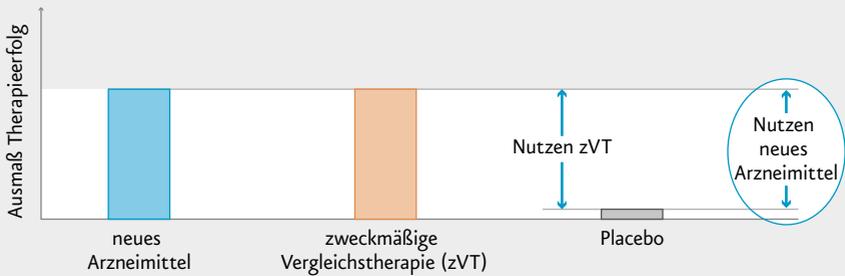
Näheres zur Bewertung des Zusatznutzens von neuen Arzneimitteln im IQWiG-Methodenpapier Version 5.0, Seite 61ff:
IQWiG.de > [Methoden](#) > [Methodenpapier](#) > [Version 5.0](#)

Zusatznutzen: Wann ja – wann nein?

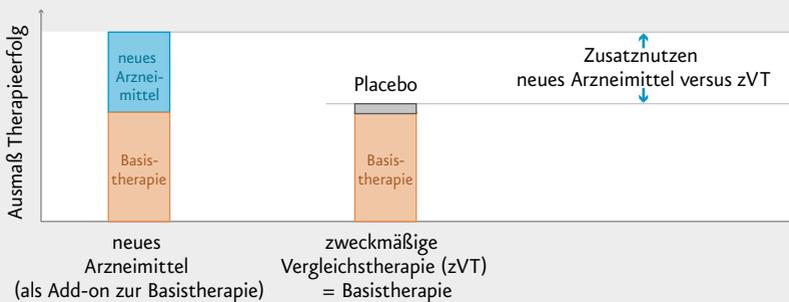
Zusatznutzen vorhanden



Kein Zusatznutzen vorhanden



Sonderfall: Zusatznutzen bei neuem Arzneimittel als Add-on



IQWiG 2017

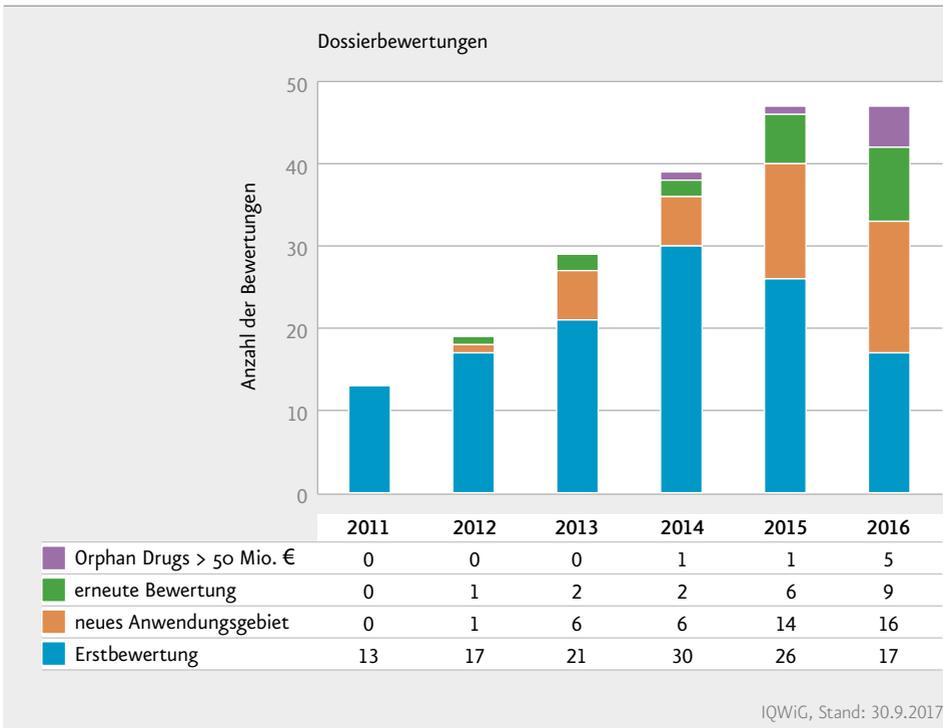
Dossierbewertungen: Weshalb und wie oft?

Verschiedene Anlässe bewirken, dass das IQWiG Dossierbewertungen erstellt.

Erstbewertung: Seit 2011 regelt das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG), dass neu zugelassene Arzneimittel eine frühe Nutzenbewertung durchlaufen müssen (siehe

Seite 6f). Zu diesem Zweck beauftragt der G-BA das Institut regelhaft mit der Erstbewertung. Aber auch Folgebewertungen führt das IQWiG durch als sogenannte erneute Bewertungen,

Dossierbewertungen: Anzahl und Anlass



oder wenn ein Arzneimittel für ein neues Anwendungsgebiet zugelassen wurde. Ferner bewertet das IQWiG Orphan Drugs, die die 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten haben (siehe weiter unten). Grundlage dafür sind jeweils die Dossiers, die die Hersteller beim G-BA einreichen.

Erneute Bewertung: Der G-BA kann Beschlüsse über den Zusatznutzen befristen, wenn wichtige Daten noch fehlen und weitere Studien erforderlich sind. Nach Fristablauf durchläuft das Arzneimittel erneut das AMNOG-Verfahren. Eine erneute Bewertung ist auch dann möglich, wenn der Hersteller eine solche aufgrund neuer Daten beim G-BA beantragt oder der G-BA selbst auf solche neuen Daten aufmerksam wird.

Neues Anwendungsgebiet: Wird für einen bereits zugelassenen Wirkstoff ein neues Anwendungsgebiet ergänzt, bewertet das IQWiG den Zusatznutzen zusätzlich im Hinblick auf dieses neue Anwendungsgebiet.

Orphan Drugs: Bei Arzneimitteln gegen seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) gilt der Zusatznutzen formal mit der Zulassung als belegt, wenn sein Jahresumsatz nicht 50 Millionen Euro in der gesetzlichen Krankenversicherung übersteigt. Das IQWiG bewertet dann die Größe der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung und die Therapiekosten. Überschreitet der Orphan-Drug-Umsatz die 50-Millionen-Euro-Grenze, erfolgt eine reguläre frühe Nutzenbewertung. Das Schaubild links zeigt die Orphan Drugs, welche eine reguläre frühe Nutzenbewertung durchlaufen haben.

Neue onkologische Arzneimittel: Knapp 60 Prozent mit Zusatznutzen

Bis Ende September 2017 führte das IQWiG 203 frühe Nutzenbewertungen durch. Davon bezogen sich 74 auf Krebserkrankungen.

60 versus 30 Prozent. Bei knapp 60 Prozent dieser 74 onkologischen Arzneimittel stellte das IQWiG einen Zusatznutzen fest. Aber nur bei knapp 30 Prozent aller 129 bewerteten nicht-onkologischen Arzneimittel war dies der Fall. Zusätzlich zeigten sich einige weitere Besonderheiten bei den onkologischen Bewertungen.

Fortgeschrittene Tumore. Eine IQWiG-Publikation aus dem Jahr 2015 (siehe Literaturtipp) berichtet von 29 Dossiers zu onkologischen Indikationen, die das IQWiG bis Ende Mai desselben Jahres bewertet hatte. Eins der Ergebnisse lautet: Alle Dossiers zu diesen Krebs-Erkrankungen bezogen sich auf fortgeschrittene Tumorstadien. Insbesondere bei fortgeschrittenen Tumoren sind die Überlebenschancen zumeist besonders schlecht und Verbesserungen deshalb leichter erkenn- und nachweisbar. Die onkologischen Dossiers, die das IQWiG bis Ende September 2017 auswertete, umfassten allerdings auch in wenigen Fällen frühere Tumorstadien.

Wechsel des Studienarms. Ferner können bei onkologischen Studien Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Studientherapie meist beenden, wenn die Erkrankung weiter fortschreitet (Progression). Häufig wechseln sie dann auf eine andere Therapie. Bei einem Teil der Studien ist in einer solchen Situation für Mitglieder der Kontrollgruppe der Wechsel auf die experimentelle Therapie erlaubt. Dies erschwert jedoch die Interpretation der Studienergebnisse jenseits des Endpunkts Progression beziehungsweise des progressionsfreien Überlebens vollends (siehe auch Seite 16f). Der Wechsel des Studienarms wird zumeist als ethische Notwendigkeit begründet. Dabei wird unterstellt, dass das neue Arzneimittel der Kontrollbehandlung überlegen sei.

Differenzierte Bewertung. Die IQWiG-Methodik erweist sich für die Bewertung als sehr gut geeignet und erlaubt eine differenzierte Bewertung. Bei den Onkologika wurde dadurch das gesamte Spektrum der möglichen Bewertungsergebnisse (von „erheblicher Zusatznutzen“ bis „geringerer Nutzen“) ausgeschöpft. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in den 14 Fällen, bei denen das IQWiG in

den onkologischen Indikationen das Ausmaß „erheblich“ vergeben hatte, das Ausmaß bis Mai 2015 stets niedriger eingestuft. Bis September 2017 ist er dem IQWiG in der Bewertung „erheblich“ einmalig gefolgt. Dies zeigt auch, dass die Bewertungen des Instituts nicht grundsätzlich kritischer sind als die des G-BA.

LITERATURTIPP

Lange S: Besonderheiten von onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2015; Volume 109, Issue 6: 417-430

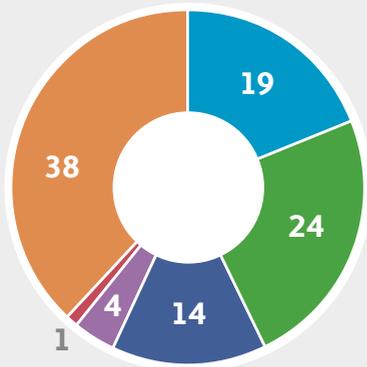
WEBTIPP

Detaillierte Informationen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V finden sich im IQWiG-Methodenpapier Version 5.0, Seite 62ff: IQWiG.de > Methoden > Methodenpapier > Version 5.0

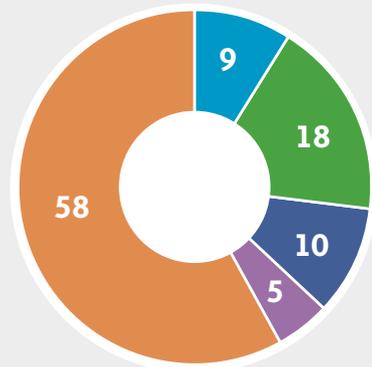
Dossierbewertungen – wie sehen die Ergebnisse aus?

Angaben in Prozent, jeweils maximaler Zusatznutzen und nach Addendum (= Folgebewertung)

Neue onkologische Arzneimittel
(N = 74)



Neue Arzneimittel – gesamt
(N = 203)



■ erheblich
 ■ beträchtlich
 ■ gering
 ■ nicht quantifizierbar
 ■ geringerer Nutzen
 ■ kein Zusatznutzen

IQWiG, Stand: 30.9.2017

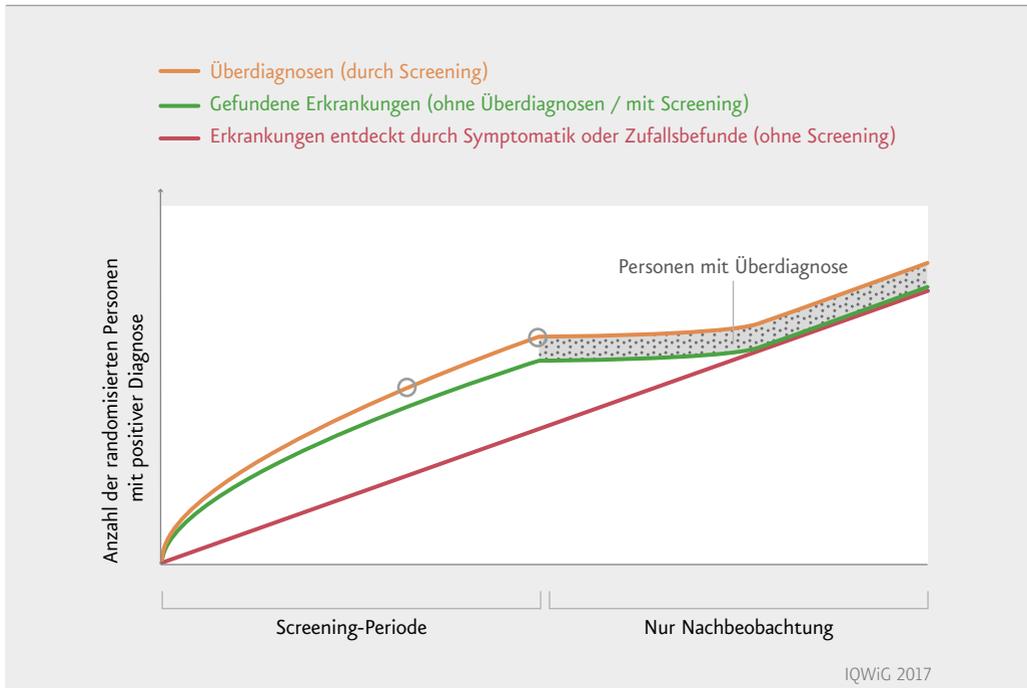
Überdiagnosen – ein unterschätztes Problem

Eine Überdiagnose ist die Diagnose einer Erkrankung, die sich ohne eine Untersuchung nie bemerkbar gemacht und keine Beschwerden ausgelöst hätte.

Vorhersagen oft unmöglich. Überdiagnosen kann es grundsätzlich bei allen Früherkennungsuntersuchungen geben. Bei Krebs sind sie besonders bedeutsam, weil hier zum einen

viele Früherkennungsuntersuchungen angeboten werden. Zum anderen ist es gerade bei frühen Krebsformen oft unmöglich, verlässlich vorherzusagen, wie sich ein kleiner Krebs

Schematische Darstellung: Kein Screening ohne Überdiagnosen



weiterentwickelt. Nicht jeder Krebs wird groß und lebensgefährlich. Manch ein Krebs schreitet nur sehr langsam fort, und in seltenen Fällen kann der Krebs sogar von allein wieder verschwinden, wie etwa beim Neuroblastom bei Kleinkindern.

Nachteil des Screenings. Da die Überdiagnose im Verlauf eines Menschenlebens nicht als solche erkennbar ist, wird die Problematik meist unterschätzt. Erst in den letzten Jahren hat man erkannt, dass oft ein Großteil der durch Screening entdeckten Erkrankungsfälle nie zu Symptomen geführt hätte. Hier macht die Diagnostik selbst die Menschen krank, denn Überdiagnosen schaden, weil sie psychisch belasten und oft überflüssige Behandlungen nach sich ziehen.

Möglicher Vorteil des Screenings. Wird ein Tumor durch Screening in einem frühen Stadium entdeckt, so kann dies oft auch Vorteile haben. Die Behandlung kann früher beginnen und kann dann womöglich effektiver oder weniger invasiv sein.

Überdiagnosen mitbedenken. Beim Abwägen zwischen Vor- und Nachteilen von Screeningmaßnahmen sollten deshalb Überdiagnosen stets auch mitbedacht werden.

 **WEBTIPP**

Näheres zu Überdiagnosen im Abschlussbericht Nr. P14-03 „Einladungsschreiben und Entscheidungshilfe zum Mammographie-Screening“:
[IQWiG.de](#) > [Projekte & Ergebnisse](#) > [Publikationen](#) > [IQWiG-Berichte](#) > [P14-03](#)

Mehr Patientenaufklärung vonnöten

Wie häufig kommen Überdiagnosen bei der Krebsfrüherkennung vor?

Erheblicher Anteil. Eine Auswertung von internationalen Literaturquellen zum Thema Überdiagnosen und Krebsfrüherkennung (siehe Literaturliste) – durchgeführt von zwei IQWiG-Wissenschaftlern – kam zu einem bemerkenswerten Ergebnis: Der Anteil der Überdiagnosen an allen durch Früherkennung erreichten Krebsdiagnosen ist nicht verschwindend gering, sondern erheblich (siehe Tabelle, Seite 15). Allerdings variieren die in der Literatur gefundenen Schätzungen oft. Bisweilen sind die Berechnungen unsicher, etwa durch Modellierung anhand nicht randomisierter Studien. Oder die betrachteten Früherkennungsprogramme unterscheiden sich, beispielsweise in Bezug auf die gescreenten Altersgruppen.

Erfassung per RCT. Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) lässt sich bei geeigneter Studiendauer erfassen, wie viele der richtig-positiven Befunde in einer Früherkennung tatsächlich Überdiagnosen sind. Findet beispielsweise die Früherkennung 100 Krebserkrankungen, dann müssten auch ohne Früherkennung etwa 100 Krebserkrankungen auftreten, eben nur später. Voraussetzung für das Erkennen von Überdiagnosen per RCT ist, dass die Nachbeobachtung der beiden

Studienarme nach Ende des Screenings lange genug andauert. Aus der Differenz von Früherkennungsdiagnosen zu Krebserkrankungen ergeben sich die Überdiagnosen.

Beispiel Schilddrüsenkrebs. Manchmal fällt erst viele Jahre nach Einführung einer Früherkennungsuntersuchung anhand von Krebsregisterdaten auf, dass sich die Anzahl der Krebsdiagnosen in einem Land vervielfacht hat, dass aber die Krebssterblichkeit nahezu unverändert ist. Beispielsweise hat sich in vielen westlichen und asiatischen Ländern binnen weniger Jahre durch die immer häufigere Anwendung der Ultraschalldiagnostik die Häufigkeit von Schilddrüsenkrebs vervielfacht. Externe Gründe (z. B. Strahlenexposition), die diesen Anstieg erklären könnten, sind nicht erkennbar [siehe Literaturquelle 1]. Auch die Mortalität aufgrund von Schilddrüsenkrebs veränderte sich nicht.

Eher kontra Früherkennung. Das Argument, dass ein Krebs in der Bevölkerung häufiger auftritt, taugt daher oft wenig, um Krebsfrüherkennung zu begründen. Eine rasch steigende Krebsinzidenz spricht daher manchmal eher gegen als für Früherkennungsuntersuchungen. Wie die Literatúrauswertung ergab, gibt

Geschätzter Anteil von Überdiagnosen in der Krebsfrüherkennung

Krebserkrankung	Früherkennungsuntersuchung	Anteil Überdiagnosen	Quellen
Neuroblastom	Urintest auf Vanillinmandelsäure (bei Kleinkindern)	50 bis 90 %	Schilling 2002 ^[2] , Woods 2002 ^[3] , Hiyama 2008 ^[4]
Mammakarzinom	Mammografie	15 bis 20 %	Independent UK Panel on Breast Cancer Screening ^[5]
Prostatakarzinom	PSA-Serumspiegel	30 bis 40 %	Independent UK Panel on Breast Cancer Screening ^[5]
Schilddrüsenkarzinom	Sonografie	50 bis 70 %	Vaccarella 2016 ^[1]
Lungenkarzinom	Computertomografie (bei Rauchern)	ca. 20 %	Patz 2014 ^[6]

Die Prozentangaben beziehen sich auf die durch Früherkennung gefundenen Fälle (nicht auf alle neu diagnostizierten Erkrankungsfälle).

Ausgewertet wurde unter anderem folgende Literatur:

- [1] Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375(7): 614-617.
- [2] Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1047-1053.
- [3] Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1041-1046.
- [4] Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F et al. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2008; 371(9619): 1173-1180.
- [5] Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 2013; 108(11): 2205-2240.
- [6] Patz EF, Jr., Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 269-274.

Quelle: KVH-Journal, Oktober 2017, Seite 31

es viele Beispiele, in denen weniger Krebsfälle auftreten, wenn keine Früherkennungsuntersuchungen stattfinden, und dies auch, wenn man die Studienpopulation mehrere Jahre nachverfolgt hat.

LITERATURTIPP

Die Ergebnisse der Literaturarbeit der IQWiG-Wissenschaftler finden sich hier: Sauerland S, Rummer A: Überdiagnosen durch Krebsfrüherkennung. Ein komplexes, oft unterschätztes Problem. *KVH-Journal*, 10/2017, 30-32

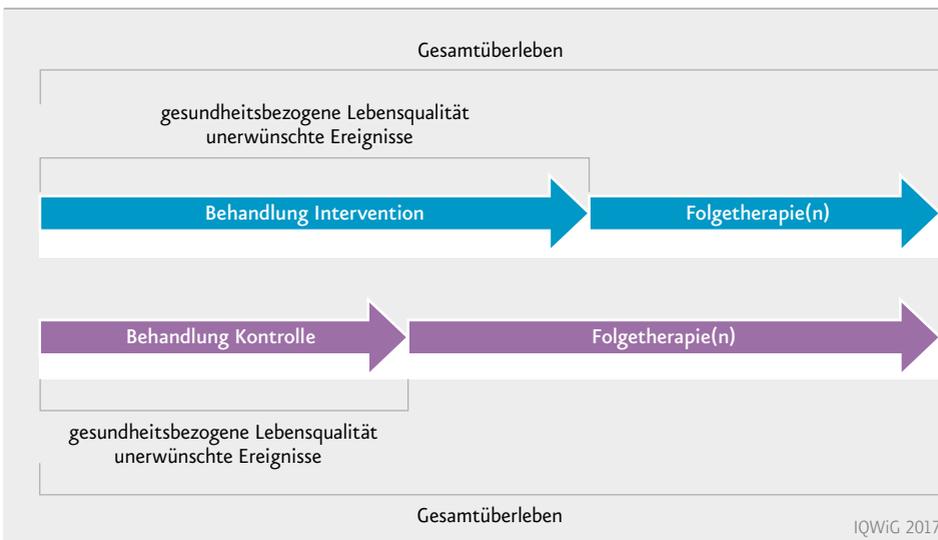
Problem von Unterschieden bei Therapie- und Beobachtungsdauer

Zuweilen werden Patientinnen und Patienten in Studien in der Kontrollgruppe kürzer beobachtet als in der Interventionsgruppe. Dies erschwert die Interpretation der Studienergebnisse.

Ursachen. Wurde die Therapie in Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich lange angesetzt und endet die Beobachtung zeitgleich mit der Therapie, sind die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen verschieden.

Sie unterscheiden sich auch, wenn die Beobachtung bei Therapieabbruch beendet wird und Zeitpunkt und Häufigkeit der Abbrüche sowie deren Gründe zwischen den Behandlungsgruppen verschieden sind. Schreitet beispielsweise in

Therapiedauer versus Beobachtungsdauer



einer onkologischen Studie der Tumor bei den Patientinnen oder Patienten je nach Gruppe unterschiedlich stark fort (Progression) und endet deswegen die Beobachtung, führt dies zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Gruppen.

Probleme. Der Vergleich der Gruppen ist nicht mehr fair, wenn eine Gruppe kürzer beobachtet wird als die andere Gruppe. Werden zum Beispiel unerwünschte Ereignisse gezählt, kann das seltenere Auftreten in einer Gruppe allein darauf zurückzuführen sein, dass diese Gruppe kürzer beobachtet wurde. Daraus ergibt sich, dass die Auswirkungen von Therapieentscheidungen nicht adäquat beurteilt werden können. Ein zusätzliches Problem ergibt sich, wenn neben der unterschiedlich langen Beobachtung eines Endpunkts zwischen den Gruppen die Endpunkte auch noch unterschiedlich lange erfasst werden. In onkologischen Studien wird das Gesamtüberleben häufig für beide Gruppen bis zum Studienende erhoben, während weitere Endpunkte, wie etwa Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse, wegen Einsetzen einer Progression nicht weiterverfolgt werden. Dadurch ist eine Gesamtabwägung über alle Endpunkte hinweg erschwert.

Fazit. Zur Lösung dieser Problematik sollten zukünftig die Patientinnen und Patienten für alle Endpunkte über die gesamte Studiendauer beobachtet werden. Vorzeitige Therapieabbrüche sollten nicht zur vorzeitigen Beendigung der Beobachtung führen.

Wann ist Potenzial erkennbar – und wann nicht?

Seit 2015 ist der Weg zur Bewertung einer schmalen Palette von Medizinprodukten gesetzlich geebnet. Auf freiwilliger Basis sind Potenzialbewertungen seit 2012 möglich.

Geheimhaltungspflicht (§ 137e). Bereits seit 2012 können Medizinprodukte-Hersteller und -Anbieter Potenzialbewertungen freiwillig beim G-BA beantragen (§ 137e). Die Bewertungsverfahren unterliegen der Geheimhaltung, bis ein Potenzial festgestellt ist. Das IQWiG konnte bislang 33 Projekte zu Potenzialbewertungen bearbeiten, davon sind zwei publiziert, da der G-BA aufgrund der Feststellung eines Potenzials eine Erprobungsregelung beschlossen hatte.

Potenzialbegriff. Zusammen mit dem § 137e wurde 2012 der Potenzialbegriff in das Sozialgesetzbuch V (SGB V) eingeführt. Die Gesetzesbegründung definierte ihn damals so:

- Das „Potential [...] kann sich etwa daraus ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass [...] die Methode [...] eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.“
- Das notwendige Potenzial als Behandlungsalternative fehle dann, wenn die Methode „als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.“

Hohe Risikoklassen (§ 137h). 2015 ergänzte der Gesetzgeber das SGB V um den § 137h. Seitdem ist vorgegeben, dass Methoden, bei denen Medizinprodukte hoher Risikoklasse zum Einsatz kommen, daraufhin zu bewerten sind, ob sie einen Nutzen oder zumindest ein Potenzial für

Beispiele und Erfahrungen: Wann wird Potenzial bejaht?

- ▶ Vergleichende Studien zeigen Effekt in einem Surrogatendpunkt.
- ▶ Indirekter Vergleich von Fallserien zeigt Unterschied zu herkömmlichen Methoden.
- ▶ Randomisiert-kontrollierte Pilotstudie liefert vielversprechende Kurzeitergebnisse.
- ▶ Therapie ist weniger invasiv und zeigt in vergleichenden Studien ähnlichen Nutzen wie herkömmliche Verfahren.
- ▶ Diagnostischer Test ist weniger invasiv und zeigt mindestens ähnlich hohe Testgüte.

eine erforderliche Behandlungsalternative aufweisen. Erfasst werden aber nur Methoden, die

- a) gänzlich neu sind: sich also von etablierten Behandlungsmethoden deutlich unterscheiden;
- b) besonders invasiv sind: also einen erheblichen Eingriff in wesentliche Organfunktionen bedeuten;
- c) besonders teuer sind: also nicht über die „normale“ Vergütung im Krankenhaus ausreichend finanzierbar sind.

Erfahrungen aus der bisherigen Bewertungspraxis. Das IQWiG hat 2017 die ersten Methoden nach § 137h bewertet. Es erarbeitete acht Berichte zu zwei Methoden. Bei zwei Indikationen war ein Potenzial erkennbar. Dabei stellte es in Anlehnung an die Potenzialdefinition der Gesetzesbegründung verschiedene Fragen an die von Kliniken und/oder gegebenenfalls auch Herstellern eingereichten Unterlagen:

- Ist die neue Methode insgesamt „unwirksam oder gar schädlich“? Oder überwiegen die erkennbaren Vorteile der neuen Methode

ihre erkennbaren Nachteile?

- Zeigen die Studien so positive Effekte, dass sich hieraus die Erwartung eines Nutzens ergibt?
 - Können Surrogatendpunkte berücksichtigt werden, wenn Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten noch fehlen?
 - Kann aufgrund des Wirkprinzips, z. B. Nichtinvasivität, von einem möglichen Vorteil einer neuen Methode (bei vergleichbarer Wirksamkeit) ausgegangen werden?
 - Lässt sich die Evidenz von einer untersuchten Indikation auf eine andere übertragen?
- Beispielhafte Ergebnisse der ersten Bewertungen sowie aus den schon seit 2012 möglichen Potenzialbewertungen nach § 137e finden sich in der Auflistung unten.

 **WEBTIPP**

Die Gesetzesbegründung steht im Gesetzentwurf zum GKV-VStG vom 5.9.2011 auf Seite 32 und 123ff: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/040/1804095.pdf>

Näheres zum § 137h auf der Seite des G-BA: [g-ba.de](http://www.g-ba.de) > Informationsarchiv > Verfahren nach § 137h SGB V

Beispiele und Erfahrungen: Wann wird Potenzial verneint?

- ▶ Methode befindet sich noch in Entwicklung.
- ▶ Therapeutische Konsequenz aus diagnostischem Testergebnis ist unklar.
- ▶ Behandlungsstrategie (Screening + Therapie) wurde bislang in keiner einzigen Studie untersucht.
- ▶ Einzige Studie zur Fragestellung fand keinen Vorteil.
- ▶ Grundsätzliche Therapiewirksamkeit (bei geringerer Invasivität) ist fraglich.
- ▶ Keinerlei klinische Daten zur angefragten Indikation liegen vor.

IQWiG 2017

Gesundheitsinformationen entstehen: Ein Ablaufschema

Bei der Auswahl der Themen für gesundheitsinformation.de stützt sich das IQWiG auf verschiedene Quellen.

Zusammensetzung des Themenpools. Primär bearbeiten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Gesundheitsinformationen zu einem Katalog von Themen, der insbesondere häufige Krankheiten, Diagnosen und Gesundheitsfragen umfasst. Ferner nutzen sie für ihre Themenwahl die Gutachten und Berichte, die im Institut entstehen. Das IQWiG kann auch direkt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) oder vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Aufträge zur Bearbeitung bestimmter Themen erhalten. Ebenso können Bürgerinnen und Bürger auf der Website gesundheitsinformation.de Themenvorschläge einreichen.

Routinemäßige Aktualisierung. Jeder Text hat ein auf der Website dokumentiertes „Haltbarkeitsdatum“. Sofern es keinen vorzeitigen Aktualisierungsanlass gibt, prüft das IQWiG nach drei Jahren jede Gesundheitsinformation auf Aktualität. Um ferner aktuelle Signale zu erfassen, die eine Überarbeitung oder sogar ein Zurückziehen einer Gesundheitsinformation erfordern könnten, überwachen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des IQWiG Quellen wie die Cochrane Database of Systematic Reviews

(Cochrane Reviews) und das McMaster Online Rating of Evidence (MORE). Zudem erfassen sie Warnhinweise deutscher, europäischer und US-amerikanischer Zulassungsbehörden.

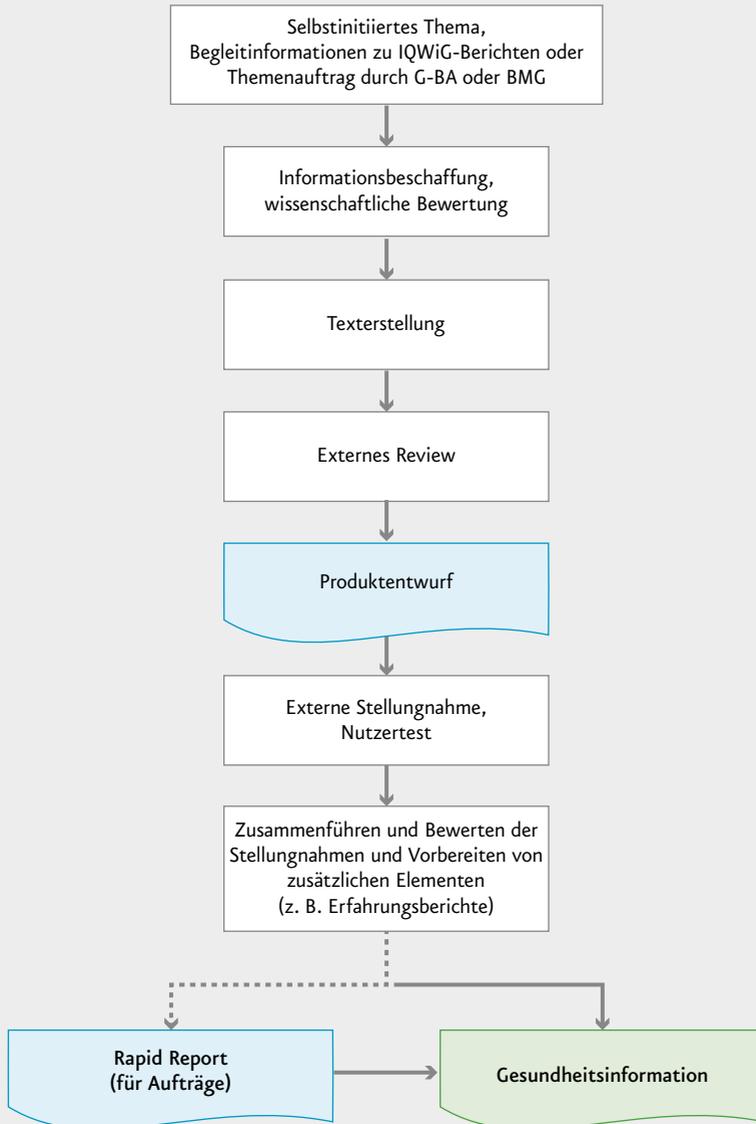
Qualitätssicherung. Ein externes Review vor der finalen Texterstellung und eine externe Stellungnahme zum fertigen Text holt das Institut routinemäßig ein. Mit einem Nutzertest überprüft es die Verständlichkeit.

WEBTIPP

Die Gesundheitsinformationen des IQWiG finden sich hier:
gesundheitsinformation.de

Die Methodik des IQWiG zur Erstellung von Gesundheitsinformationen steht in Kapitel 7 des IQWiG-Methodenpapiers Version 5.0:
iqwig.de > *Methoden* > *Methodenpapier 5.0*

Vom Thema zur Gesundheitsinformation



IQWiG 2017

Was wie oft?

Insgesamt 674 Aufträge erhielt das IQWiG vom 16.11.2004 bis zum 30.09.2017. Davon hat es im selben Zeitraum 585 abgeschlossen.

Der Generalauftrag ermöglicht es dem IQWiG auch in Eigenregie Fragen von grundsätzlicher Bedeutung aufzugreifen und zu bearbeiten. So hat das IQWiG seit 2004 im Rahmen des Generalauftrags 19 Arbeitspapiere veröffentlicht.

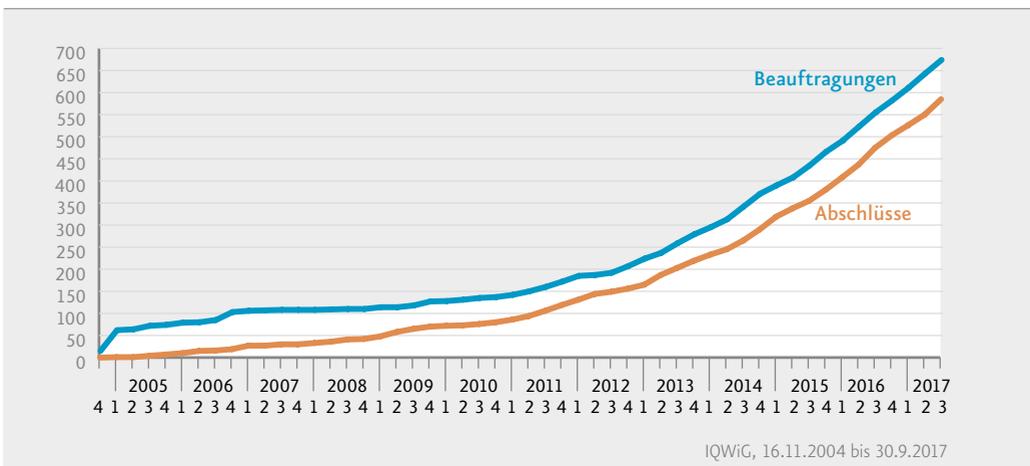
Abgeschlossene Projekte seit 2004

Addenda	109
Berichte	112
Bewertungen gemäß § 137h	8
Dossierbewertungen	262
Potenzialbewertungen	33
Rapid Reports	40
Sonstige Projekte*	21
Arbeitspapiere gemäß Generalauftrag	19

* Mitberatungen zu Dossiers (14) und Aufträge zu Gesundheitsinformationen (7)

IQWiG, Erfassungszeitraum 16.11.2004 bis 30.9.2017

Beauftragungen und Abschlüsse (summiert)



ThemenCheck Medizin: Die fünf ersten Berichte entstehen

Das Besondere ist: Alle Themen stammen von Bürgerinnen und Bürgern.

Welche Vor- und Nachteile hat eine Untersuchungsmethode oder Behandlungsform? Diese Frage steht im Zentrum von fünf HTA-Berichten (HTA = Health Technology Assessment), die derzeit unter Leitung des IQWiG entstehen. Die ersten werden voraussichtlich 2019 veröffentlicht.



Projekt-Nummer	Medizinische Fragestellung	Erläuterung
HT17-01	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?	Unter Lippen-Kiefer-Gaumenspalte werden verschiedene angeborene Fehlbildungen zusammengefasst, bei denen Lippen, Oberkiefer und/oder Gaumen nicht vollständig zusammengewachsen sind. Mithilfe der nicht in den Körper eindringenden (nicht invasiven) Nasoalveolar-Molding-Methode sollen die Kiefer- und Gaumenteile und Lippen einander angenähert werden, durch kieferorthopädische Maßnahmen wie Gaumenplatten, Klebestreifen und Nasenstege.
HT17-02	Krebs: Kann eine begleitende Musiktherapie zu besseren Behandlungsergebnissen beitragen?	Die Musiktherapie wird auch als begleitende Maßnahme verstanden, bei der der gezielte Einsatz von Musik zur Förderung seelischer, körperlicher und geistiger Gesundheit beschrieben wird: Musik wahrnehmen und Musizieren sollen gesundheitsförderliche Prozesse in Gang setzen und einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität haben.

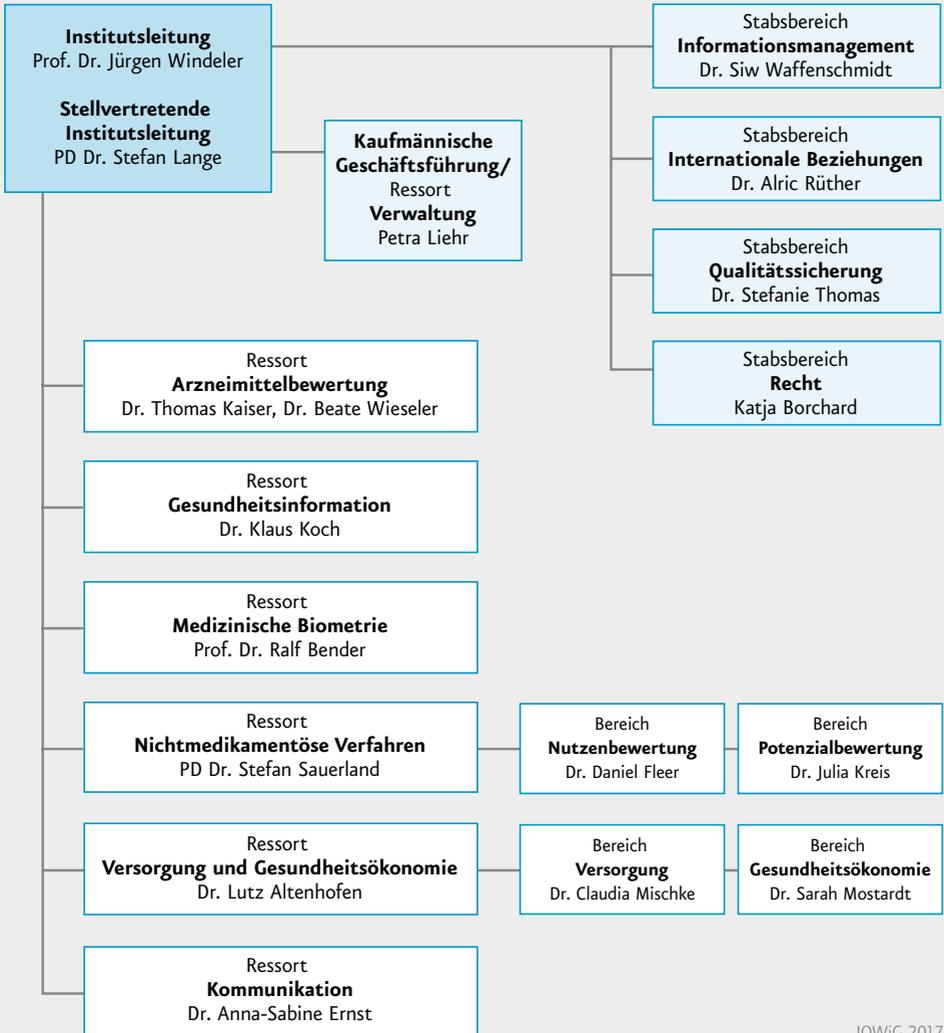
Projekt- Nummer	Medizinische Fragestellung	Erläuterung
HT17-03	Suizidale Krisen bei unipolarer Depression: Welchen Einfluss haben nicht medikamentöse Maßnahmen auf deren Bewältigung?	Depressionen sind psychische Störungen, die mit Selbsttötung (Suizid) verbunden sein können. Dabei wird in Gedanken, durch aktives Handeln oder passives Unterlassen oder durch Handeln lassen der Tod angestrebt oder in Kauf genommen. Nicht medikamentöse Verfahren – wie Kognitive Verhaltenstherapie, Problemlösetherapie, psychodynamische Kurzzeittherapie – sowie intensive Nachbetreuung mit regelmäßigem Kontakten sollen sich wiederholendes suizidales Verhalten reduzieren.
HT17-04	Idiopathische Skoliose: Kann eine Videorasterstereografie eine radiologische Untersuchung in der Nachsorge ersetzen?	Die Skoliose ist eine seitliche Abweichung der Wirbelsäule von der Längsachse mit verdrehten und verformten Wirbeln. Idiopathische Skoliosen treten insbesondere während der Jugend in starken Wachstumsphasen auf und sollen alle 3 bis 6 Monate kontrolliert werden. Als strahlungsfreie Methode kommt dafür die Videorasterstereografie infrage, ein computergestütztes lichtoptisches Verfahren zur dreidimensionalen Darstellung der Wirbelsäule.
HT17-05	Angststörungen: Führt der ergänzende Einsatz der Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapie bei psychotherapeutischen Behandlungs- und Anwendungsformen zu besseren Ergebnissen?	Angststörungen werden typischerweise behandelt mit Psychotherapie und Medikamenten oder auch einer Kombination von beiden. Bei posttraumatischen Belastungsstörungen wurden Hinweise auf eine mögliche Wirkung der Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapie (EMDR) gefunden. Dabei verfolgt der Patient / die Patientin zwei Finger der Therapeutin / des Therapeuten bis schnelle, ruckartige Blickfolgebewegungen auftreten.

 **WEBTIPP** _____

Näheres unter:
[ThemenCheck-medicin.iqwig.de](https://www.themencheck-medicin.iqwig.de)

Aufbau des IQWiG

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



www.iqwig.de