

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag A09-01
Version 1.0
Stand: 03.03.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.07.2009

Interne Auftragsnummer:

A09-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans.....	2
2.1.1 Inhaltliche Vorverurteilungen	2
2.1.2 Pathophysiologie	2
2.2 Prüf- und Vergleichsintervention – Zulassungsstatus	3
2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	3
2.4 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien, beste verfügbare Evidenz	4
2.5 Studiendauer.....	5
2.6 Einschluss von Studien, die die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
2.7 Studienpopulation, fehlende Wert	7
2.8 Modell für Meta-Analysen.....	8
2.9 Analyse kategorialer Variablen	9
2.10 Subgruppen.....	9
2.11 Literaturverzeichnis.....	11
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	13
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	13
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen	14
3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	14
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	16
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	16
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	16
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	17

4.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	18
4.4.1	Begrüßung und Einleitung	18
4.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Studiendauer	19
4.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Modelle mit zufälligen Effekten.....	26
4.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Studienpopulation, fehlende Werte	31
4.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	33
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....		36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASS	Acetylsalicylsäure
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
FEM	Fixed Effect Model (Modell mit festen Effekten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomised Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REM	Random Effects Model (Modell mit zufälligen Effekten)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 23.11.2009 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.11.2009 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 21.12.2009 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 28.01.2010 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf das Berichtsplankapitel „Hintergrund“. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte werden nachfolgend diskutiert.

2.1.1 Inhaltliche Vorverurteilungen

Eine Stellungnahme merkte an, dass der Hintergrund wertende Aussagen zu Dipyridamol und Acetylsalicylsäure (ASS) enthalte, welche nicht ausreichend belegt seien und deren selektive Auswahl auf fehlende Objektivität hindeute. Zu Dipyridamol wurden hierbei die Beschreibung der vasodilatatorischen Eigenschaften der nicht retardierten Form und die Auslösung von Kopfschmerzen genannt. Zu ASS wurden die Ausführungen zur Ulzerogenität kritisiert.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Bei den genannten Sachverhalten handelt es sich um in der wissenschaftlichen Gemeinschaft bekannte und relevante Phänomene. Sowohl die vasodilatatorischen Eigenschaften nicht retardierten Dipyridamols als auch die Auslösung von Kopfschmerzen wurde hierbei mit Zitaten hinterlegt [1,2]. Es ist auch nicht nachvollziehbar, warum die Zitierung der Fachinformation von Aggrenox® aus Sicht der Stellungnehmenden keine relevante Quelle darstellt, sondern die Nennung weiterer Studien gefordert wird. Die Fachinformation bildet die relevanten Nebenwirkungen einer Substanz auf Basis aktueller Daten ab, auch wenn die Informationen für einen quantitativen Vergleich mit anderen Arzneimitteln nicht geeignet sind.

Da für die Ulzerogenität von ASS im vorläufigen Berichtsplan kein Zitat genannt wurde, wurden 2 Zitate im überarbeiteten Berichtplan ergänzt [3,4].

Zusammenfassend ergab sich über die Zitatergänzung hinaus keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.1.2 Pathophysiologie

In einer Stellungnahme fanden sich Kommentare, die sich auf Aussagen zur Pathophysiologie des Schlaganfalls im Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans bezogen. Inhaltlich bezogen sich diese Kommentare primär darauf, dass aus Sicht des Stellungnehmenden die Behandlung

und Prävention von Schlaganfällen nicht von einem Vorhandensein der Arteriosklerose abhängen, da hinsichtlich der Pathophysiologie und der Ursache zerebrovaskulärer Ereignisse andere Mechanismen im Vordergrund stünden. Die hierzu im vorläufigen Berichtsplan gemachten Aussagen wurden entsprechend überarbeitet.

2.2 Prüf- und Vergleichsintervention – Zulassungsstatus

In einer Stellungnahme wurde der Sachverhalt kommentiert, dass die Nutzenbewertung nur im Rahmen des für Prüf- und Vergleichsinterventionen in Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen soll. Es wurde die Frage gestellt, ob Effektmodifikatoren vorlägen, die einer Übertragbarkeit von Daten außerhalb der Zulassung entgegenstünden. Außerdem wurde angemerkt, dass eine derartige Einschränkung der Evidenzbasis dem Ziel einer umfassenden Bewertung der zur Verfügung stehenden Evidenz entgegenstehe.

Hierzu ist zunächst anzumerken, dass die Beauftragung des Instituts durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zumeist im Rahmen der Zulassung erfolgt und diese somit auch bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist [5]. Vor diesem Hintergrund ist das im Berichtsplan beschriebene Vorgehen zum Zulassungsstatus für Prüf- und Vergleichsinterventionen zu sehen. Wie im Methodenpapier des Instituts beschrieben [5], können Studien, die allein aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen werden, in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sofern die Studienergebnisse auf innerhalb der Zulassung behandelte Patienten anwendbar sind. Zur Beurteilung der „Anwendbarkeit“ ist hierbei die Gleichwertigkeit der betreffenden Effekte mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen oder hinreichend sicher plausibel zu machen. Zu den im Berichtsplan genannten Zulassungskriterien (insbesondere Dosierung und Zubereitungsform) sind dem Institut keine entsprechenden Belege bekannt und wurden in den Stellungnahmen auch nicht genannt. Davon unabhängig wird im Vorbericht dargestellt, welche Studien allein aufgrund der Nichterfüllung des Zulassungsstatus aus der Bewertung ausgeschlossen wurden.

Durch das beschriebene Vorgehen, welches auch hinreichend anwendbare Evidenz außerhalb des Zulassungsstatus berücksichtigt, ist nach Meinung des Instituts eine umfassende Bewertung gewährleistet. Eine kritiklose Erweiterung der Evidenzmenge allein kann nicht die Begründung für den Einschluss nicht zulassungskonformer Studien sein. Ziel ist die adäquate Beantwortung der Frage einer Nutzenbewertung. Hierzu muss die eingeschlossene Evidenz in der Lage sein, die richtigen Aussagen zu treffen. Eine alleinige Erweiterung der Datenbasis könnte im Gegenteil sogar zu einer Verfälschung des Ergebnisses führen.

Ein Änderungsbedarf für den Berichtsplan ergab sich daher nicht.

2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Eine Stellungnahme nahm Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Endpunkte. Die Stellungnehmenden empfanden es hierbei als nicht nachvollziehbar, dass der

Endpunkt „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ eine weitere Unterteilung, beispielsweise in Blutungen und verschiedene Gesamtraten, erhielt und eine weitere Spezifizierung von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (wegen Kopfschmerz und Magen-Darm-Beschwerden) hinzugefügt wurde.

Die Untersuchung von Gesamtraten trägt der übergeordneten Betrachtung unerwünschter Arzneimittelwirkungen Rechnung. Darüber hinaus strebt das Institut in seinen Nutzenbewertungen aber auch an, potenziell relevante unerwünschte Wirkungen zu untersuchen, die für den Einsatz einer zu evaluierenden Intervention einen wesentlichen Stellenwert haben [5]. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die im Berichtsplan berücksichtigten Blutungen zu sehen. Aufgrund der Stellungnahme wurde auf die Nennung von Kopfschmerz und Magen-Darm-Beschwerden bei Studienabbrüchen verzichtet, da die Ergebnisse zu diesen einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht entscheidungsleitend sind.

2.4 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien, beste verfügbare Evidenz

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomised Controlled Trials – RCT) durchgeführt wird.

Die Stellungnehmenden stellten die Berücksichtigung der „best available evidence“ als maßgebliches Konzept der evidenzbasierten Medizin (EbM) dar und legten nahe, dass dies seitens des Instituts mit der Forderung nach randomisierten kontrollierten Studien als „best evidence“ interpretiert werde. Zur Unterstützung des „best available evidence“-Prinzips wurden die überarbeiteten Methoden des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zitiert [6].

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass RCT für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf beide Gruppen gewährleistet werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen 2 Therapieoptionen beobachtet werden, diese nicht den Risikofaktoren, sondern in der Regel der entsprechenden Therapieoption zugeordnet werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen i. d. R. RCT bzw. systematische Übersichten von RCT für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden.

Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCT für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCT fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden,

zeigt sich dies deutlich [7]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCT berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCT beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätspunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstige Aspekte des Patientennutzens [7].

Das in einer Stellungnahme ausführlich zitierte Methodenpapier des NICE (Abschnitt 3.2.8 in [6]) besagt keineswegs, dass in jedem Fall Non-RCT-Evidenz herangezogen werden muss, sondern dass dies „in some circumstances“ als Ergänzung zu RCT fallbezogen erfolgen soll.

Auch innerhalb der für diese Nutzenbewertung relevanten Indikation finden sich Beispiele dafür, dass die ausschließliche Einbeziehung von RCT im Vordergrund steht. Für die Bewertung des Nutzens von Clopidogrel und Dipyridamol in der Prävention okklusiver vaskulärer Prozesse beschränkte sich auch das britische NICE im Technology Appraisal 90 auf randomisierte Studien [8], ebenso wie die Cochrane Collaboration in einer systematischen Übersicht zu Dipyridamol in der Schlaganfallprävention [9].

Zusammenfassend lässt aus Sicht des Instituts keines der vorgebrachten Argumente die Einbeziehung nicht randomisierter Studien als notwendig erscheinen, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergab. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht generell die Möglichkeit, auf qualitativ angemessene Studien zu verweisen, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden eine valide Beantwortung der Fragestellung des Berichts ermöglichen.

2.5 Studiendauer

Mehrere Stellungnahmen kritisierten die im vorläufigen Berichtsplan definierte Mindeststudiendauer von 6 Monaten, die in Bezugnahme auf Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) an die kardiovaskuläre Präventionstherapie und die Untersuchung akuter Therapieeffekte (hier bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) erfolgte [10].

Hierbei argumentierten die Stellungnehmenden, dass die Übertragbarkeit der zitierten EMA-Guideline die ungleiche Pathophysiologie koronarer (eher atherosklerotisch) und zerebraler (eher thromboembolisch, mikroangiopathisch) Ereignisse außer Acht lasse. Außerdem würden durch diese Mindeststudiendauer Daten zur subakuten Therapiephase nicht berücksichtigt. Diese, aufgrund des bestehenden hohen Rezidivrisikos, relevante Therapiephase werde zumeist in kürzeren Studien untersucht, ebenso wie relevante Endpunkte zur Wiederherstellung der Funktionalität der Patienten. Längere Studien nähmen meist Patienten bis zu 6 Monate nach dem Indexereignis auf. Insgesamt sei der (frühe) Therapiebeginn relevanter als die eigentliche Länge der Therapie [11,12]. Die Stellungnehmenden stellten hierbei unterschiedliche Forderungen zur Anpassung der

Mindeststudiendauer auf, die von 3 Monaten bis hin zum Fallenlassen des Kriteriums, auch bezugnehmend auf das im Projekt A04-01A gewählte Vorgehen, reichen.

Die beschriebene Sachlage wurde auch im Rahmen der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan diskutiert. Inhaltlich wurden hierdurch keine neuen Argumente vorgebracht. Es wurde jedoch noch deutlicher herausgearbeitet, dass es als wahrscheinlich gelten kann, einen relevanten Effekt der für diese Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Therapie auch in der frühen Therapiephase und bei kürzerer Studiendauer zeigen zu können. Des Weiteren wurde diskutiert, dass die (gemeinsame) Interpretation und etwaige Zusammenfassung von Studiendaten, die mit Unterschieden in Therapiebeginn und -dauer erhoben wurden, Probleme bereiten könnte.

Hinsichtlich der Würdigung der vorgebrachten Argumente kann den Stellungnahmen im Punkt Übertragbarkeit der EMA-Guideline nicht unbedingt gefolgt werden, da es in der zitierten EMA-Guideline durchaus neben kardialen auch um zerebrovaskuläre Ereignisse geht, die explizit unter der Definition „kardiovaskulär“ subsumiert werden [10]. Des Weiteren findet sich auch in einem weiteren EMA-Dokument, welches sich explizit mit dem akuten Schlaganfall beschäftigt, die Forderung einer Studiendauer von zumindest 3 Monaten für Pivotalstudien [13]. Dies entspricht dem Zeitraum, der von einigen Stellungnehmenden als adäquat erachtet wurde. Die Relevanz der subakuten Therapiephase und eines frühen Therapiebeginns kann jedoch nachvollzogen werden. Es ist in der Tat wünschenswert, die hierzu vorliegende Evidenz im Rahmen dieser Nutzenbewertung unabhängig von der Studiendauer zu berücksichtigen. Allerdings besteht grundsätzlich die Auffassung, dass Therapieeffekte, die durch einen frühen Therapiebeginn erreicht werden, auch über eine Phase von 6 Monaten nachbeobachtet werden können und – speziell bei Fragen der Sekundärprävention – auch sollten.

Zusammenfassend und in Anbetracht der im Rahmen der Erörterung herausgearbeiteten Relevanz von Daten aus Studien vor allem mit frühem Beginn, aber kürzerer Dauer wurde das Kriterium zur Mindeststudiendauer im überarbeiteten Berichtsplan gestrichen. Die hieraus eventuell resultierenden Probleme der Datenaggregation werden in Kenntnis der vorhandenen Datenlage im Vorbericht adressiert. In jedem Fall sind entsprechende Subgruppenanalysen vorgesehen. Das dann gewählte Vorgehen wird mit dem Vorbericht zur Anhörung gestellt.

2.6 Einschluss von Studien, die die Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen

Im vorläufigen Berichtsplan wurde ausgeführt, dass Studien, die die Kriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) nicht vollständig erfüllen, auch dann eingeschlossen werden, wenn die Erfüllung aller dieser Kriterien für jeweils mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten gilt. Diese Einschränkung wurde in einer Stellungnahme als nicht sachgerecht interpretiert. Die Stellungnehmenden forderten bzw. gingen davon aus, dass 80 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe das Kriterium E1, E2 bzw. E3 erfüllen sollten.

Die beschriebene Schlussfolgerung der Stellungnehmenden ist richtig. In der Tat sollten 80 % der Patienten jeder Behandlungsgruppe die Kriterien erfüllen. Für das Kriterium E1 (Population) ist dies auf alle jeweiligen Behandlungsgruppen zu beziehen und damit mit der Gesamtstudienpopulation gleichzusetzen. Für die Kriterien E2 (Prüfintervention) und E3 (Vergleichsintervention) bezieht sich das Kriterium jeweils auf die Interventionsgruppe bzw. auf die Vergleichsgruppe der Studie. Die Schilderung des Kriteriums im Berichtsplan wurde konkretisiert und angepasst. Außerdem wurde die Konkretisierung der relevanten Studienphasen (subakutes Stadium oder langfristige Sekundärprävention) dem Einschlusskriterium E1 zugeordnet (vorher E2), da diese Studienphasen sich ebenfalls auf die gesamte Studienpopulation beziehen.

2.7 Studienpopulation, fehlende Wert

Im vorläufigen Berichtsplan wird ausgeführt, dass in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht einbezogen werden, insbesondere wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Dies gilt in der Regel dann, wenn die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, d. h. der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % ist. In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass dies nicht gerechtfertigt sei, da die primäre Auswertung beim betreffenden Indikationsgebiet meist eine Analyse der Zeit bis zum nächsten Auftreten des Zielereignisses sei, bei der alle Patienten berücksichtigt würden, über die Informationen vorlägen. Hierbei wurde auch das Ersetzungsverfahren Last Observation Carried Forward (LOCF) als adäquate Vorgehensweise angeführt, d. h. das Fortschreiben des letzten verfügbaren Werts zu einem Endpunkt unter Behandlung für etwaige Studienabbrecher. Demnach seien Ausfallraten nicht gleichzusetzen mit dem Prozentsatz von Patienten, der nicht in die Analyse einbezogen werde.

Im Rahmen der Erörterung wurde das im vorläufigen Berichtsplan beschriebene Vorgehen seitens des Instituts erläutert. Es wurde dargestellt, dass die 70 %-Regel tatsächlich nur auf den Prozentsatz von Patienten, der nicht in die Analyse für einen bestimmten Endpunkt einbezogen wurde, angewendet wird und dies nicht regelhaft mit Ausfallraten gleichzusetzen ist, denen mit den benannten Ersetzungsverfahren begegnet wird. Vielmehr betrifft das Kriterium Situationen, in denen für mehr als 30 % der Patienten keinerlei Werte für einen bestimmten Endpunkt vorliegen und somit auch kein Ersetzungsverfahren möglich ist. Des Weiteren wurde klargestellt, dass in einem solchen Fall nicht, wie ebenfalls in der betreffenden Stellungnahme nahegelegt, die Studie komplett ausgeschlossen wird. Lediglich der betreffende Endpunkt wird dann nicht betrachtet.

Nach dieser Erläuterung zu den im vorläufigen Berichtsplan beschriebenen Inhalten wurde seitens der Stellungnehmenden bestätigt, dass die vorgebrachten Einwände geklärt wurden: ein Änderungsbedarf für den Berichtsplan ergab sich daher nicht.

2.8 Modell für Meta-Analysen

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Verwendung des Modells mit zufälligen Effekten (Random Effects Model: REM) als primäre Analyse nicht gerechtfertigt sei. Das REM solle nicht als Standardmodell gelten, vielmehr solle primär ein Modell mit festen Effekten (Fixed Effect Model: FEM) verwendet werden; dies entspreche auch dem internationalen Standard der EbM. Als weitere Argumente führten die Stellungnehmenden an, dass unter Annahme der Nullhypothese eines gleichen mittleren Behandlungseffekts über Studien hinweg das FEM vorzuziehen sei, da es nicht, wie das REM, von einer Interaktion zwischen Therapie und Studie ausgehe. Des Weiteren habe das REM Schwächen in seiner Robustheit insbesondere bei geringer Studienanzahl und unterschiedlicher Studiengröße.

Nach Einschätzung des Instituts gibt es in der Frage nach dem grundsätzlich geeigneten Modell, FEM oder REM, zur Berechnung eines gepoolten Schätzers im Rahmen einer Meta-Analyse keine allgemeingültige, eindeutige Empfehlung [14-16]. Auch in der aktuellen Veröffentlichung zum Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-Statement heißt es: „There is no consensus about whether to use fixed- or random-effects models, and both are in wide use.“ [17] PRISMA ist ein evidenzbasierter Minimalstandard zur Publikation von systematischen Reviews und Meta-Analysen. Die Aussage, dass das FEM nach dem Standard der EbM dem REM vorzuziehen sei, kann daher nicht nachvollzogen werden. Bei der Auswahl einer der beiden Methoden handelt es sich vielmehr um eine Entscheidung, die sich an inhaltlichen Aspekten orientieren muss.

Grundsätzlich ist die Durchführung einer Meta-Analyse nur ein Teil der Gesamtbewertung im Rahmen der Nutzenbewertung. Zunächst werden die Struktur und die Heterogenität der vorliegenden Studien untersucht. Dabei werden auch die Anzahl der Studien und die Verteilung der Studienparameter berücksichtigt und es wird überprüft, ob die Berechnung eines gepoolten Schätzers sinnvoll ist. Bei zu heterogener Datenlage wird unter Umständen kein gepoolter Schätzer berechnet. Mögliche Effektmodifikatoren werden im Rahmen von Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen untersucht [5]. Das Institut verwendet zur Durchführung von Meta-Analysen primär das REM, da dieses Modell – im Gegensatz zum FEM – die Berücksichtigung von möglicherweise heterogenen Studienergebnissen ermöglicht, ohne eine Heterogenität vorauszusetzen. Das REM ist ein allgemeineres Modell, welches das FEM als Spezialfall enthält. Mit sinkender Heterogenität der Einzelstudien-ergebnisse konvergiert das REM gegen das FEM und bei Homogenität der Studien ($I^2 = 0$) fallen beide Modelle zusammen. Bei homogener Studienlage liefern beide Modelle also (fast) identische Ergebnisse, sodass in der Praxis keine abweichenden Resultate zu erwarten sind. Bei heterogener Studienlage sind die Voraussetzungen des FEM dagegen nicht erfüllt, daher ist in solchen Fällen das REM das geeignetere Modell. Laut Borenstein et al. 2009 ist im Falle der Zusammenfassung von publizierten Studienergebnissen das REM im Allgemeinen der plausiblere Ansatz [16]. Auch Whitehead 2002 sieht – bei einer größeren Anzahl von Studien – eine Präferenz für das REM [15]. Eine Simulationsuntersuchung von Brockwell & Gordon

2001 hat gezeigt, dass schon bei geringer Heterogenität (bei geringer Anzahl von Studien) das FEM das vorgegebene Niveau (α -Fehler) weniger gut einhält als das REM [18].

Bei Vorliegen eines gemeinsamen Effekts bei allen Studien, d. h. die Modellvoraussetzungen des FEM sind erfüllt, liefert das FEM einen validen Test für die Nullhypothese eines generellen Effekts. Liegen jedoch unterschiedliche Effekte zwischen den Studien vor, ist der gepoolte Schätzer im FEM kein sinnvoller Effektschätzer und der zugehörige Test auf einen generellen Effekt ist kein sinnvoller Test [19]. In einem solchen Fall ist das REM das geeignete Modell und die relevante Nullhypothese zur Beurteilung des Behandlungseffekts ist, dass der mittlere Effekt gleich null ist.

Wie von den Stellungnehmenden angemerkt ist es richtig, dass das REM unsichere Ergebnisse, insbesondere bei Vorliegen weniger Studien unterschiedlicher Größe, liefern kann. Eine Verwendung des FEM in derartigen Situationen ist unter Umständen durchaus sinnvoll und im Berichtsplan auch vorgesehen („Einsatz des FEM in begründeten Ausnahmefällen“). Das von den Stellungnehmenden hierzu exemplarisch zitierte Beispiel der Untergewichtung einer großen Studie zum Effekt von Magnesium auf die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt [20] wäre anhand des oben beschriebenen Vorgehens allein aufgrund der Heterogenität, die im Rahmen der Meta-Analyse der Studienergebnisse augenfällig geworden wäre, in einer Nutzenbewertung hinterfragt worden [21].

Auch die in der Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan geführte Diskussion zum Thema erbrachte keine neuen wesentlichen Argumente gegen das im vorläufigen Berichtsplan beschriebene Vorgehen, welches das IQWiG weiterhin für sinnvoll und ausreichend umsichtig hält. Ein Änderungsbedarf für den Berichtsplan ergab sich also nicht.

2.9 Analyse kategorialer Variablen

In einer Stellungnahme wurde gefragt, ob im Rahmen von Meta-Analysen, wie im vorläufigen Berichtsplan für binäre Variablen beschrieben, auch für kategoriale Variablen das Odds Ratio als Effektmaß eingesetzt wird.

Für kategoriale Variablen ist es nicht möglich, von vornherein das Odds Ratio als Effektmaß vorzugeben, da die Auswahl des geeigneten Effektmaßes vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten abhängt [19]. Der Berichtsplan wurde um einen Hinweis zum Umgang mit kategorialen Variablen innerhalb von Meta-Analysen ergänzt.

2.10 Subgruppen

Ein Stellungnehmender legte dar, dass das sehr frühe Einsetzen, ebenso wie die ausreichende Länge der Therapie, eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg einer Präventionstherapie sei und dieser Sachverhalt im vorläufigen Berichtsplan nicht ausreichend gewürdigt sei. Des Weiteren sollten auch die unterschiedlichen Arten des Schlaganfalls in der Bewertung

berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang wurde seitens des Stellungnehmenden nochmals angemerkt, dass eine „arterothrombotische“ Ursache nur in einem verschwindend kleinen Teil als Ursache für einen Schlaganfall zu beobachten sei.

Die Einschätzung, dass die von dem Stellungnehmenden aufgeführten Punkte im vorläufigen Berichtsplan nicht ausreichend gewürdigt wurden, kann im Wesentlichen nicht geteilt werden. Hinsichtlich der Relevanz des Therapiebeginns und der Ätiologie des Schlaganfalls waren bereits im vorläufigen Berichtsplan Subgruppenanalysen für diese Merkmale vorgesehen (Beginn der Behandlung [z. B. früh / spät], Ätiologie und Schweregrad des vorausgegangenen Ereignisses). Zusätzlich wurde das Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans, in Reaktion auf den Anhörungsprozess, hinsichtlich der untergeordneten Rolle arterothrombotischer Ursachen angepasst (siehe Abschnitt 2.1.2). Ein weiterer Änderungsbedarf für den Berichtsplan ergab sich nicht.

2.11 Literaturverzeichnis

1. Ringelstein EB, Nabavi DG. Der ischämische Schlaganfall: eine praxisorientierte Darstellung von Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Kohlhammer; 2007.
2. Boehringer Ingelheim. Aggrenox 200 mg/25 mg Retardkapseln: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 20.07.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Block F (Ed). Kompendium der neurologischen Pharmakotherapie. Heidelberg: Springer Medizin; 2008.
4. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005; 95(10): 1218-1222.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 08.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal: draft for consultation [online]. 11.2007 [Zugriff: 05.02.2010]. URL: http://www.rees-france.com/IMG/pdf/2007_TAMethodsGuideUpdateFINALFORCONSULTATION281107.pdf.
7. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. Health Technol Assess 2003; 7(34): 1-51.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clopidogrel and modified-release dipyridamole in the prevention of occlusive vascular events [online]. 04.2008 [Zugriff: 05.02.2010]. (NICE Technology Appraisal Guidance; Band 90). URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA090guidance.pdf>.
9. De Schryver EL, Algra A, Van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; (3): CD001820.
10. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention [online]. 25.09.2008 [Zugriff: 25.08.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/31189007enfin.pdf>.

11. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008; 336(7640): 376-379.
12. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, Marquardt L, Geraghty O, Redgrave JN et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; 370(9596): 1432-1442.
13. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke [online]. 20.09.2001 [Zugriff: 20.01.2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/056098en.pdf>.
14. Egger M, Smith GD, Altman DG (Ed). *Systematic review in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Books; 2001.
15. Whitehead A. *Meta-analysis of controlled clinical trials*. Chichester: Wiley; 2002.
16. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley; 2009.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10): e1-e34.
18. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20(6): 825-840.
19. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008.
20. Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: overview of available evidence. *Am Heart J* 1996; 132(2 Pt 2): 487-495.
21. Engels EA, Schmid CH, Terrin N, Olkin I, Lau J. Heterogeneity and statistical significance in meta-analysis: an empirical study of 125 meta-analyses. *Stat Med* 2000; 19(13): 1707-1728.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Leonard, Joachim, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Pfannkuche, Matthias	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Schumacher, Helmut, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Thole, Henning	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
	Weidenauer, Holger	ja	ja	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Dengler, Reinhard, Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein

3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lelgemann, Monika, Dr. MSc.	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Wille, Hans, Dr.	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter¹ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

¹ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Dengler, Reinhard, Prof. Dr.	privat
Grouven, Ulrich, Priv.-Doz. Dr.	IQWiG
Hausner, Elke	IQWiG
Jost, Marco, Dr.	IQWiG
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG
Lelgemann, Monika, Dr. MSc.	HTA-Zentrum der Universität Bremen
Leonard, Joachim, Dr.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Mennekes, Beate	Protokollantin (Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW)
Pfannkuche, Matthias	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Sawicki, Peter T., Prof. Dr.	IQWiG (Moderation)
Schüler, Yvonne-Beatrice, Dr.	IQWiG
Schumacher, Helmut, Dr.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Thole, Henning	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Waffenschmidt, Siw	IQWiG
Weidenauer, Holger	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Wille, Hans, Dr.	Klinikum Bremen-Mitte gGmbH

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen 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
Del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr. (privat)

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Studiendauer
TOP 2	Modelle mit zufälligen Effekten
TOP 3	Studienpopulation, fehlende Werte
TOP 4	Verschiedenes / Verabschiedung

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 28.01.2010, 10:59 bis 11:50 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln

Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Peter T. Sawicki: Ich darf Sie zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ begrüßen.

Nicht alle waren schon einmal hier, insofern werde ich kurz die Regularien besprechen. Wir zeichnen die Erörterung der Stellungnahmen auf, und zwar elektronisch und auch stenografisch durch Frau Mennekes. Wir werden ein Wortprotokoll erstellen, in dem alles, was Sie und wir sagen, festgehalten wird. Dies werden wir zusammen mit den Stellungnahmen, die wir erhalten haben, publizieren. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, wenn Sie also nicht möchten, dass aufgezeichnet wird, dann können Sie an der Erörterung der Stellungnahmen nicht teilnehmen. Wenn Sie hierbleiben, setze ich insofern Ihr implizites Einverständnis voraus.

Das hat aber auch zur Folge, dass ich Sie bitten möchte, immer, wenn Sie sich zu Wort melden und nach der Rednerliste drankommen, jeweils Ihren Namen zu nennen, da man Stimmen schon mal verwechseln kann, damit wir es hinterher zuordnen können.

Wir haben eine Stunde für die Diskussion eingeplant. Das teilt sich in drei Tagesordnungspunkte plus den Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ ein, bei dem Sie noch etwas ergänzen können. Ich bitte Sie, dass Sie das, was Sie uns bereits in den Stellungnahmen geschrieben haben, nicht noch einmal wiederholen – das ist nicht erforderlich, es wird festgehalten, wir werden es berücksichtigen –, sondern nur das bringen, was nicht in Ihren Stellungnahmen steht, bzw. es nur zu wiederholen, wenn Sie bestimmte Ausführungen in Ihren Stellungnahmen noch zusätzlich erläutern möchten. Sonst haben wir alles, was Sie uns geschickt haben. Es wird nicht besser oder wir berücksichtigen es nicht stärker, wenn es zweimal gesagt wird.

Haben Sie zum Ablauf, der bisher keine Pause vorsieht – danach gibt es noch eine kleine Stärkung –, noch Fragen? – Keine Fragen, es ist alles klar. Gut, dann fangen wir an.

Ich rufe den Tagesordnungspunkt 1 „Studiendauer“ auf und ich bitte Frau Schüler, hier einzuführen, welche Fragen wir an die Stellungnehmenden haben.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Studiendauer

Yvonne-Beatrice Schüler: Der Bericht soll den Nutzen einer Behandlung der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS, und zwar sowohl in der subakuten Therapiephase als auch in der langfristigen Sekundärprävention nach einem zerebrovaskulären ischämischen Ereignis, untersuchen. Somit kann der Beginn der Beobachtungsphase variabel sein. – So viel zum Therapiebeginn.

Für die Therapielänge haben wir im Berichtsplan eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten in Bezug auf Anforderungen der European Medicines Agency an die kardiovaskuläre Präventionstherapie, also im Rahmen einer Guideline, definiert. In einigen Stellungnahmen wurde die Mindeststudiendauer von sechs Monaten zum einen dahin gehend kritisiert, dass die Pathophysiologie von koronaren und zerebralen Erkrankungen, in Bezug auf die Guideline, nicht vergleichbar ist. Zum anderen wurde angemerkt, dass gerade die subakute Therapiephase mit einem frühen Therapiebeginn – aufgrund des hohen Rezidivrisikos ist diese Phase ja besonders relevant – oftmals nur in kürzeren Studien untersucht wird.

In den Stellungnahmen wurden verschiedene Vorschläge gemacht, wie das Mindeststudiendauerkriterium angepasst werden sollte. Beispielsweise fordert der VFA, dass die Mindeststudiendauer bei drei Monaten liegen sollte. In der Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH wurde ein Studieneinschluss unabhängig von der Studiendauer, also das Fallenlassen des Kriteriums, gefordert, sodass sich für uns die Frage stellt, die wir gern mit Ihnen erörtern würden, welche Studiendauer die hier Anwesenden für die betreffenden zerebralen Erkrankungen als angemessen ansehen würden und aus welchem Grund. Das würden wir gerne mit Ihnen noch mal diskutieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich bitte um Wortmeldungen, Beiträge, wenn Sie darüber diskutieren möchten. – Herr Leonard, bitte schön.

Joachim Leonard: Ich möchte in Ergänzung zu den schriftlichen Stellungnahmen, die wir herausgegeben haben, darauf hinweisen, dass bei den subakuten Studien oder bei den Schlaganfallstudien, die Lysetherapien machen – nicht Thrombozytenfunktionshemmertherapien –, Therapiezeiten oder Beobachtungszeiten von drei Monaten durchaus üblich sind, allerdings mit anderen Endpunktkriterien, als Sie vorgesehen haben. Angesichts der dünnen Studienlage, die wir in diesem Indikationsfeld haben, würde ich es eigentlich für unverzeihlich halten, wenn man Informationen aus subakuten Studien mit kürzerer Studienzeit – nicht, wenn die Leute nach sechs Monaten, sondern wenn sie akut eingeschlossen werden – außer Acht ließe. Denn es kann sehr gut sein, dass Sie mit den wenigen ordentlichen Studien, die Ihnen mit der Kombinationstherapie zur Verfügung stehen werden, vielleicht nicht zu eindeutigen Schlussfolgerungen kommen. Unter solchen Gesichtspunkten würde ich die zusätzliche Information, die da ist, immer mit verwerten und kein strenges Kriterium anlegen, also das von vornherein außer Acht zu lassen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Pfannkuche, bitte.

Matthias Pfannkuche: Ich möchte in Ergänzung dazu sagen: Wenn das Ziel der Nutzenbewertung die umfassende Bewertung des Nutzens des Arzneimittels ist, wäre es gut, die Evidenzbasis, auf die zurückgegriffen wird – wir reden hier sicherlich über RCTs –, nicht unnötigerweise im Vorfeld einzuschränken, sondern wenn man feststellt, dass es noch weitere Lücken in der Evidenz gibt, sollte man gegebenenfalls im Vor- oder Abschlussbericht darauf hinweisen.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Dengler.

Reinhard Dengler: Frau Schüler, Sie haben schon viele Argumente vorgetragen, was dafür sprechen könnte, auch kürzere Beobachtungszeiten zuzulassen. Ich würde das noch deutlich vereinfachen. Es gibt eine Reihe guter Studien aus dem Schlaganfallbereich – Sekundärprävention – aus den letzten Jahren, die zum Beispiel einen dreimonatigen Beobachtungszeitraum hatten. Den Studien war natürlich gemeinsam, dass sie relativ früh begonnen haben, möglichst bald nach dem akuten Ereignis. Man kann hier eine ganze Reihe von Studien nennen, die mit unterschiedlichen Substanzen und Fragen durchgeführt worden sind: die EXPRESS-Studie, die FASTER-Studie. Auch die Thrombolysestudien hatten, wenn ich das richtig sehe, Beobachtungszeiträume von etwa drei Monaten. Es wäre eigentlich gegen das geübte Verhalten in Planungen von Studienbereichen, wenn man das nicht zulassen würde. Das kommt offensichtlich sehr stark aus dem kardiovaskulären Bereich, von dem ich nicht so viel verstehe. Dort mag es vielleicht richtig sein, länger zu beobachten. Im Schlaganfallbereich ist das schon länger nicht mehr der Regelfall. Das soll nicht heißen, dass lange Beobachtungszeiten nicht gut sind, aber die meisten Studien der letzten Zeit hatten Beobachtungszeiten von drei Monaten.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Die Frage, die man sich stellen muss, ist, welche Fragen diese Studien beantworten können. Es werden alle übereinstimmen, dass es am besten wäre, unabhängig davon, ob man sich in einer subakuten Situation oder in einer Situation länger nach einem Schlaganfall befindet, also in der tatsächlichen Sekundärprävention – wenn man es dort so bezeichnet –, möglichst lange zu beobachten. Wenn man das Medikament über drei oder vier Jahre gibt, möchte man ja wissen, was tatsächlich der Nutzen und was der dem gegenüberstehende Schaden ist. Welche Fragen können Studien beantworten, die beispielsweise – jetzt ist das Kriterium „drei Monate“ gefallen, es ist aber auch erwähnt worden, es ganz fallen zu lassen – nur vier oder gar zwei Wochen beobachten? Welche tatsächlich relevante Frage für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses können solche Studien beantworten? Können Sie dazu aus Ihrer Sicht noch etwas sagen?

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Leonard.

Joachim Leonard: Mir ist im Nachgang zu unserer Stellungnahme aufgefallen, dass sich die Datenbasis zur Aspirinreferenztherapie, auf die sich die Entscheidung bezieht, in der Klinik akut Aspirin zu geben, auf die beiden großen Studien International Stroke Trial – IST – und Chinese Acute Stroke Trial – CAST – bezieht. Darin waren 40 000 Patienten. Die Beobachtungszeit betrug dort nur zwei respektive vier Wochen. Weltweit stellen die Mediziner nicht den Sinn einer Aspirinbehandlung infrage, die über zwei bis vier Wochen hinausgeht, nur weil der Trial keine längere Beobachtungszeit hatte. Im Gegenteil, es gibt ja eigentlich – das wissen wir ja alle – Empfehlungen, Aspirin lebenslang zu nehmen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schumacher.

Helmut Schumacher: Wenn wir solche Kurzzeitstudien einbeziehen, besteht aus methodischer Sicht sicher nicht die Gefahr, dass sie das Gesamtergebnis massiv beeinflussen werden. Diese Kurzzeitstudien haben aus sich heraus eine sehr geringe Power und werden nicht massiv in das Gesamtergebnis der Studie eingehen. Auf der anderen Seite wäre es nicht zu verstehen, warum man diese Information, die verfügbar ist, nicht nutzen sollte.

Moderator Peter T. Sawicki: Wären denn diejenigen, die die Kurzzeitbeobachtung bevorzugen oder die Aufnahme befürworten, dafür, dass man diese Studien mit den längeren Studien zusammenfasst, oder sind Sie eher für eine getrennte Auswertung? Sind das zwei unterschiedliche Entitäten oder könnte man das zusammenfassen? – Herr Schumacher.

Helmut Schumacher: Ich kenne nicht alle Studien im Einzelnen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, das ist besser. Wenn man einen solchen Berichtsplan erstellt, ist es besser, man kennt die Studien nicht.

Helmut Schumacher: Man wird sicher im Vorhinein – das Thema Meta-Analyse werden wir nachher noch ausführlicher behandeln – die Heterogenität dieser Studien untersuchen. Sofern es deutliche Anzeichen für Heterogenität zwischen Kurzzeitstudien und Langzeitstudien gibt, stimme ich mit Ihnen überein, dass man dann getrennt auswerten sollte.

Moderator Peter T. Sawicki: Ich habe gefragt, was Sie denken. Ich habe keine Meinung geäußert.

Helmut Schumacher: Das ist meine Position. Sofern Heterogenität da ist, sollte man jeden Typ für sich untersuchen. Sofern das nicht der Fall ist, würde ich keinen Grund sehen, die Studien nicht zusammenzufassen.

Moderator Peter T. Sawicki: Sie möchten also die Studien zusammen auswerten.

Helmut Schumacher: Genau, sofern keine Heterogenität da ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Dengler.

Reinhard Dengler: Ich bin nur bescheidener Neurologe und kein Statistiker oder Studententheoretiker. Insofern kann ich nicht sagen, ob es wegen der unterschiedlichen Dauer zulässig ist, das statistisch zusammenzufassen. Sie haben vorhin aber schon angedeutet: Der Grund, warum man bei Schlaganfallstudien auch über die Kurzzeitbeobachtung zu relevanten Ergebnissen kommen kann, liegt darin, dass das Schlaganfallrisiko nach dem abgelaufenen Schlaganfall am höchsten ist – innerhalb der ersten Woche, innerhalb der ersten zwei Wochen, meinetwegen innerhalb der ersten drei Monate. Man kommt dann allein schon aus nosologischen Gründen zu relevanten Antworten. Sie sind innerhalb von drei Monaten von der Aussageschwere her vielleicht noch nicht mit sechs Monaten vergleichbar, aber die wesentlichen Risiken haben sich innerhalb der ersten drei Monate schon realisiert.

Ich stelle immer nicht auf ganz kurz ab, sondern auf ein bisschen länger. Tatsache ist aber, dass die Risiken am Anfang am größten sind. Wenn man diese Zeiträume beobachtet, kommt man schon zu wichtigen Erkenntnissen, die man nicht ignorieren darf, würde ich fast sagen.

Moderator Peter T. Sawicki: Würden Sie aus den Kurzzeitergebnissen auf einen Langzeiteffekt schließen?

Reinhard Dengler: Was die Relevanz für den Patienten betrifft, natürlich. Wenn Sie den frühen Schlaganfall nach einer Woche oder nach zwei Wochen verhindern, hat das schon langfristig Effekte.

Moderator Peter T. Sawicki: Klar. Das meinte ich jetzt nicht; Entschuldigung. Ich meinte nicht, dass es auf die Patienten, die einen Schlaganfall nicht bekommen oder bekommen, und ihr Leben einen Effekt hat. Aber würden Sie aus Kurzzeiteffekten auf Langzeiteffekte bezüglich der Verhinderung eines Schlaganfalls schließen?

Reinhard Dengler: Im Prinzip schon, weil die Wirkungsmechanismen ähnlich bleiben. Es liegen die gleichen Mechanismen der Verhinderung eines zweiten Schlaganfalls zugrunde. Das würde ich schon tun. Das Problem besteht vielleicht in Nebenwirkungen oder Ähnlichem, was über längere Zeit beobachtet werden muss.

Es kommt aber noch etwas hinzu: Man kann nicht ganz sicher sein – ich bin nicht genug Pharmakologe, um das im Detail zu begründen –, dass die Wirkung, die Sie mit einem Medikament ganz am Anfang erreichen – innerhalb von ein, zwei oder drei Tagen nach einem Schlaganfall –, in jeglicher Hinsicht mit der vergleichbar ist, die Sie bekommen, wenn Sie jemanden erst nach drei Monaten damit behandeln. Es könnte also sein, dass Sie in den ersten Tagen mehr Effekte haben und erreichen als später.

Ich nenne ein Beispiel: Wir reden hier auch viel über Thrombozytenfunktionshemmer. Nach drei Monaten sprechen wir im Wesentlichen über die Thrombozytenfunktionshemmung, während wir in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall auch noch über andere Effekte sprechen, zum Beispiel antientzündliche Effekte, die einige der Substanzen haben, die dort

eingesetzt werden. Diese könnten dort greifen, ich würde aber nicht mehr erwarten, dass sie nach drei Monaten noch relevant sind.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber die Aktivierung der Thrombozyten direkt nach dem Schlaganfall ist ja höher als ein Jahr später. Könnte das nicht auch einen unterschiedlichen Effekt der zu untersuchenden Substanzen zur Folge haben?

Reinhard Dengler: Das würde sogar eher bedeuten, dass die Substanzen in den ersten Phasen effektiver sind als später. Aber jetzt begeben Sie sich als reiner Neurologe ein bisschen aufs Glatteis. Ich würde lieber einen Pharmakologen bitten, dazu etwas zu sagen.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Wille.

Hans Wille: Ich habe noch eine Nachfrage oder Anmerkung. Als Argument für eine kürzere Therapiedauer sind die Lysetherapie oder die ASS-Therapie genannt worden. Die chinesischen und internationalen Studien waren, soweit ich weiß, Studien zur Akuttherapie. Kann man da unterscheiden? Wann fängt die Sekundärprävention an? Gibt es aus neurologischer Sicht wiederum Gründe, zu sagen, dass die Sekundärprävention ab vier Wochen oder ab drei Monaten anfängt?

Reinhard Dengler: Das ist eine Begrifflichkeit. Es spricht einiges dafür – das gilt nicht nur für die Thrombolyse, die logischerweise ganz früh sein muss –, dass ein früher Beginn der Therapien besser ist als ein späterer, dass Sie also ganz zu Beginn noch mehr erreichen als später. Das haben einige Studien gezeigt. Die FASTER-Studie ist zwar aufgrund der geringen Patientenzahl nicht signifikant geworden, aber man sieht schon, dass es ein Unterschied ist, ob Sie die Medikamente nach einem Tag einsetzen oder nach einer Woche. Das scheint ein Unterschied zu sein.

Moderator Peter T. Sawicki: Direkt dazu?

Hans Wille: Es soll durchaus berücksichtigt werden, wann die Therapie begonnen wird. Das ist im Plan vorgesehen. Das ist eine andere Frage als die nach der Therapiedauer.

Reinhard Dengler: Das habe ich im vorläufigen Berichtsplan nicht gesehen. Vielleicht habe ich es überlesen. Dort hat, glaube ich, der Therapiebeginn keine entscheidende Rolle gespielt.

Hans Wille: Es ist zumindest vorgesehen, Subgruppenauswertungen vorzunehmen. Wie viele Tage, Stunden oder Wochen ist nicht festgelegt worden, aber es ist schon vorgesehen, dass nach dem Therapiebeginn – früh oder spät – differenziert wird.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Herr Schumacher, Sie haben eben gesagt, Sie würden es zusammenfassen, sofern es keine Heterogenität gibt. Nicht vorhandene Heterogenität kann auch ein Fallstrick

sein. Wenn Sie ganz unterschiedliche Daten von eigentlich klinisch heterogenen Bildern haben, haben Sie keine Heterogenität. Nur als Theorie: Wenn Sie eine große Studie zum subakuten Beginn haben, aber praktisch keine Daten dazu, was bei einem späteren Therapiebeginn und in Langzeitstudien passiert, dann sehen Sie keine Heterogenität, wenn Sie sie zusammenfassen, auch wenn es unterschiedliche Effekte gibt.

Deswegen mein Hinweis: Ich denke, man sollte die Frage, ob man Daten zusammenfasst oder nicht, nicht allein statistisch beantworten. Es ist richtig, zu sagen: Wenn es heterogen ist, macht es keinen Sinn, eine gemeinsame Aussage zu treffen. Aber man muss sich vorher schon Gedanken machen: Macht es aus klinischer Sicht überhaupt Sinn, Daten zusammenzuführen? Solche Fragen stellen sich auch bei verschiedenen Substanzen oder solchen Dingen. Hier haben wir die Situation, dass es klinische Anhaltspunkte dafür gibt, dass es unterschiedliche Situationen mit theoretisch unterschiedlich zu erwartenden Effekten sind – allein schon aufgrund des deutlich erhöhten Risikos im akuten Zustand –, sodass man nicht primär zusammenfassen sollte, weil dann allein aufgrund der Datenmenge praktisch eine Pseudohomogenität zustande kommt.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schumacher, direkt dazu.

Helmut Schumacher: Ich meinte das auch nicht rein technisch. Heterogenität kann auf die unterschiedlichsten Arten untersucht werden: rein technisch durch einen statistischen Test, man kann klinische Argumente, studientheoretische Argumente berücksichtigen. All das sollte einfließen. Wir wehren uns nur dagegen, dass man die Kurzzeitstudien per se ausschließt.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber die Situation des Patienten nach einem akuten Schlaganfall ist anders als die eines Patienten, der bereits vor zwei Jahren einen Schlaganfall hatte. Das sind klinisch unterschiedliche Zustände, und auch die Risiken sind unterschiedlich. Das heißt, sie sind heterogen. Die Frage ist: Sind sie heterogen genug, um sie nicht zusammenzufassen? Das ist eine Ermessensfrage.

Natürlich unterstützt ein statistischer Test mit einem entsprechenden I^2 – ich weiß nicht, wo die Grenze liegt, das wird ja auch unterschiedlich gesehen –, aber letztendlich müssen wir uns überlegen: Sind es vergleichbare Krankheitsbilder oder sind sie doch unterschiedlich? Wenn sie unterschiedlich sind, dann müssen wir uns fragen: Ist es eine Sekundärprävention einer anderen Art oder ist es in der ersten Phase vielleicht keine Sekundärprävention, sondern „nur“ eine Akuttherapie? Wenn es eine Sekundärprävention einer anderen Art ist, wertet man das dann vielleicht getrennt aus und zieht auch unterschiedliche Schlussfolgerungen daraus? Dann könnte man zum Beispiel sagen: Wenn in den Kurzzeitstudien ein Effekt vorhanden und er in den Langzeitstudien unsicher ist, dann ist das nur in einer Kurzzeittherapie sinnvoll. Das ist jetzt theoretisch. – Bitte schön, Herr Schumacher.

Helmut Schumacher: Ich stimme vollkommen mit Ihnen überein. All diese Fragen muss man sich stellen. Nur, wenn man sagt, wir schauen uns nur Studien an, die mindestens sechs Monate Laufzeit haben, dann kommt man ja gar nicht dazu, sich diese Fragen zu stellen.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, natürlich. Aber wir diskutieren jetzt darüber, wenn wir sie aufnehmen – wenn wir sie nicht aufnehmen, brauchen wir nicht darüber zu reden –, wie wir damit umgehen. – Bitte schön, Herr Leonard.

Joachim Leonard: Ich will auch bekräftigen, die Informationen nicht aus der Betrachtung auszuschließen. Es wird sicher schwierig sein, sie nachher zu integrieren.

Dann müssen wir an das Produkt denken, das Sie beurteilen wollen. Es ist ja nur ein einziges. Es gibt nur eine Verschreibungsvorschrift, eine Fachinformation. Darin sind keine Einschränkungen für die Behandlungsdauer oder den Anfang der Therapie. Bei Clopidogrel zum Beispiel steht in Deutschland oder Europa ausdrücklich drin: in den ersten sieben Tagen nicht. Das ist ja bei Aggrenox nicht der Fall. Also müsste man darüber nachdenken.

Moderator Peter T. Sawicki: Vielen Dank. – Jetzt haben wir, glaube ich, den Tagesordnungspunkt 1 ausführlich diskutiert, oder gibt es noch Punkte? – Bitte schön, Herr Dengler, Sie möchten noch etwas ergänzen.

Reinhard Dengler: Für mich ist vorhin eine Frage offengeblieben. Ich dachte, dass der Behandlungsbeginn im vorläufigen Berichtsplan keine Rolle spielt, auch im Hinblick auf die Studien, die dort eingeschlossen werden können. Oder habe ich etwas überlesen?

Yvonne-Beatrice Schüler: Nein, das ist richtig. Im Hinblick darauf, wie die Studien eingeschlossen werden, hat es keinen Einfluss, aber es sind Subgruppenanalysen für einen Therapiebeginn – früh oder spät – vorgesehen.

Reinhard Dengler: Dann darf ich noch etwas ergänzen. Sie kennen ja das Prinzip der Stroke Units; ich spreche jetzt für Deutschland. Hier ist es fast gar nicht mehr möglich, über Patienten zu reden, die nach zwei oder drei Monaten mit irgendeiner Substanz behandelt werden. Wir gehen davon aus, dass nahezu jeder Patient am besten innerhalb von drei Stunden, aber spätestens innerhalb eines Tages oder von zwei Tagen in einer Schlaganfallspezialeinheit ankommt und dann auch, wenn er dafür geeignet ist, mit einer solchen hemmenden Therapie behandelt wird. Man könnte auch gar keine Studien mehr machen, in die man Leute nach zwei oder drei Monaten mit irgendeiner Substanz einschließt, weil sie alle schon auf der Substanz sind. Insofern will ich noch einmal eine Lanze dafür brechen, dass der frühe Studienbeginn in Ihren Überlegungen eine Rolle spielen sollte.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. Das haben wir aufgenommen. – Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? – Gut.

Dann schlage ich vor, dass wir zum Tagesordnungspunkt 2 kommen, den ich jetzt aufrufe.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Modelle mit zufälligen Effekten

Frau Schüler, wollen Sie einführen oder macht das Herr Grouven?

Yvonne-Beatrice Schüler: Herr Grouven.

Moderator Peter T. Sawicki: Bitte schön, Herr Grouven.

Ulrich Grouven: Hier geht es um einen theoretischen Aspekt, und zwar um die Frage, welches Modell für die Durchführung von Meta-Analysen am besten geeignet ist. In der Stellungnahme der Firma Boehringer wurde ausgeführt, dass für die Durchführung von Meta-Analysen grundsätzlich ein Modell mit festen Effekten zu bevorzugen sei. Das Modell mit zufälligen Effekten könne insbesondere bei geringer Studienzahl oder stark unterschiedlicher Studiengröße zu absurden Ergebnissen führen.

Vorab zur Einführung: Wie ist es im Berichtsplan beschrieben? – Laut Berichtsplan soll primär mit einem Modell mit zufälligen Effekten gearbeitet werden, in begründeten Ausnahmefällen aber durchaus auf ein Modell mit festen Effekten zurückgegriffen werden. Zusätzlich wird die Heterogenität der vorhandenen Studien untersucht und es werden gegebenenfalls auch Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei werden auch Faktoren wie die Anzahl der Studien und die Verteilung der Studienparameter entsprechend berücksichtigt. Gegebenenfalls werden auch Sensitivitätsanalysen durchgeführt oder sogar, wenn die Datenlage zu heterogen ist, gar keine Meta-Analysen gemacht.

Nach unserer Meinung ist dieses Vorgehen insbesondere unter den eingangs geschilderten Situationen sinnvoll und auch im Einklang mit der methodischen Literatur. Deshalb unsere Frage, was genau an dieser Vorgehensweise nicht adäquat ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Schumacher.

Helmut Schumacher: Nach unserer Auffassung sollte es gerade umgedreht werden. Sie sagen: In der Regel wird ein Modell mit zufälligen Effekten angewandt und in begründeten Ausnahmefällen das Modell mit fixen Effekten. Unser Punkt ist: Der Standard sollte gerade in diesem Fall sein, in dem wir mit extrem wenigen Studien zu rechnen haben, dass wir mit einem Modell mit fixen Effekten starten – wie wir vorhin schon gesagt haben: Heterogenität nicht nur technisch, sondern auch klinisch und studientheoretisch untersuchen – und dann in Abhängigkeit von den Findings, die wir dort haben, auf ein Modell mit zufälligen Effekten umsteigen, wenn es denn notwendig ist. Der Ausgangspunkt aber sollte ein Modell mit fixen Effekten sein, weil diese Modelle weniger Annahmen an die Studien, an die Daten machen, immer mal wieder Ergebnisse liefern, und es gibt, wie gesagt, keine Beispiele für Modelle mit fixen Effekten, die zu absurden Ergebnissen führen, wie es bei den Modellen mit zufälligen Effekten leider der Fall ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Grouven.

Ulrich Grouven: Unserer Einschätzung nach ist unser Verfahren die elegantere Lösung. Ich meine auch, in der Praxis werden gar keine großen Unterschiede zwischen Ihrem und unserem Verfahren auftreten.

Was kann passieren? Die Studien, so wie wir uns das vorstellen, sind homogen. Dann fallen die Modelle mit zufälligen Effekten und die Modelle mit fixen Effekten zusammen, es ist also dann ein identisches Modell und wir haben das Problem gar nicht. Den Fall, den Sie ansprachen, wenn es zu absurden Ergebnissen oder auch zu relevanten Abweichungen zwischen den beiden Modellvarianten kommen kann, wird man sehen, wenn wir es mit einer extrem hohen Heterogenität zu tun haben. In einer solchen Situation würden wir sagen: Gar kein Modell ist sinnvoll. Dann würden wir überhaupt keinen gepoolten Schätzer berechnen, sondern müssten uns anschauen, welche Faktoren für diese Heterogenität verantwortlich sind, geeignete Subgruppenanalysen machen oder die ganze Heterogenitätsgeschichte betrachten, die gerade schon genannt wurde.

Dann gibt es den Fall, der irgendwo dazwischen liegt: Wir haben es mit einer mittleren oder leichten Heterogenität zu tun. Wenn diese Heterogenität vorliegt, dann sind unserer Auffassung nach die Voraussetzungen des Fixed Effect Models nicht erfüllt. Es scheint uns dann nicht sinnvoll zu sein, einen Test auf einem Modell zu basieren, dessen Voraussetzungen nicht erfüllt sind. Unserer Meinung nach ist die korrekte, die passendere Analyse, in einem solchen Fall auf das Random Effects Model zuzugreifen.

Zu Ihrem Einwand, dass es Standard sei, mit dem Fixed Effect Model zu beginnen: Ich habe im Vorfeld noch einmal intensiv in die Fachliteratur, in die Meta-Analyse-Bücher usw. geschaut und eine solche Aussage nicht gefunden, sondern im Gegenteil meistens eine Aussage, dass es unklar und in der Diskussion ist, welches das geeignetere Modell ist. Wenn es eine Aussage gab, dann ging sie durchaus eher in Richtung Random Effects Model.

In dem Zusammenhang möchte ich auf zwei Zitate verweisen. In dem PRISMA-Statement zum Beispiel – das ist der Nachfolger des QUOROM-Statements, wo es um Richtlinien geht, wie Meta-Analysen durchgeführt und bewertet werden – findet man den Satz:

„There is no consensus about whether to use fixed- or random-effects models, and both are in wide use.“

Dort wird also gesagt, es gibt keine Präferenz.

Ein anderes beispielhaftes Zitat ist aus dem neuen Buch von Borenstein / Higgins über Meta-Analysen. Dort findet man die Aussage:

„When studies are gathered from the published literature, the random effects model is generally a more plausible match.“

Das ist genau die Situation, mit der wir es zu tun haben. Laut diesen Autoren, die sicherlich nicht im Verdacht stehen, keine Ahnung zu haben, ist dem Random Effects Model der Vorzug zu geben. Das ist kurz – oder auch ein bisschen länger – zusammengefasst unsere rationale Begründung, dem Random Effects Model erst mal den Vorzug zu geben, ohne das andere Modell ganz auszuschließen.

Helmut Schumacher: Ich will nicht sagen, dass Sie das Random Effects Model überhaupt nicht benutzen sollten; natürlich muss man beides machen. Nur, ich denke, es ist nicht adäquat, wenn Sie sagen: In der Regel wird das Random Effects Model angewandt und nur in begründeten Ausnahmefällen das Fixed Effect Model.

Ich habe gestern in Vorbereitung auf dieses Treffen in der Cochrane Library gestöbert und mir ein paar Berichtspläne angesehen. Dort steht zum Thema Meta-Analysen in der Regel – in den Beispielen, die ich spontan gefunden habe, das war keine gezielte und auch keine repräsentative Suche – an erster Stelle das Fixed Effect Model. Dann wird gesagt: Wir untersuchen die Heterogenität, und sofern sie in einem bestimmten Ausmaß gegeben ist, gehen wir auf das Random Effects Model als zusätzliche Sensitivitätsanalyse. Das finde ich ein adäquates Vorgehen, aber nicht, zu sagen: Wir nehmen erst das Random Effects Model und nur in begründeten Ausnahmefällen untersuchen wir auch das Fixed Effect Model.

Moderator Peter T. Sawicki: Könnten Sie auch eine Begründung für Ihre Meinung liefern, Herr Schumacher?

Helmut Schumacher: Die Begründung habe ich in unserer Stellungnahme versucht darzulegen.

Moderator Peter T. Sawicki: Aber noch einmal für das, was Sie jetzt gesagt haben: Warum denken Sie, dass das, was Herr Grouven gesagt hat, nicht zutrifft?

Helmut Schumacher: Wenn ich als Mathematiker denke und habe ein Gegenbeispiel zu einer Aussage, dann ist die Aussage damit widerlegt. Statistisch gesprochen: Es gibt etliche Beispiele, die zeigen, dass ich, wenn ich das Random Effects Model kritiklos anwende, zu absurden Ergebnissen komme bzw. zu Ergebnissen, die in weiteren Studien, die durchgeführt worden sind, um diese offene Frage oder vermeintliche Absurdität zu klären, widerlegt wurden.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir wollen es aber nicht kritiklos anwenden. – Frau Schüler.

Yvonne-Beatrice Schüler: Das war genau mein Punkt. Das ist das, was Herr Grouven zum Ausdruck bringen wollte. Es geht ja nicht darum, es kritiklos anzuwenden. Deswegen steht dort, dass wir es in Ausnahmefällen auch mit fixen Effekten berechnen werden, aber nur, wenn wir auch einen Hinweis dahin gehend haben. Das Beispiel mit dem Magnesium, das Sie in Ihrer Stellungnahme genannt haben, haben wir uns noch einmal genauer angesehen;

vielleicht möchte Herr Grouven noch etwas Näheres dazu sagen. Letztendlich ist es auch ein Beispiel, bei dem die Meta-Analyse eine hohe Heterogenität aufgewiesen hat, der wir im Rahmen einer Nutzenbewertung natürlich auf die Spur gegangen wären. In dem Fall hätten wir in den Studien allein schon klinisch und auch von der Fallzahl her Unterschiede gefunden, die uns eventuell weitergebracht hätten. Es geht nicht darum, das kritiklos anzuwenden.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Leonard.

Joachim Leonard: Als Nichtstatistiker frage ich mich, welchen Sinn diese Diskussion vor dem Hintergrund macht, dass wir voraussichtlich die ESPS-2-Studie und die PRoFESS-Studie haben, auf die sich die meisten Diskussionen konzentrieren werden und die wir gar nicht zusammen betrachten können.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Der Sinn ergibt sich durch Ihre Stellungnahme. Sie haben das aufgeworfen. Wir beschreiben in Unkenntnis der vorhandenen Daten, wie wir mit Situationen umgehen, wenn man Studien zusammenfasst. Den Punkt haben Sie aufgeworfen. Das ist die Antwort auf die Sinnfrage.

Joachim Leonard: Manchmal denkt man so herum, manchmal so herum.

Thomas Kaiser: In praxi ist es tatsächlich nicht relevant, wie herum man vorgeht. Es wird dann relevant, wenn man das angewandte Modell nicht adäquat interpretiert und nicht die entsprechenden Schlussfolgerungen daraus zieht – völlig richtig –, wenn man irgendetwas mit dem Random Effects Model macht, es interessiert nicht, was dabei herauskommt – absurde Ergebnisse –, und bleibt dabei stehen. Nur, das gilt genauso für einen absurden Umgang mit dem Fixed Effect Model. Das heißt, man könnte es andersherum schreiben, dann würde der nächste Stellungnehmende sagen: Ich kenne aber das Buch von Higgins, und der spricht doch eher für das Random Effects Model; ihr müsst es umdrehen.

Wenn es im konkreten Fall ein Problem gibt, muss man tatsächlich am Vorbericht oder an den Ergebnissen diskutieren. Man müsste dann darauf hinweisen: Es gibt eine Meta-Analyse, die mit zufälligen Effekten durchgeführt worden ist. Sie führt aus unserer Sicht zu absurden Ergebnissen. Aus diesem Grund ist sie nicht so interpretierbar, wie sie interpretiert worden ist. – Alles andere hat eigentlich keine praktische Bedeutung.

Helmut Schumacher: Wenn Sie das so sehen, völlig d'accord, nur haben Sie es anders geschrieben.

Thomas Kaiser: Nein, Sie haben es vielleicht anders interpretiert.

Moderator Peter T. Sawicki: Wie auch immer man vorgeht, man will nicht absurd oder unkritisch sein. Das trifft ja für alle Modelle zu. Wir haben versucht, es etwas näher zu verstehen; vielleicht ist uns das gelungen.

Ich rufe auf:

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Studienpopulation, fehlende Werte

Frau Schüler, bitte.

Yvonne-Beatrice Schüler: Im vorläufigen Berichtsplan wird ausgeführt, dass in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus Studien zu einzelnen Endpunkten nicht einbezogen werden, und zwar insbesondere dann, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Wir führen einen Cut-off von 70 % ein bzw. einen Anteil von fehlenden Werten größer als 30 %.

In der Stellungnahme der Boehringer Ingelheim GmbH, an die die Frage primär geht, wurde angemerkt, dass dies nicht gerechtfertigt sei. Sie argumentieren, dass die primäre Auswertung bei der Indikation, mit der wir es zu tun haben, häufig eine Analyse der Zeit bis zum nächsten Auftreten des Zielereignisses ist, in die dann alle Patienten eingehen, über die Informationen vorliegen. Sie führen auch das Ersetzungsverfahren LOCF als adäquate Vorgehensweise an, das heißt das Fortschreiben des letzten verfügbaren Wertes unter Behandlung für etwaige Studienabbrecher.

Hierzu möchte ich zunächst klarstellen, dass die 70 %-Regel, wie es auch im Berichtsplan beschrieben ist, tatsächlich nur auf den Prozentsatz von Patienten angewendet wird, der nicht in die Analyse einbezogen wurde. Das ist nicht immer mit Studienabbrechern gleichzusetzen, denen mit dem von Ihnen benannten Ersetzungsverfahren und einer adäquaten ITT-Analyse begegnet wird. Es gibt jedoch auch Situationen, in denen von vornherein von mehr als 30 % der Patienten die Werte komplett fehlen. In dem Fall kann dann auch kein Ersetzungsverfahren greifen. Für genau diese Situation ist die Regel gedacht. Es ist auch nicht so, wie Sie in Ihrer Stellungnahme vermuten oder nahelegen, dass wir dann die komplette Studie ausschließen. Es geht uns lediglich um den konkreten Endpunkt, zu dem diese Menge an fehlenden Werten dann vorliegt.

Nach dieser Erläuterung zu den im Berichtsplan beschriebenen Inhalten ist unsere Frage, ob Sie weiterhin Einwände gegen das Vorgehen haben oder ob diese damit behoben sind.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Schumacher.

Helmut Schumacher: Uns war, ehrlich gesagt, nicht ganz klar, was Sie mit den fehlenden Werten meinten. Wir haben es als Worst Case interpretiert, nämlich dass Sie Drop-outs damit meinen. Das hätten wir in der Tat nicht adäquat gefunden. Aber mit der Klarstellung, denke ich, sind wir zufrieden.

Moderator Peter T. Sawicki: Wobei ich persönlich mit dem LOCF-Verfahren Probleme habe. Aber das kann mein persönliches Problem sein.

Thomas Kaiser: Das kommt auf die Frage an.

Moderator Peter T. Sawicki: Ja, aber wenn man jemanden nicht weiter beobachtet, kann man es nicht hinterher so auswerten, als ob er weiter beobachtet worden wäre. In der Zeit kann ja etwas anderes passiert sein. Das halte ich für problematisch. – Herr Pfannkuche.

Matthias Pfannkuche: Ich kann Ihre Bedenken im Grunde verstehen, aber darüber kann man auch unterschiedlicher Ansicht sein. Ich weiß nicht, ob es ein Richtig oder Falsch gibt. Das ist nachher sicherlich auch viel mit Annahmen verbunden.

Moderator Peter T. Sawicki: Wenn es die Aussage ändert, dann ist die Frage, ob diese Änderung adäquat ist. Wenn es die Aussage nicht ändert, dann fragt man sich: Wofür brauche ich das?

Matthias Pfannkuche: Man müsste dem nachgehen, was die Ursache war. Das müssen wir aber nicht jetzt diskutieren.

Moderator Peter T. Sawicki: Das wollen wir jetzt nicht ausweiten. Auf jeden Fall schwächt es die Aussage ab, wenn man LOCF verwendet. – Dann sind wir relativ schnell durchgekommen.

Ich rufe auf:

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Hier können Sie sagen, was Sie uns noch gerne mitteilen möchten und nicht in Ihren Stellungnahmen erwähnt haben. – Herr Thole.

Henning Thole: Im Berichtsplanentwurf ist dargelegt, dass Sie Patientenvertreter angefragt hatten, aber das Treffen nicht zustande kam. Gibt es dokumentierte Gründe dafür? Das steht dort nur als Sachverhalt: Es gab eine Anfrage und niemand kam. Ich habe auch nicht wahrgenommen, dass heute Patientenvertreter hier sind. Damit ist in diesem Prozedere – vorsichtig ausgedrückt – ein Klärungspunkt offengeblieben. Es mag vielfältige Gründe geben. Ich denke, es wäre für alle Beteiligten interessant, die Gründe zu kennen.

Nach Lektüre des Berichtsplans war mein erster persönlicher Gedanke, dass die Frist, innerhalb der das stattfinden sollte, für die Patientenvertreter vielleicht zu kurz war. Wenn die Patientenorganisationen mehr Vorlaufzeit brauchen, um zu lesen, sich ihre Meinung zu bilden, zu beraten, wäre das für weitere Verfahren relativ einfach zu heilen. Je nach Gremienstruktur geht das nicht beliebig schnell, sodass vielleicht eine Vierwochenfrist für verschiedene Patientengruppen unangemessen kurz sein kann. Da Sie in Ihren Methoden auf die Relevanz der Patientenendpunkte abstellen, wäre es nicht unwichtig, das zu dokumentieren oder weitere Schritte einzuleiten, um es gegebenenfalls in anderen Verfahren zu verhindern. Ich entnehme Ihrem Berichtsplan ja, dass es Sie selbst auch gestört hat, dass es nicht zustande gekommen ist. Hier wäre eine konstruktive Lösung hilfreich. In dem Sinne sehe ich auch das heutige Meeting als sehr hilfreich an, weil ich glaube, dass tatsächlich Fragen geklärt werden konnten. Das ist wichtig. Wenn man das im Vorfeld so laufen lassen könnte, wäre es für alle gut.

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Eine Bemerkung vorweggeschickt: Wir können niemanden zwingen, hier teilzunehmen. Es gab sowohl im Vorfeld Bemühungen der Einbindung von Patientenvertretern, wie es auch im Berichtsplan geschildert wurde, als auch explizit und aktiv von unserer Seite für die dort benannten Patientenvertreter zum Zeitpunkt der Stellungnahme zum Berichtsplan. Dazu ist keine Stellungnahme eingegangen. Es gab schon eine mehrmonatige Kenntnis darüber, dass wir uns mit diesem Thema auseinandersetzen.

Zu dem Punkt, was im Berichtsplan geschildert ist: Wir haben ein Verfahren, das mit Herrn Danner von der BAG SELBSTHILFE ausgearbeitet wurde, das die Belange und Bedürfnisse der dort organisierten Patientenvertretungen berücksichtigt. Dort sind alle Termine und Fristen besprochen, sodass vonseiten der BAG SELBSTHILFE gesagt wird: Das sind die für uns ausreichenden Fristen. Wenn es trotzdem nicht wahrgenommen wird, sind uns die Hände gebunden. Letztendlich bleibt auch für uns unklar, warum das nicht wahrgenommen wird. Die Fristen sind jedenfalls mit den Patientenvertretern besprochen und als ausreichend gekennzeichnet worden. Das kann, denke ich, nicht der Grund sein.

Henning Thole: Das höre ich jetzt zum ersten Mal. Das ist in dem Methodenpapier, glaube ich, bislang nicht definiert. Es ist auch anderweitig noch nicht dargelegt, dass dieser Klärungsprozess im Hintergrund steht. Das ist für mich eine neue Information und macht es klarer.

Moderator Peter T. Sawicki: Das wird in die neuen Methoden aufgenommen. Es ist in der Zwischenzeit nach Erstellung der Methodenversion 3.0 festgelegt.

Henning Thole: Wenn Sie sagen, dass es mit der BAG so weit abgesprochen ist, ist das natürlich ein Prozess gewesen, den es gibt.

Thomas Kaiser: Wir hatten das in den Methoden geschildert und haben dann auch gemeinsam mit den Patientenvertretern einen strukturierten Prozess entwickelt, der zu entsprechenden Fristen, Einladungen, Informationen usw. geführt hat. Und hier ist es eben so, dass leider niemand gekommen ist.

Moderator Peter T. Sawicki: Herr Pfannkuche.

Matthias Pfannkuche: Dieser Punkt ist wahrscheinlich geklärt, ich möchte nur noch einmal nachfragen. Es wird darauf hingewiesen, dass zwei Reviewer unabhängig voneinander Studien selektieren und letztendlich auch die Bewertung des Verzerrungspotenzials machen. Das steht auch so in den Methoden 3.0. Sind das unabhängige Reviewer aus dem IQWiG, sind es externe Experten? Wie ist das aufgebaut? Wie unabhängig voneinander wird agiert?

Moderator Peter T. Sawicki: Thomas Kaiser.

Thomas Kaiser: Die Unabhängigkeit ergibt sich dadurch, dass die beiden nicht voneinander wissen, was sie tun, ganz unabhängig davon, ob sie beide intern oder extern sind oder einer intern und einer extern ist.

Matthias Pfannkuche: Die Interraterkoeffizienten werden dann wahrscheinlich auch ermittelt und abgeglichen oder Ähnliches?

Thomas Kaiser: Abgeglichen womit?

Matthias Pfannkuche: Wie die Übereinstimmung zwischen den beiden Reviewern war.

Thomas Kaiser: Ja, selbstverständlich.

Matthias Pfannkuche: Das war nur eine Verständnisfrage, weil ich das im Methodenpapier so explizit leider nicht gefunden habe. – Danke.

Noch ein letzter Punkt: Wir von der Firma Boehringer Ingelheim sind grundsätzlich bereit, falls weitere Daten benötigt werden, diese zur Verfügung zu stellen. Wir bitten Sie lediglich,

wenn Sie noch etwas brauchen, uns anzuschreiben. Dann würden wir bilateral eine Lösung suchen und sicherlich auch zu einer Lösung kommen.

Moderator Peter T. Sawicki: Danke schön. – Bitte schön, Frau Schüler.

Yvonne-Beatrice Schüler: Wir haben noch eine Verständnisfrage.

Moderator Peter T. Sawicki: Wir haben eine Verständnisfrage? Das ist selten, aber nicht ausgeschlossen.

Yvonne-Beatrice Schüler: Es ist eine Kleinigkeit, und zwar eine Verständnisfrage an den VFA. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zu dem Thema der Unterüberschrift „Beste verfügbare Evidenz statt nur RCTs“ etwas beschrieben, aus dem ich gern zitieren würde, um dann eine Frage anzuschließen. Ich zitiere:

„An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass für den G-BA auch dann ein Nutzen nachgewiesen ist, wenn ‚der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt ist‘.“

Es liegt nahe, dass das ein wörtliches Zitat ist. Hinterlegt ist es aber mit einem Zitat von Diener 2001, dessen Relevanz wir nicht zuordnen konnten. Deswegen möchten wir gern wissen, ob das ein Zitierfehler ist, ob Sie uns sagen können, wie das belegt ist, oder ob Sie uns etwas nachliefern können.

Henning Thole: Prima vista kann ich das nicht nachvollziehen. Wenn der G-BA zitiert wird und die Referenz auf eine Quelle aus der Zeitschrift für Kardiologie geht, sieht das nach einem fehlgelaufenen Zitat aus. Das müssen wir klären. Ich meine mich zu erinnern – aber das kann ich nur so in den Raum stellen –, dass das in der Stellungnahme in Anführungszeichen gesetzte Zitat Bestandteil der G-BA-Verfahrensordnung ist. Aber ich muss noch einmal nachschauen. Das können wir noch spezifizieren. Worst Case wäre, dass die Drei dort gar nicht hingehört, aber das muss ich klären. Das können wir nachliefern.

Moderator Peter T. Sawicki: Gut, dafür wären wir dankbar. Danke schön. – Hat noch jemand Anmerkungen unter „Verschiedenes“? – Dann kann ich die Erörterung der Stellungnahmen zu A09-01 abschließen und wünsche Ihnen bei dem glatten und kalten Wetter eine sichere Rückfahrt nach Hause.

Ich nehme an, auch wenn wir zehn Minuten früher fertig sind, wir haben noch eine kleine Stärkung für Sie vorbereitet. Dazu wünsche ich Ihnen guten Appetit.

Kommen Sie gut heim.

(Beifall)

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	A 2
A 1.2 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	A 14
A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....	A 19
A 2.1 Del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.	A 19
A 2.2 Dengler, Reinhard, Prof. Dr.....	A 24

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Autoren:

Leonard, Joachim, Dr.

Pfannkuche, Matthias

Schumacher, Helmut, Dr.

Adresse:

Silke Geier

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Straße 173

55216 Ingelheim

Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (im Folgenden „Boehringer Ingelheim“ zum vorläufigen Berichtsplan der Bewertung A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“

Einleitung

Das IQWiG hat am 27.11.2009 den vorläufigen Berichtsplan zum Auftrag A09-01 „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ veröffentlicht.

Boehringer Ingelheim kommentiert hiermit den vorläufigen Berichtsplan.

Seite 6, 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projektes

Wir begrüßen ausdrücklich die Einbindung von Patientenorganisationen in den vorliegenden IQWiG-Prozess. Es wurde angeführt, dass die Teilnahme von Seiten der Patientenvertreterin abgesagt wurde. Für uns stellen sich in diesem Zusammenhang verschiedene Fragen, die im Weiteren zu klären wären. Unter anderem wie es zur Auswahl der Patientenorganisationen kam, nach welchen Kriterien der Auswahlprozess erfolgte und warum nicht eine weitere Patientenorganisation kontaktiert wurde.

Das IQWiG hat für das gesamte Bewertungsverfahren gemäß § 35b Abs. 2 SGB V und § 139a Abs. 5 SGB V eine hohe Verfahrenstransparenz sowie eine angemessene Beteiligung für die maßgeblich Beteiligten zu gewährleisten. Bislang finden sich im vorläufigen Berichtsplan keine Aussagen darüber, welche Expertise (intern/extern) für die Erstellung des Berichtspans herangezogen worden ist. Diese Vorgehensweise ist nicht transparent und entspricht damit nicht dem gesetzlichen Auftrag, der die Transparenz und Beteiligung als einen wesentlichen Aspekt des Verfahrens als einen wesentlichen Aspekt des Verfahrensablaufes anerkennt.

Seite 9, 4.1.5 Studiendauer / 4.1. Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss E7

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Behandlung mit der Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS sowohl in der subakuten Therapiephase als auch in der langfristigen Sekundärprävention nach ischämischem zerebrovaskulären Ereignis darstellen. Somit kann der Beginn der Beobachtungsphase in einem variablen Zeitfenster nach dem Indexereignis liegen. Nach den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) an die kardiovaskuläre Präventionstherapie kann eine Studiendauer von 6 Monaten ausreichend sein, um akute Therapieeffekte (hier bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom) zu evaluieren. Für die Evaluation präventiver Effekte auf kardiovaskuläre Erkrankungen werden Studien ab 1 Jahr als relevant angesehen.“

Der Bezug auf die vom CHMP veröffentlichte „Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention“ (EMA/CHMP/EWP/311890/2007) impliziert die Annahme einer gleichartigen Pathophysiologie von koronaren und zerebralen Gefäßerkrankungen. Dies ist insofern nicht zutreffend, als bei kardialen Ischämien in aller Regel atherosklerotische Veränderungen die Grundlage bilden, während bei cerebralen Durchblutungsstörungen thromboembolische oder mikroangiopathische Gefäßverschlüsse ursächlich sind. Auch werden in der Guideline kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) als kontinuierliches Krankheitsbild dargestellt (S. 3, Introduction). Somit hinterfragt die Europäische Behörde die Sinnhaftigkeit einer Trennung zwischen Primär-/Sekundärprävention und früher/später Intervention und betont die Bedeutung einer möglichst frühen Behandlung.

In eine vergleichbare Richtung argumentiert auch der Berichtsplan. Wie auf Seite 2 festgestellt wird, besteht in den ersten 6 Monaten nach dem Erstereignis das größte Rezidivrisiko. Dies wird beispielsweise auch durch die Arbeit von Slot et al (2008) gestützt, die einen Zusammenhang zwischen früher Intervention und Langzeitüberleben zeigen oder durch Giles und Rothwell (2007), die in einer Metaanalyse eine enge Korrelation zwischen Interventionszeitpunkt und Rezidivrisiko darstellen konnten.

Auf Seite 2 des Berichtsplans werden zwei Therapiephasen definiert:

- die Sekundärprävention im frühen Stadium (subakute Sekundärprävention; in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall) und
- die langfristige Sekundärprävention (Beginn zu einem späteren Zeitpunkt).

Dementsprechend wird in Kapitel 4.4.4 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“ (S. 14) „Beginn der Behandlung mit Differenzierung nach z. B. „früh/spät“ als ein möglicher Faktor definiert.

Die zur Beurteilung der langfristigen Sekundärprävention notwendigen Langzeitstudien bilden dieses Konzept aber nur zum Teil ab, da in diesen Studien Patienten bis zu 6 Monate nach dem Erstereignis eingeschlossen werden konnten. Damit decken diese Studien den Zeitrahmen des höchsten Rezidivrisikos nicht oder nur unvollständig ab. Daher haben sowohl Kurzzeitstudien (in der Phase direkt nach dem Erstereignis) als auch Langzeitstudien ihren Stellenwert in der Evaluation einer Intervention nach einem zerebrovaskulären Ereignis und müssen in die Bewertung einbezogen werden. Studien, die insbesondere die Wiederherstellung der Funktionalität des Patienten nach einem Schlaganfall bewerten, haben in der Regel eine Behandlungsdauer von 3 Monaten. Die Überlebensrate nach 90 Tagen bzw. die Modified Ranking Scale (mRS) zum selben Zeitpunkt sind häufig genutzte Kriterien zur Bewertung von Therapie-Regimen. Methodisch gibt es keinen Grund, Daten aus Studien mit einer Behandlungsdauer kürzer als 6 Monate zu ignorieren, da durch die Festlegung der Mindestdauer auf 6 Monate Studien, die spezifisch die Effekte einer frühen Intervention innerhalb dieses vulnerablen Zeitraums untersuchen, von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden und somit klinisch relevante Daten nicht in die Analyse einfließen können.

Konsequenterweise ist, analog zum Berichtsplan A04-01A (Clopidogrel versus ASS), die Einbeziehung aller verfügbaren Studiendaten, unabhängig von der Studiendauer, in die Nutzenbewertung zu fordern. Somit ist die Einführung eines Ausschlusskriteriums basierend auf einer Mindeststudiendauer abzulehnen.

Seite 10, Abschnitt 4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Die Einschränkung, dass mindestens 80% der Patienten die Kriterien E1, E2 und E3 erfüllen müssen, ist nicht sachgerecht. Da in der Regel die Patienten gleichmäßig auf die untersuchten Behandlungen randomisiert werden, würden nur sehr wenige Studien einzuschließen sein. Wir gehen davon aus, es ist gemeint, dass 80% der Patienten jeder Behandlungsgruppe die Kriterien E1, E2 bzw. E3 erfüllen sollen.

Seite 11, Abschnitt 4.2.3 Selektion relevanter Studien und

Seite 11, Abschnitt 4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Es wird gesagt, dass zwei Reviewer unabhängig voneinander die relevanten Studien selektieren. Wir gehen davon aus, dass die Selektion der relevanten Studien gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts in der Version 3.0, durch zwei Reviewer unabhängig voneinander erfolgt und Dissens durch Diskussion im Konsens oder durch einen unabhängigen Dritten gelöst werden kann und gleiches auch für die Datenextraktion und die Bewertung des Verzerrungspotentials gilt.

Wir gehen davon aus, dass zur Gewährleistung hoher Verfahrenstransparenz und Objektivität die Unabhängigkeit beider Reviewer voneinander durch ein dokumentiertes und plausibles Verfahren überprüfbar wird. Dem würde am ehesten eine Vergabe dieser Aufgaben an externe Fachleute außerhalb des IQWiG gerecht.

Nach unserer Auffassung ist die Festlegung, dass Studien nur dann in die Nutzenbewertung einzubeziehen sind, wenn diese auf mehr als 70% der in die Auswertung einzubeziehenden Patienten basieren bzw. wenn der Anteil der fehlenden Werte kleiner als 30% ist, nicht gerechtfertigt.

In der Regel ist in den für die anstehende Fragestellung relevanten Studien die primäre Auswertung eine Analyse der Zeit bis zum nächsten Auftreten des Zielereignisses. In einer solchen Analyse werden die Daten aller randomisierten Patienten einbezogen. Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen, zu dem Zeitpunkt zensiert, von dem ab keine Informationen vorliegen; d.h. alle Patienten werden berücksichtigt, solange Informationen über sie vorliegen. Lediglich Patienten, über die es nach der Randomisation keine Information gibt (*complete losses-to-follow-up*), können nicht berücksichtigt werden. Da die Zahl derartiger Patienten i. d. R. sehr klein ist (<1%), geht die Festlegung einer Mindestzahl für die in die Auswertung der Zielereignisse einbezogenen Patienten an der Realität vorbei.

Bei Analysen, die sich auf Variablen beziehen, die zu einem fest vorgegebenen Zeitpunkt erhoben werden sollten, z.B. Studienabschluss, werden vorzeitige Studienabbrecher i.d.R. nach dem *last-observation-carried-forward* (LOCF) Verfahren ausgewertet; d.h. für Studienabbrecher wird der letzte verfügbare Wert unter Behandlung fortgeschrieben. Demnach sind Ausfallraten nicht gleichzusetzen mit dem Prozentsatz von Patienten, der nicht in die Analyse einbezogen wurde. Wir gehen davon aus, dass das IQWiG diese Auffassung teilt.

Seite 13, 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Der vorläufige Berichtsplan führt aus: Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen. Für die Wirkstoffkombination von Dipyridamol und ASS bedeutet dies beispielsweise, dass bestimmte Vorgaben hinsichtlich Dosierung und Formulierung eingehalten werden müssen, die sich aus der Fachinformation ergeben: Laut Fachinformation enthält eine Retardkapsel 200 mg Dipyridamol retard und 25 mg ASS. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2 x 1 Retardkapsel und damit insgesamt 400 mg retardiertes Dipyridamol und 50 mg ASS. Dies bedeutet z. B., dass Studien, in denen 400 mg retardiertes Dipyridamol in Kombination mit z.B. 325 mg ASS gegeben wird, nicht eingeschlossen werden. Aus Gründen der Generalisierbarkeit von Ergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext ist dieses Vorgehen zunächst verständlich, wobei sich im Detail Fragen ergeben. Eine wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist, ob in diesem

Bereich Effektmodifikatoren (Windeler et al., 2008) vorliegen, die einer Übertragbarkeit entgegen stehen und demnach einen Ausschluss begründen könnten? Eine zweite Frage ist, warum die Evidenzbasis weiter eingeschränkt werden soll, wenn das Ziel der Arbeit eine umfassende Bewertung der zur Verfügung stehenden Evidenz ist

Seite 13, Abschnitt 4.4.4. „Meta-Analyse“

Gemäß Berichtsplan und der Allgemeinen Methoden 3.0 sieht das IQWiG die Evidenzsynthese anhand einer Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Random Effect Model, REM) vor. Dieser Ansatz wird vom IQWiG nicht begründet und ist nach unserer Auffassung nicht gerechtfertigt. Die Wahl eines REM sollte kein Standardmodell sein. Dies ist in zahlreichen Stellungnahmen zu Auswerteplänen des IQWiG immer wieder hervorgehoben worden. Wesentliche Punkte der Argumentation gegen die Bevorzugung von REMs sind hier nochmals zusammengefasst.

Nach Whitehead sollte für die Wahl des Modells neben der Größe der erwarteten Heterogenität auch die statistische Verteilung der beobachteten Therapieeffekte sowie die Anzahl der Studien berücksichtigt werden. Bei einer kleinen Anzahl von Studien, wie bei der Nutzenbewertung zu erwarten ist, erscheinen REMs weniger geeignet. Falls die Heterogenität nicht zu groß ist, sollten Fixed Effect Models angewandt werden.

Die zugrunde liegende Nullhypothese, die es anhand der Daten zu falsifizieren gilt, ist die Gleichheit der Therapieoptionen (d.h. kein Zusatznutzen). Das vom IQWiG zur Überprüfung der Hypothese herangezogene Modell mit zufälligen Effekten geht von einer impliziten Wechselwirkung („Interaktion“) von Therapieoption und Studie aus, d.h. der Zusatznutzen ist in den einzelnen Studien unterschiedlich. Diese Grundannahme des gewählten Modells ist allerdings unter Annahme der zu falsifizierenden Nullhypothese (generell kein Zusatznutzen) unmöglich. Das Modell mit festen Effekten hingegen geht nicht von der Annahme einer Interaktion aus, d.h. der Zusatznutzen kann in allen Studien derselbe sein, und ist daher für die primäre Überprüfung der Nullhypothese als das adäquatere Verfahren heranzuziehen. Der Nullhypotesentest (also der p-Wert) des Modells mit festen Effekten ist immer valide, auch im Fall hoher Streuung der Behandlungseffekte zwischen den Studien.

Testergebnisse bzw. p-Werte im Modell mit zufälligen Effekten sind nicht robust, insbesondere bei geringer Studienzahl. Sie können zu unsinnigen Resultaten führen, da z.B. kleine Studien mit extremen Resultaten im Vergleich zu großen Studien einen überproportional großen Einfluss haben. Als bekanntes Beispiel hierfür ließe sich die Untersuchung über den Effekt von Magnesium auf die Mortalität innerhalb eines Monats nach akutem Myokardinfarkt anführen (*Antman, Am Heart J 132, 487-95, 1996*). Eine Meta-Analyse mit zufälligen Effekten zeigte eine vermeintlich positive Wirkung von Magnesium, wohingegen die Analyse mit festen Effekten nahe legte, dass die Wirkung von Magnesium neutral ist. Grund für die Diskrepanz war, dass in der Analyse mit zufälligen Effekten eine Mega-Studie mit annähernd 60,000 Patienten (*ISIS-4, Lancet 345, 669-85, 1995*) gegenüber mehr als 10 kleineren Studien mit insgesamt weniger als 5,000 Patienten nicht entsprechend gewichtet wurde. Die MAGIC Studie (*Lancet 360,1189-96, 2002*), die durchgeführt wurde, um die Kontroverse um den Nutzen von Mg aufzuklären, konnte bestätigen, dass Mg in dieser Indikation keinen Effekt hat.

Im Falle offensichtlicher Heterogenität kann das Modell mit zufälligen Effekten zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Nutzenbewertung zusätzlich berechnet und herangezogen werden. Zudem kann der Versuch hilfreich sein, durch Metaregressionen oder Subgruppenanalysen die vorhandene Heterogenität zu erklären²². Die Vorgehensweise, primär ein Fixed Effect Model und ggf. nachrangig ein REM zu verwenden, entspricht auch dem internationalen Standard der *Evidence based Medicine* (EbM). In den relevanten Cochrane Reviews wird primär ein Fixed Effect Model verwendet.

Fazit: Für die Fragestellung, welche statistische Evidenz es gegen die Nullhypothese eines gleichen mittleren Behandlungseffekts für zwei Behandlungen über verschiedene Studien hinweg gibt, ist das Meta-Analysen-Modell mit festen Effekten valide, robust gegenüber der Anzahl von Studien und führt zu interpretierbaren Ergebnissen. Demgegenüber macht das Meta-Analysen-Modell mit zufälligen Effekten zusätzliche, teilweise nicht verifizierbare Annahmen und kann insbesondere bei geringer Studienzahl oder stark unterschiedlicher Studiengröße zu absurden Ergebnissen führen. Deshalb sollte für die anstehende Fragestellung das Meta-Analysen-Modell mit festen Effekten primäre Bedeutung erhalten. Dann wäre die Nutzenbewertung des IQWiG auch im Einklang mit dem internationalen Standard der EbM.

Seite 13, Abschnitt 4.4.4 „Analyse kategorialer Variablen“

Weiter im selben Abschnitt wird zu den Effektmaßen gesagt, dass bei binären Variablen das Odds Ratio eingesetzt wird. Wir gehen davon aus, dass dies auch für kategoriale Variablen, wie z. B. die mRS gilt.

Scoping-Prozess

Immer wieder wird von verschiedenen Stellungnehmenden und in wiederholten Stellungnahmen gefordert, dass in einem Scoping-Prozess (Antes et al., 2007, Bekkering & Kleijnen, 2008; NICE, 2008) die Klärung und Definition der Datenbasis (z.B. Festlegung der Cut off-Werte) vorgenommen werden sollte (siehe auch VFA „Etablierung und Durchführung eines mehrschrittigen Scoping-Prozesses für Bewertungsaufträge des G-BA an das IQWiG“). Wir schliessen uns dieser Forderung ausdrücklich an.

Fazit:

Der Berichtsplan in der vorläufigen Version lässt einige wichtige Aspekte im Hinblick auf ein offenes und transparentes Verfahren im Unklaren. Die nachfolgende Punkte sollten in der finalen Version umgesetzt werden:

- a) Die Beteiligungsrechte von Betroffenen sind stärker zu berücksichtigen und in den entscheidenden Punkten transparent darzulegen. Ein Scoping-Workshop zwischen der Beauftragung des IQWiG durch den G-BA und der Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplanes durch das IQWiG könnte, wie zuvor in verschiedenen Stellungnahmen bereits adressiert, den Prozess für alle Beteiligte transparenter gestalten und verbessern und damit auch die Akzeptanz erhöhen.
- b) Die Einführung eines Ausschlusskriteriums basierend auf einer Mindeststudiendauer sollte zurück genommen werden, da hierdurch klinisch relevante Daten nicht in die Analyse einfließen können.

- c) Die Einschränkung der Prüf- und Vergleichsinterventionen auf den für Deutschland gültigen Zulassungsstatus sollte im Einzelfall überprüft werden, da ansonsten relevante Studien ausgeschlossen werden, die im Grunde auf die Versorgungssituation in Deutschland zu übertragen sind (Diener et al., 2008)
- d) Meta-Analysen sollten primär auf Modellen mit festen Effekten beruhen, da diese valide und robust gegenüber der Anzahl von Studien zu interpretierbaren Ergebnissen führt.

4. Literaturverzeichnis

Antes G, Jöckel KH, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J Kommentierende Synopse der Fachpositionen zur Kosten-Nutzenbewertung von Arzneimitteln – Erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, (2007)

http://www.bmg.bund.de/cln_110/SharedDocs/Downloads/DE/Neu/Kurzbericht-16-04-08_Synopse-Kosten-Nutzen-Arztmittel,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Kurzbericht-16-04-08_Synopse-Kosten-Nutzen-Arztmittel.pdf (letzter Zugriff: 17.12.2009)

Antman, E. M.: Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. The Lancet, Vol. 36, 2002; October 19

Bekkering GE, Kleijnen J Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany. Eur J Health Econ; 9 (Suppl 1): 5-29 bzw. Dtsch Med Wochenschr.;2008 133 (Suppl 7): S225-246

Diener HC et al.: Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. Hrsg. von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft. 4., überarbeitete und erweiterte Aufl., Thieme, 2008

Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention“ (EMA/CHMP/EWP/2007/311890)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/31189007en.pdf> (letzter Zugriff: 17.12.2009)

Giles M. F., Rothwell P.M.: Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis.

<http://neurology.thelancet.com>, vol, 6, 2007; 1063-1072

Slot K. B., Berge, E. Dorman, P. et al.: Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies.

BMJ 2008; 336; 376-379

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (2008): Guide to the methods of technology appraisal.

<http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf> (letzter Zugriff: 17.12.2009)

Windeler J: Externe Validität. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2008;102(4):253-9

Whitehead, A: Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. John Wiley & Son 2002.

A 1.2 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.

Thole, Henning

Wahler, Steffen, Dr.

Adresse:

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

vfa-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zur Nutzenbewertung von Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA (A09-01)

Am 11.2009 wurde der Berichtsplan zur Nutzenbewertung von Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA (A09-01) vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.

Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Berichtsplan zu kommentieren und sehen bereits jetzt den Bedarf einer wissenschaftlichen Erörterung und konsekutiver Änderungen des Berichtsplans.

Patientenvertreter und Fachgesellschaften nicht einbezogen

Der Berichtsplan¹ führt aus, dass eine Patientenvertreterorganisation eingeladen wurde, das Treffen aber nicht zustande kam. Obwohl der Versuch der Einbindung von Patientenvertretern durchaus positiv zu bewerten ist, macht die Ablehnung und die Nichtwiederbesetzung klar, dass das Procedere des IQWiG Optimierungspotential hat.

Es handelt sich zur Zeit um ein optionales, selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist. Somit verstößt der Berichtsplan gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

Anstatt selektiv eine Beteiligung zu versuchen, sollten sich alle relevanten Gruppen bereits vor Erstellung des Berichtsplans im Rahmen eines Scoping-Verfahrens zusammenfinden. Hierzu liegen Vorschläge von Trudy Bekkering und Jos Kleijnen, der AWMF und vom vfa selber bereits seit langer Zeit vor.

Mangelnde Transparenz

Erwähnt wird im Berichtsplan, dass externe Sachverständige in die Erstellung eingebunden waren. Es wird aber weder ausgeführt, wer eingebunden wurde, noch in welcher Form. Gibt es einen Bericht des externen Sachverständigen oder handelte es sich nur um eine beratende Tätigkeit? Wenn es einen Bericht gibt, warum wird dieser nicht offen gelegt?

Auch dieser Punkt ist ein Indiz für ein selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist. Somit verstößt der Berichtsplan auch hier gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

¹ Berichtsplan Seite 6.

Bestverfügbare Evidenz statt nur RCTs

Seite 2/4

Nutzenbewertungen sind den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) verpflichtet (SGB V, § 35b). Konzept der EbM ist dabei die Berücksichtigung der „best available evidence“. Das IQWiG interpretiert dieses Konzept bekanntermaßen als „best evidence“, die theoretisch mittels Studien erreicht werden kann. Dass diese Interpretation weder korrekt noch zielführend ist, ist den überarbeiteten Methoden des NICE² zu entnehmen:

„ 3.2.8 Non-RCT evidence will be required, not just for those situations where RCTs are unavailable, but also to supplement information from RCTs when they are available. The problems of confounding, lack of blinding, incomplete follow-up and frequently lack of a clear denominator and end point will usually be much worse in non-randomised studies than in RCTs. But in some circumstances, evidence from these studies will be needed in addition to RCT data, in particular to estimate relative treatment effect over longer time horizons or to measure particular outcomes that have not been included in the RCTs. In the absence of valid RCT evidence, evidence from studies least open to bias will be considered preferentially with reference to the inherent limitations of the specific design. (...)

5.1.6 There are always likely to be deficiencies in the evidence base available for health technology assessment. (...)Despite such weaknesses in the evidence base, decisions still have to be made about the use of technologies. Therefore, analyses should use the best evidence available, be explicit about data limitations and any attempts to overcome these, and quantify as fully as possible how the limitations of the data are reflected in the uncertainty in the results of the analysis.“

An dieser Stelle sei auch angemerkt, dass für den G-BA auch dann ein Nutzen nachgewiesen ist, wenn „**der Stellenwert der Substanzen und damit auch die Versorgungsrelevanz in den genannten Behandlungsfeldern hinlänglich bekannt ist**“³. Es verbleibt also unklar, warum eine Entscheidung zur Existenz eines relevanten Zusatznutzens zum Einen auf reiner Perzeption, zum Anderen ausschließlich auf Basis von RCTs erfolgt. Dieses Vorgehen ist mit systematischer Methodik nicht vereinbar.

² Guide to the Methods of Technology Appraisal: Draft for consultation November 2007. http://www.rees-france.com/IMG/pdf/2007_TAMethodsGuideUpdateFINALFORCONSULTATION281107.pdf, letzter Zugriff: 16.12.2009.

³ Diener et al. Führt hochdosiertes Dipyridamol in der sekundären Schlaganfallprävention zu kardialen Ereignissen?; ZKardiol 90: 348-351 (2001).

Vorverurteilung Aggrenox

Die Hintergrundinformationen des IQWiG aus dem ersten Kapitel des Berichtsplans enthalten nicht nur Informationen, sondern auch direkte und wertende Äußerungen gegenüber Dipyridamol. Es wird ohne **weitere Bezugnahme davon ausgegangen, dass** „Insbesondere aufgrund der vasodilatatorischen Eigenschaften“ **kardiale Nebenwirkungen** auftreten. Diese Einschränkung bezieht das Institut jedoch auf die unretardierte Form des Dipyridamol, obwohl auf dem Markt nur retardierte Formen sind. Auch hochdosiertes retardiertes Dipyridamol in Verbindung mit ASS führt in der sekundären Schlaganfallprävention zu keinen kardialen Ereignissen⁴.

Das IQWiG mutmaßt auch über die Ulzerogenität von ASS und damit über ein möglich erhöhtes Risiko gastrointestinale Blutungskomplikationen bei der Kombinationstherapie. Woher die Evidenz für diese Behauptung stammt, bleibt offen. In Bezugnahme auf die Fachinformation zu Aggrenox will das IQWiG das Auslösen von Kopfschmerzen zu Beginn der Therapie näher beleuchten. Auch hier gibt das IQWiG als Quelle dieser Vermutung nur die Fachinformation und keine weiteren Studien an.

Das selektive Zitieren wertender Aussagen könnte den Eindruck fehlender Objektivität andeuten. Wertende Aussagen sollten dem Vor- bzw. dem Abschlussbericht vorbehalten bleiben.

Einschlusskriterien

Die Festlegung einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten ist nicht ausreichend begründet. Insbesondere da es eine solche Festlegung für den vergleichbaren Auftrag A04-01B Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom nicht gibt.

Im Berichtsplan wird auf Seite 2 zwischen verschiedenen Therapiephasen: subakute Sekundärprävention in den ersten Tagen nach einem Schlaganfall und die langfristige Sekundärprävention unterschieden. Die vom IQWiG zitierte Literatur stammt aus 2004. Durch die Festlegung der Mindeststudiendauer von 6 Monaten wird aufgrund von theoretischen Überlegungen auf Seite 9 des Berichtsplans Evidenz zur subakuten Sekundärprävention systematisch ausgeblendet. Die Beschränkung des Bewertungsthemas auf ausschließlich langfristige Sekundärprävention geht weder aus dem Titel noch aus der Auftragserteilung des G-BA hervor. Somit sollte die Mindeststudiendauer bei 3 Monaten liegen.

⁴ Diener et al. Führt hochdosiertes Dipyridamol in der sekundären Schlaganfallprävention zu kardialen Ereignissen?; ZKardiol 90: 348-351 (2001).

Patientenrelevante Endpunkte

Seite 4/4

Es ist nicht nachvollziehbar, warum unter dem Endpunkt „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“ diese nochmals unterteilt werden in

- Blutungen
- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UEs)
- Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)

Zusätzlich der Punkt:

- Studienabbrüche wegen UEs (insbesondere wegen Kopfschmerz und Magen-Darm-Beschwerden) noch hinzugefügt wird.⁵

Fazit

Aufgrund der mangelnden Beteiligung von Patientenvertretern und Fachgesellschaften, mangelnder Transparenz sowie der wertenden Aussagen und nicht zu rechtfertigenden Einschränkung auf RCTs statt bestverfügbarer Evidenz muss der Berichtsplan massiv überarbeitet werden. Ein ergebnisoffener Bewertungsprozess ist auf der Basis dieses Berichtsplans kaum möglich.

Berlin, 21.12.2009

⁵ Berichtsplan Seite 8.

A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A 2.1 Del Zoppo, Gregory J., Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Gregory J. Del Zoppo

University of Washington

HMC, Box 359756

325 Ninth Avenue

Seattle, Washington 98102

U.S.A.

Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- Stellungnahme zum vorlaeufigen Berichtsplan (Auftragsnummer) A 09-01

Prof. Dr. Med. Peter T. Sawicki

Dillenburger Str. 27

51105 Koeln

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Bei der Durchsicht des veroeffentlichten Plans fuer die Pruefung der Substanzkombination "Aggrenox" sind mir einige Punkte aufgefallen, die vermuten lassen, das eine Bewertung des Nutzens der Substanzkombination bei der akuten wie auch Chronischen Behandlung von Patienten nach einem Schlaganfall nicht den gegenwaertigen Erkenntnissen der Pathophysiologie und der Entwicklung des Krankheitsgeschehens entsprechen. Ohne eine Aenderung der Vorgehensweise muss vermutet werden, dass es nicht zu einer patientengerechten Bewertung des Risikos und Nutzens einer Behandlung mit dieser Substanzkombination kommen wird.

Im Einzelnen beziehe ich mich dabei auf folgende Punkte in Ihrem Bewertungsplan:

Der Begriff "Atherothrombose" ist in der Literatur der Cardiovasculaeren Erkrankungen durch Veroeffentlichungen im Bereich der akuten Myokard Infarkte und der Instabilen Angina Pectoris entstanden. Dieser impliziert, dass eine artherosklerotische Veraenderung der Blutgefuesse die Grundlage der pathologischen Veraenderungen ist. Demzufolge ein Aufreissen des Plaque zu einer ploetzlichen Aktivierung der Thrombozyten fuehrt. Consequenterweise muss in diesem Fall ein hoeherer Grad an Blockierung der Thrombozytenfunktion zu einer besseren Verhinderung von weiteren Herzinfarkten fuehren. In der Tat scheinen die in der juengsten Vergangenheit veroeffentlichten Studien zu entweder hoeheren Dosierungen zugelassener Praeparate oder Studien zu neuen Praeparaten mit hoeherem Grad der Inhibierung der Thrombozyten dieses zu bestaetigen.

Die Uebertragung dieses Ansatzes in den Bereich der Behandlung bzw Verhinderung von Schlaganfaellen hat sich jedoch als nicht erfolgreich erwiesen. Klinische Studien wie MATCH oder Charisma haben keine Verbesserung der Praevention des Schlaganfalls bei einer gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel plus ASA gezeigt. Vielmehr ist bei der Therapie mit beiden Thrombozytenhemmern (Clop+ASA) das haeufigere Auftreten von signifikanten Blutungen und haemorrhagischen Schlaganfaellen beobachtet worden. Dieses deutlich erhoelte Riskio von ggf fatalen Blutungen hat dazu gefuehrt, dass die Kombinationstherapie von ASA und Clopidogrel nicht empfohlen werden kann.

Anders als beim Myocardinfarkt werden beim Schlaganfall mehrere Mechanismen beschrieben, die als Ursache fuer die Ischaemie in Frage kommen. Eine der grossen Gruppen sind die "kardio-embolischen" Schlaganfaelle mit einem Anteil von ca 30% an der Gesamtzahl. Dabei geht man von einer Freisetzen eines bei Vorhofflimmern/-flattern im Herzen gebildeten Thrombus aus, der dann embolisiert und aehnlich wie bei der Embolisation von venoesen Thromben aus den Beinen in die Lunge, hier aus dem Herzen die Strombahn im Gehirn verlegen kann.

Heute wird weiterhin davon ausgegangen, dass etwa weitere 30 bis 35% der Schlaganfaelle durch einen Thrombus ausgelost werden, der sich in den kleinen Arteriolen der Blutversorgung des Gehirns bildet. In diesen Arteriolen ist keine arteriosklerotischen Plaques zu beobachten, deren Ruptur als Ausloeser gesehen werden koennen, vielmehr muss man entweder eine thrombogene Veraenderung der Arteriolenwaende aber auch eine Interaktion von Thrombozyten mit Monozyten und Macrophagen als Grund annehmen. Durch die Interaktion von Monozyten und Makrophagen mit Thrombozyten werden letztere aktiviert und es kommt nicht nur zu einer Bildung von einem Microthrombus und der Bildung von Fibrin, sondern die Aktivierung der Monozyten und Macrophagen fuehrt auch zu einer verstaerkten Anheftung der Monozyten an die Gefaesswandzellen. Allein dieser Prozess der Anheftung kann bei kleinen Blutgefassen schon einen Verschluss fuer den Blutfluss bedeuten. Dieser Prozess ist als in-situ Thrombose beschrieben worden.

Als weitere Gruppe werden die sich aus der Verlegung von kleinen Blutgefassen resultierenden nicht embolisierten "lakunaren" Schlaganfaelle beschrieben. Hier wird eine locale thrombogene Gefaesswandstoerung diskutiert, bei der es neben einer lokalen Aktivierung von Thrombozyten und weissen Blutzellen auch zu einer lokalen Bildung von Fibrin kommt was dann zu der Verlegung einer kleinen Arteriole fuehrt. Dieser Prozess tritt vermutlich sehr haeufig bei jedem auf, jedoch verhindert in aller Regel die koerpereigene Thrombololyse, dass es zu bleibenden Verschlussen und Ischaemien mit klinischer Symptomatik kommt. Der Beeinflussung der Thrombusbildung und Thrombololyse durch die antithrombotische Funktion der Blutgefasswand kommt hier eine entscheidende Bedeutung zu, die ebenfalls medikamentoes beeinflusst wird. Einen negative Einfluss haben wir bei der Therapie mit selektiven COX-2 inhibitoren beobachten koennen. Eine Verbesserung der antithrombotischen Eigenschaften der Gefaesswand ist fuer einige Medikamente experimentell beschrieben worden. Auch Schlaganfaellen dieser Genese liegt keine Arteriosklerose zu Grunde, die fuer Arteriolen nicht beschrieben worden ist.

Als weitere Gruppe werden die Cryptogenen Schlaganfaelle und die seltenen Embolien auf Grund eines offenen Foramen Ovale beschrieben. Auch hier spielt eine Arteriosklerose keine Rolle bei der Entstehung des eines ischaemischen Schlaganfalls.

Allein daraus ergibt sich bereits, dass die Behandlung und Praevention von Schlaganfaellen besonders in Europa nicht von dem Vorhandensein einer Arteriosklerose der Blutgefasse abhaengt und das hier im Gegensatz zum Myocardinfarkt eine Therapie durch Inhibierung der Thrombozytenfunktion notwendig aber nicht ausreichend ist und dass offensichtlich verstaerkte

Inhibierung der Thrombozyten nicht zu einer Verbesserung der Schlaganfallsprävention führt sondern mit einem vergrößerten und für den Patienten nicht zu vertretenden Blutungsrisiko einhergeht.

Insofern muss nach meiner Meinung eine Bewertung einer Therapie zur Schlaganfallsprävention nach heutigem Stand der Erkenntnisse nicht mit den aus der Kardiologie abgeleiteten Regeln erfolgen. Vielmehr müssen der Grad der Schwere der Behinderung nach einem Schlaganfall ebenso berücksichtigt werden wie die Häufigkeit des Wiederauftretens.

Das bedeutet, dass die in der Einleitung zu Ihrem vorläufigen Berichtsplan (Hintergrund; Atherosklerose und Atherothrombose) beschriebene Pathophysiologie und Ursache des Schlaganfalls nicht den heutigen Erkenntnissen besonders im Sinne des Patienten entspricht und die ersten beiden Paragraphen gestrichen werden sollten. Auch der letzte Paragraph auf der Seite 1 des Berichtsplans muss entsprechend revidiert werden, da Arteriosklerose beim Schlaganfall nur eine Nebenrolle spielt.

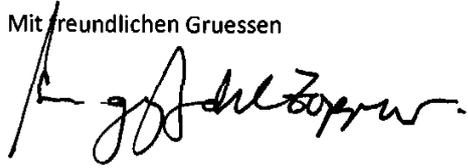
Wichtig ist auch festzustellen, dass auf Grund der Dynamik der Veränderungen unmittelbar nach einem Insult sowohl das sehr frühe Einsetzen einer Therapie wie auch die ausreichende Länge der Therapie eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg einer Präventionstherapie ist. Diese Kriterien finden sich ebenfalls nicht ausreichend gewürdigt in Ihrem vorläufigen Berichtsplan wider.

Es ist bekannt, dass die unterschiedlichen Formen der Schlaganfälle auch auf unterschiedliche Therapien ansprechen. Am deutlichsten ist dieses bei den kardioembolischen Formen zu sehen, bei denen eine Blockade der Thrombozyten weit weniger effizient ist als eine Prävention mit gerinnungshemmenden Mitteln. Weiter hat insbesondere Dipyridamole pharmakologische Eigenschaften, die bei der Verhinderung der Verlegung von kleinen Blutgefäßen sehr hilfreich sind. Hier ist ein Vorteil der frühen Therapie mit Dipyridamole + niedrig dosiertem ASA beschrieben worden, die im Vergleich zur reinen Inhibierung der Thrombozyten eine Reduktion des Schweregrades gezeigt hat. Diese kann als Ausdruck der verbesserten Mikrozirkulation unter der Kombinationstherapie gewertet werden. Da sich eine antithrombozytäre Therapie besonders bei kardioembolischen Schlaganfällen sogar als Nachteil im Vergleich zu der Therapie mit den gerinnungshemmenden Mitteln erwiesen hat (ACTIV-W), sollten auch die unterschiedlichen Arten des Schlaganfalls in der Bewertung berücksichtigt werden. Deutlich muss aber noch einmal wiederholt werden, dass eine „arterio-thrombotische“ Ursache nur in einem verschwindend kleinen Teil als Ursache für einen Schlaganfall zu beobachten ist.

Ich möchte Sie bitte, den Plan für die Prüfung der Substanzkombination „Aggrenox“ entsprechend zu ändern.

Die Literatur zur Unterstützung meiner Argumente füge ich als pdf file bei. Da ich zu Zeit im Urlaub bin, kann ich diese nur als eine CD beifügen.

Mit freundlichen Gruessen



ACTIVE -W - Lancet 2006_367_1903-12

EARLY - LateBreakingNews_Tuesday_page_655_656

Sobey CG_Vascular Biology of cerebral Arteries in STROKE 3rd ED Churchill-Livingstone

Thrombosis a Hemorrhage Cover

Thrombosis-hemorrhage - 2nd Ed chapter 58

Wolf PA_Epidemiology of stroke in STROKE 3rd ED Churchill-Livingstone

A 2.2 Dengler, Reinhard, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Reinhard Dengler
Abt. Neurologie
Medizinische Hochschule
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Auftragsnr.: A09-01

Dipyridamol plus ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA

Meine Stellungnahme bezieht sich insbesondere auf Punkt 4.1.5. (Studiendauer) auf Seite 9 des vorläufigen Berichtplanes. Dort ist davon die Rede, dass in der Nutzenbewertung nur Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten einbezogen werden sollen. Abgeleitet wird dieser Zeitraum von Anforderungen der EMEA an Studien zur kardiovaskulären Präventionstherapie, was jedoch in dieser Form nicht auf Studien zur zerebrovaskulären Präventionstherapie übertragen werden kann. Hier haben in jüngerer Zeit Studien mit kürzeren Beobachtungszeiten von z. B. 3 Monaten nach akutem zerebrovaskulären Ereignis zu klinisch bedeutsamen Ergebnissen geführt (1). Dies liegt daran, dass das Risiko für eine Wiederholung eines Schlaganfalls oder einer TIA in der Zeit unmittelbar nach akutem Ereignis am höchsten ist und dass es gerade für diesen frühen Zeitraum gilt, Wiederholungen zu vermeiden (2, 3).

Es ist deshalb für die Beurteilung der Wirksamkeit einer sekundär-präventiven Therapie nach akutem Schlaganfall eher wichtig solche Studien einzubeziehen, die einen sehr frühen Therapiebeginn innerhalb der ersten Tage oder Woche beinhalten und es ist weniger bedeutsam, auf die Länge der Behandlungsdauer jenseits von 3 Monaten abzustellen.

Ich möchte Sie als Studienleiter und Autor auch darauf hinweisen, dass kürzlich eine randomisierte, multizentrische Studie zum frühen Einsatz der Kombination ASS plus Dipyridamol (innerhalb 24 Std.) nach Schlaganfall oder TIA abgeschlossen wurde und vermutlich im Februar 2010 (akzeptiert bei Lancet Neurology) veröffentlicht wird (EARLY, Boehringer-Ingelheim, Clinical Trials.Gov Number, NCT00562588). Zielsetzung dieser Studie war es, Sicherheit und Effektivität der Kombination ASS plus Dipyridamol bei frühem Einsatz gegenüber einem späteren Einsatz (nach 7 Tagen) mit vorhergehender Behandlung mit ASS 100 mg alleine zu überprüfen. Die Beobachtungszeit lag im Einklang mit anderen Literaturangaben (z.B. 1) bei 3 Monaten nach dem akuten Ereignis. Eine Einbeziehung der Ergebnisse dieser Studie nach in Bälde erfolgter Veröffentlichung in den Bericht des IQWiG scheint mir sachlich geboten.

Hannover, 21.12.2009


Prof. Dr. med. Reinhard Dengler

Literatur:

1. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 961-9.
2. Lavallée PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 953-60.
3. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; **370**: 1432-42.