

**Kosten-Nutzen-Bewertung von
Clopidogrel bei der peripheren
arteriellen Verschlusskrankheit
und beim akuten
Koronarsyndrom**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Berichtsplan**

Auftrag G09-02
Version 1.0
Stand: 21.02.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.12.2009

Interne Auftragsnummer:

G09-02

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.....	v
1 Dokumentation der Anhörung.....	1
2 Würdigung der Anhörung.....	2
2.1 Anmerkungen zum Abschnitt Population.....	2
2.1.1 Einbeziehung weiterer Patientengruppen.....	2
2.1.2 Ergebnisse A04-01A als Basis der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht geeignet.....	3
2.2 Anmerkungen zum Abschnitt Prüf- und Vergleichsintervention.....	4
2.2.1 Rationale für die Auswahl der Komparatoren.....	4
2.2.2 ASS kein adäquater Komparator bei der Indikation PAVK	5
2.2.3 Einbeziehung von Placebo als Komparator	5
2.2.4 Berücksichtigung der Initialdosis von 600 mg.....	5
2.2.5 Berücksichtigung aktueller Änderungen der Fachinformation	5
2.3 Anmerkungen zum Abschnitt Endpunkte	7
2.3.1 Rationale für die Auswahl der Endpunkte	7
2.3.2 Betrachtung kombinierter Endpunkte	7
2.3.3 Berücksichtigung weiterer patientenrelevanter Endpunkte.....	8
2.3.4 Indikationsübergreifende und aggregierte Endpunkte	9
2.4 Anmerkungen zum Abschnitt Perspektive	9
2.4.1 Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung aus gesellschaftlicher Perspektive.....	9
2.4.2 Inkonsistenzen zum Methoden- und Arbeitspapier.....	11
2.5 Anmerkungen zum Kapitel Zeithorizont	11
2.5.1 Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum.....	11
2.5.1 Vorschläge zur Veränderung des Zeithorizontes	11
2.6 Anmerkungen zum Abschnitt Ausgaben-Einfluss-Analyse	13
2.6.1 Ausgaben-Einfluss-Analyse inhaltlich nicht möglich.....	13
2.6.2 Berücksichtigung von Veränderungen des Marktgeschehens.....	13
2.6.3 Betrachtung von Versorgungsszenarien.....	14
2.6.4 Perspektive und Zeithorizont der Ausgaben-Einfluss-Analyse	14
2.7 Anmerkungen zum Abschnitt Ergänzung der Nutzenbewertung	15
2.7.1 Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials.....	15
2.7.2 Kein Ausschluss von älteren Studien	15
2.7.3 Umgang mit Studien mit weit auseinander liegendem Publikationsdatum.....	15

2.7.4	Unklarheiten zu den Einschlusskriterien.....	16
2.7.5	Beschränkung auf RCTs.....	16
2.7.6	Kardinalskalierung des Nutzens.....	17
2.7.7	Recherche nach Cochrane-Kriterien	17
2.8	Anmerkungen zum Abschnitt Ressourcenidentifikation.....	17
2.8.1	Abgrenzung der Kosten.....	17
2.8.2	Berücksichtigung weiterer Kostenkomponenten	18
2.9	Anmerkungen zum Kapitel Mengenerfassung der Ressourcen.....	19
2.9.1	Abgrenzung Macro- und Micro-Costing.....	19
2.10	Anmerkungen zum Abschnitt Bewertung der Ressourceneinheiten.....	20
2.10.1	Vergütungssysteme im ambulanten und stationären Bereich	20
2.10.2	Umgang mit Rabatten und Bewertung von Rehabilitationsleistungen	20
2.10.3	Diskontierung und Inflationsanpassung	20
2.11	Anmerkungen zum Abschnitt Systematische Recherche nach Daten zur Bestimmung der Kosten.....	21
2.11.1	Auswahl von Kostendaten.....	21
2.11.2	Berücksichtigung von Folgeereignissen.....	22
2.11.3	Öffentliche Zugänglichkeit und weitere Unterlagen.....	22
2.12	Anmerkungen zum Abschnitt Entscheidungsproblem.....	22
2.13	Anmerkungen zum Abschnitt Modellierungstechnik.....	24
2.13.1	Konkretisierung des Modellkonzepts.....	24
2.13.2	Berücksichtigung der Therapieadhärenz	24
2.14	Anmerkungen zum Abschnitt Systematische Recherche nach weiteren Daten.....	24
2.15	Anmerkungen zum Abschnitt Sensitivitätsanalyse.....	25
2.15.1	Keine multivariate Sensitivitätsanalyse	25
2.15.2	Präzisierung der Parameter.....	25
2.16	Anmerkungen zum Abschnitt Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen	25
2.16.1	Darstellung der Ergebnisse.....	25
2.16.2	Erstellung der Effizienzgrenze	26
2.16.3	Umgang mit multiplen Effizienzgrenzen	27
2.16.4	Berücksichtigung von Forschungs- und Entwicklungskosten	27
2.17	Literaturverzeichnis	28
3	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte.....	34
3.1	Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	34
3.2	Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige).....	35

4	Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	37
4.1	Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	37
4.2	Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	37
4.3	Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	38
4.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	38
4.4.1	Begrüßung und Einleitung	38
4.4.2	Tagesordnungspunkt 1: Zeithorizont	39
4.4.3	Tagesordnungspunkt 2: Nutzenbewertung	47
4.4.4	Tagesordnungspunkt 3: Kostenbestimmung	50
4.4.5	Tagesordnungspunkt 4: Ergebnisdarstellung	54
4.4.6	Tagesordnungspunkt 5: Modellierung	55
4.4.7	Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes	60
	Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AMG	Arzneimittelgesetz
ASS	Acetylsalicylsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
MONICA / KORA	Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases / Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
NSTE-AKS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REACH-Register	Register Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 14.06.2010 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 02.06.2010 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 12.07.2010 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 31.08.2010 im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 auf valide wissenschaftliche Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Auftragsbezogene Einwände wurden gemäß 4. Kapitel § 10c Satz 5 Verfo des G-BA an diesen weitergeleitet und dort geprüft. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 16.09.2010 beschlossen, den am 17.12.2009 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von „Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“ nicht zu ändern [1]. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zum Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Anmerkungen zum Abschnitt Population

2.1.1 Einbeziehung weiterer Patientengruppen

In mehreren Stellungnahmen wurde u.a. mit Verweis auf Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [2], European Stroke Organization [3] sowie Kommentare zu den Europäischen Leitlinien zur Therapie des akuten Koronarsyndroms [4,5] auf weitere Patientengruppen hingewiesen, bei denen eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel bzw. mit Clopidogrel und ASS indiziert sei. Konkret wurden folgende Patientengruppen benannt:

- Patienten, bei denen eine „Überlappung“ zwischen Primärprävention und Sekundärprävention besteht, z. B. Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und Zustand nach Schlaganfall,
- Patienten, die einen kürzlich zurückliegenden Schlaganfall hatten und / oder neuroradiologisch interventionell behandelt wurden,
- Patienten mit fokaler Ischämie sowie Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ($\geq 4\%$ pro Jahr),
- Patienten nach einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) bzw. nach elektivem Einsatz von beschichteten oder unbeschichteten Stents,
- Patienten, bei denen im Rahmen der Akutversorgung eines ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) ein Stent (Bare Metal Stent oder Drug Eluting Stent) implantiert wurde.

In den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 16.09.2010 wird erläutert [6]:

Der Auftrag zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses wurde gemäß 4. Kapitel § 10a Abs. 1 VerfO auf Grundlage eines nach § 35b SGB V abgeschlossenen Verfahrens der Nutzenbewertung erteilt. Dieser Auftrag zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses beschränkt sich auf die Anwendung von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Nur für diese Anwendungsgebiete hat der G-BA einen Zusatznutzen von Clopidogrel im Vergleich mit ASS festgestellt.

Patienten mit PAVK und Zustand nach Schlaganfall werden entsprechend dem G-BA-Auftrag berücksichtigt. Die anderen genannten Indikationen für die Anwendung von Clopidogrel als Monotherapie (Patienten ohne PAVK und Zustand nach Schlaganfall bzw. fokaler Ischämie) sind nicht Bestandteil des Auftrages und können daher nicht im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Clopidogrel nach einer PCI ist nur für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-AKS) von der Zulassung gedeckt [7,8]. Daher wird das IQWiG dies auch im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigen. Für Patienten mit einem STEMI ist die Behandlung mit Clopidogrel bei einer PCI [7,8] bzw. auch bei einer Stentimplantation im Rahmen einer PCI nicht durch die Zulassung gedeckt und kann daher vom IQWiG nicht bewertet werden.

Zusammenfassend ergab sich aus den Anmerkungen keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.1.2 Ergebnisse A04-01A als Basis der Kosten-Nutzen-Bewertung nicht geeignet

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass Clopidogrel bei allen drei Manifestationen der Atherothrombose (Herzinfarkt, Schlaganfall und PAVK) zugelassen ist und die Kosten-Nutzen-Bewertung auf einer aus Sicht der Stellungnehmenden statistisch nicht angemessenen Nutzenbewertung (A04-01A) beruht, was die Aussagekraft der darauf aufbauenden Kosten-Nutzen-Bewertung (G09-02) stark einschränken würde.

Die Diskussion um die Auswertung der CAPRIE-Studie [9] wurde bereits im Rahmen der Würdigung des Vorberichts von A04-01A [10] ausführlich geführt und ist nicht Gegenstand der Anhörung des vorläufigen Berichtsplans der Kosten-Nutzen-Bewertung (G09-02). Auf Grundlage dieser Nutzenbewertung A04-01A und nach Würdigung der Stellungnahmen hat der G-BA am 18.09.2008 einen Beschluss über die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe gefasst [11,12].

Zusammenfassend ergab sich aus den Anmerkungen keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.2 Anmerkungen zum Abschnitt Prüf- und Vergleichsintervention

2.2.1 Rationale für die Auswahl der Komparatoren

In mehreren Stellungnahmen wurde die Auswahl der Komparatoren für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel als nicht ausreichend begründet angesehen. Es wurde gefordert, weitere Komparatoren in die Kosten-Nutzen-Bewertung einzubeziehen.

Für die Indikation PAVK wurden folgende Wirkstoffe bzw. Kombinationen von Wirkstoffen genannt:

- Kombination aus Dipyridamol und ASS, Ticlopidin, Cilostazol, Sulfinpyrazon, Kombination aus Clopidogrel und ASS

Für die Indikation akutes Koronarsyndrom (AKS) wurden folgende Wirkstoffe bzw. Kombinationen von Wirkstoffen genannt:

- Kombination aus Prasugrel und ASS

Die Wirkstoffe Ticlopidin, Cilostazol sowie die Kombinationstherapie Clopidogrel und ASS bzw. Dipyridamol und ASS sind für die Indikation der Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer PAVK nicht zugelassen. Die Indikation für Sulfinpyrazon wurde laut Arzneimittelinformationssystem des Bundes gelöscht. Wie bereits im vorläufigen Berichtsplan dargestellt, erfolgt die Auswahl der Komparatoren zunächst auf Basis des Zulassungsstatus in Deutschland [13]. Dieses Vorgehen entspricht der Auffassung des G-BA. In den tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.09.2010 weist der G-BA darauf hin [6]:

Dabei kann es sich bei der vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln denk-notwendig ausschließlich um ein gemeinsames Anwendungsgebiet bzw. um mehrere gemeinsame Anwendungsgebiete handeln. Fehlt nämlich ein gemeinsamer Bezugspunkt, ist nichts vorhanden, das (sinnvollerweise) miteinander verglichen werden kann (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008, L 24 KR 1227/05). Unter Anlegung dieser Maßstäbe kommt eine Einbeziehung von Cilostazol, Dipyridamol und Ticlopidin in die Kosten-Nutzenbewertung nicht in Betracht.

Die „Vergleichende Bewertung des therapeutischen Nutzens von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ (A09-02) wird derzeit beim IQWiG durchgeführt. Der G-BA wird nach Abschluss dieser Nutzenbewertung prüfen, ob die Ergebnisse in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden sollen [6].

Zusammenfassend ergab sich aus den Anmerkungen keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.2.2 ASS kein adäquater Komparator bei der Indikation PAVK

In mehreren Stellungnahmen wurde mit Verweis auf die Fachinformationen [14,15] von ASS die Frage aufgeworfen, ob ASS ein adäquater Komparator bei der Indikation PAVK ist, da ASS bei diesen Patienten nicht zugelassen sei.

In seinem Beschluss vom 16.09.2010 geht der G-BA davon aus, dass ASS zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse zugelassen ist [6]:

In diesem Sinne hat der G-BA in der Vergangenheit bereits Beschlüsse – auch auf der Grundlage des IQWiG-Berichts zu Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen – gefasst.

Zusammenfassend ergab sich aus den Anmerkungen keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.2.3 Einbeziehung von Placebo als Komparator

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass bei der Indikation PAVK und bei der Indikation AKS der Vergleich gegen Placebo fehle.

Die Placebobetrachtung fließt wie vorgesehen im Rahmen der Effizienzgrenzenanalyse in diesen Auftrag mit ein. Placebo wird als Komparator im Berichtsplan explizit genannt.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: explizite Nennung der Placebo-Behandlung als Komparator.

2.2.4 Berücksichtigung der Initialdosis von 600 mg

In einer Stellungnahme wurde die fehlende Berücksichtigung der Initialdosis von 600 mg Clopidogrel im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung angemahnt.

Die Initialdosis von 600 mg entspricht nicht der Zulassung und kann daher nicht berücksichtigt werden [7,8].

Zusammenfassend ergab sich aus den Anmerkungen keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.2.5 Berücksichtigung aktueller Änderungen der Fachinformation

Weiterhin wurde in der Stellungnahme auf folgende Aspekte hingewiesen, die auch bereits zu Änderungen der Fachinformation von Clopidogrel geführt haben: interindividuelle Variabilität der Clopidogrelwirkung, potenzielle Interaktionen mit Co-Medikation (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, PPI), Monitoring der Plättchenfunktion.

Die genannten Aspekte führen nicht zu einer Änderung des Berichtsplans:

Zum Punkt interindividuelle Variabilität: Im Rahmen der vorgeschalteten Nutzenbewertung werden die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. In der Nutzenbewertung A04-01A bei der Indikation PAVK haben sich weder Belege noch Hinweise ergeben, dass sich die Ergebnisse für Subgruppen von denen des gesamten Kollektivs unterscheiden [10]. In der Nutzenbewertung A04-01B bei der Indikation NSTE-AKS gibt es lediglich Hinweise auf eine weniger stark ausgeprägte Risikoreduktion bei Frauen und Patienten ab 65 Jahre und eine höhere Risikoreduktion hinsichtlich vaskulärer Ereignisse bei Rauchern. Für den STEMI zeigen sich keine subgruppenspezifischen Unterschiede [16]. Wie im Berichtsplan dargestellt, wird aufgrund der nur durch Hinweise gestützten Datenlage auf eine subgruppenspezifische Untersuchung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung verzichtet.

Zum Punkt Wechselwirkung mit PPI: Die Datenlage zu den potenziellen Effekten der gleichzeitigen Einnahme von PPI und Clopidogrel bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse erscheint unklar: Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt einen signifikanten Effekt bezogen auf das Auftreten eines akuten Myokardinfarktes oder eines AKS (Relatives Risiko [95 %-Konfidenzintervall, KI] 1,43 [1,15-1,77]). Dieser Effekt zeigte sich insbesondere in adjustierten und nicht adjustierten Beobachtungsstudien. Eine Auswertung von Daten aus RCTs oder mittels Propensity Score gematchten Daten zeigte dagegen keinen Effekt bezogen auf die oben genannten kardiovaskulären Ereignisse (Relatives Risiko [95 %-KI] 1,15 [0,89-1,48]) [17]. Insbesondere eine aktuell durchgeführte prospektiv randomisierte kontrollierte Studie zeigt keine Effekte (Hazard Ratio [95 %-KI] 0,99 [0,68-1,44]) bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse [18]. Auch in der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass die Datenlage zu den klinischen Auswirkungen, pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Wechselwirkungen, wie schweren kardiovaskulären Ereignissen widersprüchlich ist. In der Fachinformation wird von der gleichzeitigen Anwendung von Omeprazol oder Esomeprazol abgeraten. Zur Wechselwirkung von Clopidogrel mit anderen PPI gibt es keine schlüssigen Daten. Weiterhin gibt es keine Erkenntnisse, dass andere Arzneimittel, die die Magensäure reduzieren, wie H₂-Blocker (außer Cimetidin) oder Antacida, die plättchenhemmende Wirkung von Clopidogrel beeinträchtigen. [7,8]. Mögliche Alternativen zur Prophylaxe gastrointestinaler Komplikationen sind die Gabe von Pantoprazol oder die Behandlung mit H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Ranitidin, Famotidin) [19,20]. Aufgrund der unzureichenden Datenlage sowie der Tatsache, dass alternative Behandlungen zu vergleichbaren Kosten (die genannten Arzneimittel gibt es als Generika) zur Verfügung stehen, werden die Wechselwirkungen mit PPI nicht berücksichtigt.

Zum Punkt Monitoring: Laut Fachinformation wird u .a. bei Patienten, die ASS erhalten eine regelmäßige Überwachung hinsichtlich jeglicher Blutungszeichen einschließlich okkulten

Blutungen empfohlen [7,8]. Diese Überwachung erfolgt im Rahmen der regulären Arztkontakte und ist ggf. mit zusätzlichen diagnostischen Tests (z. B. Laboruntersuchungen) verbunden. Sofern aus den Daten ein relevanter zusätzlicher Ressourcenverbrauch erkennbar ist, kann dieser im Rahmen der Kostenbestimmung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.3 Anmerkungen zum Abschnitt Endpunkte

2.3.1 Rationale für die Auswahl der Endpunkte

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Kriterien für die Auswahl von Endpunkten unklar seien.

Die Auswahl der Endpunkte für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel (G09-02) erfolgt auf Grundlage der vorangegangenen Nutzenbewertungen (A04-01A, A04-01B) und der im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen. Sie folgt des Weiteren dem Auftrag des G-BA. Wie im vorläufigen Berichtsplan erläutert, werden konform zu den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung [21] zunächst die Endpunkte eingeschlossen, für die ein Beleg eines Zusatznutzens vorliegt. Darüber hinaus werden im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung die Endpunkte herangezogen, die für das jeweilige Krankheitsbild PAVK, NSTEMI-AKS und STEMI in besonderem Maße relevant sind. Die Relevanz wird gemäß den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen bewertet, d. h. sie folgt den Kriterien Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Weiterhin werden gemäß der Beauftragung durch den G-BA die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, vaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse sowie der Schaden berücksichtigt [13,22].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen folgende Änderung des Berichtsplans: sprachliche Konkretisierung der Rationale für die Auswahl der Endpunkte.

2.3.2 Betrachtung kombinierter Endpunkte

In einigen Stellungnahmen wurden die Fragen aufgeworfen, warum das IQWiG bei der PAVK einen kombinierten Endpunkt betrachtet, bei NSTEMI-AKS jedoch Einzelkomponenten und welche Kriterien für die Einbeziehung von Einzelendpunkten erfüllt sein müssten.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Clopidogrel vs. ASS in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (A04-01A) gab es einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Reduktion des Risikos für vaskuläre / thromboembolische Ereignisse [10]. Die zentrale Informationsquelle war die CAPRIE-Studie. Die Auswertung über die Gesamtpopulation zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im primären Kombinationsendpunkt „Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod“ der im Wesentlichen auf

die Subgruppe der Patienten mit symptomatischer PAVK zurückzuführen war. Aufgrund fehlender Angaben war eine Aussage, ob ein Beleg für einen Zusatznutzen bei den Einzelendpunkten in dieser Subgruppe vorliegt, nicht möglich [10]. Wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, erfolgt eine Ergänzung der Nutzenbewertung, die u. a. auch sofern erforderlich Anfragen bei Herstellern einschließt [13]. Sofern auf Basis weiterer Daten möglich, werden entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG die Einzelkomponenten des Kombinationsendpunktes betrachtet [23].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.3.3 Berücksichtigung weiterer patientenrelevanter Endpunkte

In einigen Stellungnahmen wurde die Einbeziehung weiterer patientenrelevanter Endpunkte gefordert und dabei u. a. auf verschiedene gesundheitsökonomische Evaluationen [24-26], einige der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studien [27,28] sowie Daten des Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Register (REACH-Register) [29] verwiesen. Folgende Endpunkte wurden genannt:

- gastrointestinale Nebenwirkungen bei der Indikation PAVK
- Insultrate und Revaskularisierung bei der Indikation NSTEMI-AKS

Zum Punkt gastrointestinale Nebenwirkungen: Wie im vorläufigen Berichtsplan [13] erläutert, lassen sich bei der Indikation PAVK zu den Schadensaspekten aus den vorhandenen Daten aufgrund (1) methodischer Mängel der Studien bzw. (2) wegen einer Behandlung mit ASS in einer unüblich hohen Dosierung keine validen Aussagen ableiten. Im Abschlussbericht A04-01A wurde sowohl für den Vergleich gastrointestinaler Blutungen und Ulzera als auch für den Vergleich gastrointestinaler Beschwerden (außer Blutungen) eine unzureichende Datenlage konstatiert, was sich insbesondere aus der vergleichsweisen hohen ASS-Dosierung in der CAPRIE-Studie ergibt [10].

Zum Punkt Insultrate und Revaskularisationen: Wie bereits erläutert, werden für die Kosten-Nutzen-Bewertung die Endpunkte herangezogen, die für das jeweilige Krankheitsbild in besonderem Maße relevant sind. Weiterhin sollen gemäß der Beauftragung durch den G-BA insbesondere die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, vaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse sowie der Schaden in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen [22]. Im Rahmen der Nutzenbewertung A04-01B gab es bei der Indikation NSTEMI-AKS keinen Beleg dafür, dass die Insultrate unter Kombinationstherapie reduziert werden. Bei der Indikation STEMI gab es lediglich einen Hinweis darauf, dass das Insultrisiko durch die Kombinationstherapie reduziert wird [16]. Für den Endpunkt Revaskularisationen gab es bei beiden Indikationen einen Hinweis auf einen Nutzen. Beim NSTEMI-AKS war während der gesamten Beobachtungszeit der CURE-Studie die Rate mechanischer Revaskularisationen in beiden Behandlungsgruppen weitgehend identisch. Auch beim STEMI gibt es keinen Hinweis

darauf, dass die Kombinationsbehandlung zu weniger koronaren Revaskularisationen insgesamt führte [16]. Die patientenrelevanten Endpunkte Insultrate und Revaskularisierung sind daher im Rahmen der beauftragten Kosten-Nutzen-Bewertung nicht entscheidungsleitend und können nicht berücksichtigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.3.4 Indikationsübergreifende und aggregierte Endpunkte

In einer Stellungnahme wurde die Berücksichtigung indikationsübergreifender Nutzenmaße gefordert. In einer weiteren Stellungnahme wurde auf die besondere Bedeutung hochaggrierter Effektmaße - wie qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) - hingewiesen, um die Lebensqualität ausreichend in der ökonomischen Bewertung zu berücksichtigen.

Die Frage, ob primär indikationsübergreifende aggregierte Maße zu verwenden sind, wurde bereits ausführlich im Rahmen der Anhörung des Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung diskutiert [30] und ist nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

Eine indikationsspezifische Verwendung von QALYs wird grundsätzlich nicht ausgeschlossen. Wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, enthielten die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien jedoch keine verwertbaren Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Sofern sich im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. QALYs, können diese berücksichtigt werden. Für die Einbindung dieser Nutzenmaße in die Kosten-Nutzen-Bewertung gelten die den Allgemeinen Methoden des IQWiG [23] zu entnehmenden Anforderungen an die Beurteilung von patientenrelevanten Endpunkten in Arzneimittelstudien.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.4 Anmerkungen zum Abschnitt Perspektive

2.4.1 Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung aus gesellschaftlicher Perspektive

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, die Kosten-Nutzen-Bewertung auch aus gesellschaftlicher Perspektive durchzuführen. Dabei wurde u.a. auf ein gesundheitsökonomisches Lehrbuch [31,32] und eine Studie zu Krankheitskosten atherothrombotischer Erkrankungen [33] verwiesen. Die Forderung wurde insbesondere damit begründet, dass die gesetzliche Krankenversicherung zunehmend auch aus Steuermitteln finanziert werde und dass die Produktivitätsverluste aufgrund von ischämischer Herzkrankheit wegen Arbeitsunfähigkeit volkswirtschaftlich bedeutend seien.

Die Argumentation zur Begründung der gesellschaftlichen Perspektive über die Steuermittelfinanzierung ist aus Sicht des IQWiG nicht stichhaltig. Auch in Ländern mit einem nahezu

ausschließlich steuerfinanzierten Gesundheitssystem wie England oder Kanada wird im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation von Arzneimitteln jeweils nur die Perspektive des Kostenträgers betrachtet [34,35].

Wie im „Arbeitspapier Kosten“ beschrieben, kann jedoch die Perspektive je nach Auftrag und Wirkung auf das Kostengeschehen für die Gesundheitstechnologien erweitert werden [36].

In der CAPRIE-Studie lag das Durchschnittsalter in der Gruppe der PAVK-Patienten bei 64,2 bzw. 64,4 Jahren für Interventions- und Kontrollarm [9]. In der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Prävalenz in den Altersgruppen ab 65 Jahren [37]. Im REACH-Register lag der Altersdurchschnitt bei Personen mit der singulären Diagnose PAVK bei 69 Jahren [38]. Personen mit entsprechend symptomatischer PAVK, für die eine Sekundärprophylaxe vorgesehen ist, sind im Allgemeinen aus dem Berufsleben ausgeschieden. Daher ist für diese Indikation die Berücksichtigung von Produktivitätsverlusten nicht angebracht.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit STEMI in der CLARITY-Studie betrug 57 bzw. 58 Jahre für Interventions- und Kontrollarm [27]. In der CURE-Studie betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit NSTEMI-AKS 64 Jahre [28]. Auch die Daten des Monitoring trends and determinants on cardiovascular diseases / Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA/MONICA)-Registers haben einen relevanten Anteil an Personen mit Herzinfarkt in den Altersgruppen von 55-59 und 60-64 Jahren [39]. In Deutschland gingen im Jahr 2008 Erwerbsfähige durchschnittlich im Alter von 63 Jahren in Rente [40]. Unter den Personen, die ein AKS erleiden, befinden sich somit auch Erwerbstätige. Neben einer Ausweitung der Perspektive auf relevante Kosten in der Pflege- und Rentenversicherung werden für das Krankheitsbild AKS auch die indirekten Kosten für die Patienten unterhalb des Renteneintrittsalters berücksichtigt.

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme die Frage aufgeworfen, in welcher Weise das IQWiG plant, die Angemessenheit und Zumutbarkeit der Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft in ausreichender Form zu berücksichtigen. Dabei wurde insbesondere auf die zunehmende Steuerfinanzierung gesundheitsbezogener Leistungen hingewiesen.

Die Beurteilung der Angemessenheit und Zumutbarkeit eines Erstattungsbetrages ist nicht Aufgabe des IQWiG. Sie obliegt dem Entscheidungsträger. Das IQWiG unterstützt diese Beurteilung durch unabhängige wissenschaftliche Informationen, wie in den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung beschrieben [21].

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme der Einschluss sog. intangibler Kosten angemahnt.

Intangible Kosten werden üblicherweise nicht quantifiziert. Sie können auf der Nutzenseite über Lebensqualität erfasst werden [41].

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Erweiterung auf eine gesellschaftliche Perspektive im engeren Sinne (Berücksichtigung von indirekten Kosten) beim AKS.

2.4.2 Inkonsistenzen zum Methoden- und Arbeitspapier

In einer anderen Stellungnahme wurde auf Inkonsistenzen mit der gültigen Version des Methodenpapiers des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung hingewiesen. Es wurde angemahnt, dass zwar die Zuzahlungen („Out-of-Pocket“) von Patienten berücksichtigt werden sollen, andererseits die Patientenperspektive bei ökonomischen Krankheitsfolgen unberücksichtigt bleiben würde.

Der Argumentation kann nicht gefolgt werden. Die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt konsistent mit dem gültigen Methodenpapier primär aus der Perspektive der Versicherten-gemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [21]. Diese schließt Zuzahlungen der Patienten ein, entspricht aber nicht der Patientenperspektive.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.5 Anmerkungen zum Kapitel Zeithorizont

2.5.1 Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum

In mehreren Stellungnahmen wurden eine Vermischung der Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum sowie die nicht ausreichende Begründung der geplanten Zeithorizonte für die Kosten-Nutzen-Bewertung angemerkt.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Durch sprachliche Formulierungen wird die Abgrenzung der Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum deutlicher hervorgehoben.

2.5.1 Vorschläge zur Veränderung des Zeithorizontes

In den Stellungnahmen wurde weiterhin darauf hingewiesen, dass die Betrachtung eines verkürzten Behandlungszeitraumes (im sekundären Szenario beim NSTE-AKS) gemäß der aktuell geltenden Methodik nicht vorgesehen ist. Im Zusammenhang mit der Kritik am geplanten sekundären Szenario beim NSTE-AKS wurde weiterhin die Frage aufgeworfen, wie belegt werden soll, dass derselbe Effekt nachhaltig über einen kürzeren Behandlungszeitraum erzielt werden kann bzw. nach verkürzter Behandlung fortbestehen bleibt.

Folgende Veränderungen des Zeithorizontes bzw. des Behandlungszeitraumes wurden gefordert:

- PAVK: primäres Szenario über 24 Monate, da robustere Daten [9,25].

- AKS: sekundäres Szenario über gesamte Lebenszeit; STEMI-Behandlungsdauer von 12 Monaten (da in Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften empfohlen) [4,42].

Entsprechend den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgt die vorliegende Kosten-Nutzen-Bewertung zunächst über den durch RCTs belegten Zeitraum (primäres Szenario) [21]. Das sind bei der PAVK 36 Monate [10], beim NSTEMI-AKS 12 Monate und beim STEMI maximal 28 Tage [16]. Um eine konsistente Bewertung der betrachteten Indikationen zu ermöglichen, wird analog zum AKS bei der PAVK im primären Szenario der maximale Behandlungszeitraum, hier 36 Monate, betrachtet. Andernfalls müsste auch beim AKS im primären Szenario eine Reduzierung des Behandlungszeitraums beim NSTEMI-AKS auf 9 Monate (Mittelwert CURE) und beim STEMI auf 3,5 Tage (Median CLARITY) oder 14,9 Tage (Mittelwert COMMIT) erfolgen [16]. Da es sich bei der PAVK um eine chronische Erkrankung handelt, wird im sekundären Szenario ein entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeitraum über die gesamte Lebenszeit erstellt. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim AKS um ein akutes Ereignis. Die Behandlung dieses akuten Ereignisses ist von der Sekundärprophylaxe abzugrenzen. Daher wird im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung maximal ein Zeithorizont von 12 Monaten betrachtet. Auf die Betrachtung eines sekundären Szenarios wird beim NSTEMI-AKS verzichtet. Bei der Indikation STEMI wird im sekundären Szenario ein entscheidungsanalytisches Modell für einen Zeithorizont von 12 Monaten erstellt, wobei die Behandlung mit Clopidogrel in Kombination mit ASS nur über 28 Tage erfolgt. Nur in diesem Szenario sind Zeithorizont und Behandlungszeitraum (der Kombinationstherapie) nicht identisch.

Zur Frage der Behandlungsdauer des STEMI ist darauf hinzuweisen, dass Zulassungsstatus, Studienangaben und die vorgeschaltete Nutzenbewertung die Basis für die Kosten-Nutzen-Bewertung bilden. Die Kosten-Nutzen-Bewertung muss daher nicht zwingend den Leitlinien-Empfehlungen folgen, zumal diese sich international unterscheiden. So empfiehlt z. B. die Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network bei Patienten mit STEMI einen Behandlungszeitraum von 4 Wochen für die Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS (Evidenzklasse 1+, Empfehlungsgrad A) [43]. In den Leitlinien der European Society of Cardiology wird darauf hingewiesen, dass die optimale Dauer der Clopidogrel-Behandlung nach STEMI bislang noch nicht ermittelt wurde. Unter Berücksichtigung der Daten für Patienten mit NSTEMI-AKS wird im Rahmen der Sekundärprophylaxe für Patienten mit STEMI eine Behandlung von 12 Monaten empfohlen (Evidenzklasse IIA, Empfehlungsgrad C) [42].

Bei der zitierten Literatur handelt es sich weiterhin um einen Artikel zur Nutzenbewertung des IQWiG A04-01B [44]. Die Diskussion der Methoden und Ergebnisse der vorangegangenen Nutzenbewertungen wurde bereits im Rahmen der Anhörung des Vorberichts von A04-01B [16] ausführlich geführt und ist nicht Gegenstand der Anhörung des vorläufigen Berichtsplans der Kosten-Nutzen-Bewertung (G09-02).

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Das sekundäre Szenario bei der Indikation NSTE-AKS wird gestrichen.

2.6 Anmerkungen zum Abschnitt Ausgaben-Einfluss-Analyse

2.6.1 Ausgaben-Einfluss-Analyse inhaltlich nicht möglich

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Empfehlung eines Erstattungsbetrages die zentrale Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung sei und als logische Konsequenz nicht in den laufenden Prozess (d. h. die Ausgaben-Einfluss-Analyse) einbezogen werden könnte. Weiterhin soll die Kosten-Nutzen-Bewertung nur die Entscheidungsfindung bei der Bestimmung von Höchstbeträgen erleichtern; die Entscheidungsträger könnten aber letztlich auch anderweitige Faktoren berücksichtigen.

Den Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als der Entscheidungsträger auch andere Faktoren berücksichtigen kann. Dies wurde vom IQWiG auch nie bestritten. Die Ausgaben-Einfluss-Analyse ist der „vergleichenden“ Kosten-Nutzen-Bewertung prozedural nachgeordnet. Deshalb kann das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung in die Ausgaben-Einfluss-Analyse einfließen. Weiterhin soll die Ausgaben-Einfluss-Analyse Hilfestellung leisten bei der Bewertung der Zumutbarkeit der Kostenübernahme, indem mögliche künftige finanzielle Auswirkungen einer Kostenübernahme beschrieben werden [21]. Durch die Angabe eines Wertebereichs für einen möglichen Erstattungsbetrag wird keine Entscheidung vorweggenommen, sondern es werden nur die Auswirkungen verschiedener möglicher Erstattungsbeträge veranschaulicht.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Konkretisierung des maximal betrachteten Zeithorizonts der Ausgaben-Einfluss-Analyse.

2.6.2 Berücksichtigung von Veränderungen des Marktgeschehens

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass es sich im Fall von Clopidogrel um ein Produkt in einem generischen Umfeld handelt, in dem eine hohe Marktdynamik (z. B. hohe Dichte an Rabattverträgen) herrscht und Marktanteile einer ständigen Veränderung unterworfen sind. Dies könnte die vorgesehene Ausgaben-Einfluss-Analyse nicht adäquat abbilden.

Der Argumentation kann nicht gefolgt werden. Die Ausgaben-Einfluss-Analyse geht vom Marktgeschehen zum Zeitpunkt der Analyse aus. Darüber hinaus werden im Rahmen der kalkulierten Szenarien unterschiedliche Preiskonstellationen einbezogen, die das dynamische Marktgeschehen im betrachteten Zeithorizont berücksichtigen. Da die Ausgaben-Einfluss-Analyse aus der Perspektive der gesamten GKV-Versichertengemeinschaft erfolgt, können die spezifischen Rabatte einzelner Kassen nicht berücksichtigt werden. Der für alle

Krankenkassen einheitliche Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V wird im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung jedoch berücksichtigt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.6.3 Betrachtung von Versorgungsszenarien

In einigen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Ausgaben-Einfluss-Analyse Versorgungsszenarien und keine einzelnen Gesundheitstechnologien betrachtet werden. Dies stünde im Widerspruch zum Methodenpapier. Weiterhin wurde eine weitere Konkretisierung der betrachteten Szenarien gefordert.

Der Argumentation kann nicht gefolgt werden. Im Rahmen der Ausgaben-Einfluss-Analyse wird das momentane Versorgungsszenario (Referenzszenario, d. h. derzeitige Verschreibungspraxis für Thrombozytenaggregationshemmer, TAH) mit einem alternativen Versorgungsszenario unter der Bedingung eines neuen Erstattungsbetrages verglichen. Hierbei wird u. a. die Veränderung der Verordnungszahlen (d. h. dass Arzneimittel in der bisherigen Verschreibungspraxis durch eine der Zielsubstanzen ersetzt werden) berücksichtigt. Somit handelt es sich nicht um die Betrachtung einzelner Technologien sondern Szenarien.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.6.4 Perspektive und Zeithorizont der Ausgaben-Einfluss-Analyse

In einer Stellungnahme wurde gefragt, welche direkten erstattungsfähigen medizinischen Kosten (z. B. Kosten eingesparter Krankenhausaufenthalte) neben den reinen Arzneimittelkosten der zu vergleichenden Interventionen in die Ausgaben-Einfluss-Analyse eingehen. Weiterhin wurde empfohlen den Zeitraum der Langfristperspektive im Berichtsplan anzugeben.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive der GKV. Die entsprechend dieser Perspektive zu berücksichtigenden Kosten sind im Arbeitspapier Kosten (S. 2) benannt [36]. Das konkrete Vorgehen wird im Vorbericht beschrieben. Der Zeithorizont zur Abschätzung längerfristiger Konsequenzen für den Kostenträger wird im Berichtsplan angegeben. Wie in der mündlichen Erörterung vorgeschlagen wird maximal ein Zeithorizont von drei Jahren betrachtet.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.7 Anmerkungen zum Abschnitt Ergänzung der Nutzenbewertung

2.7.1 Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials insbesondere bezogen auf den Anteil nicht ausgewerteter Patienten im Berichtsplan nicht präzisiert worden sind.

Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgt entsprechend der in den Allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebenen Vorgehensweise [23]. Der Umgang mit Studien mit einem hohen Anteil an Patienten, die nicht in der Auswertung enthalten sind, wird im Berichtsplan beschrieben.

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass es keinen etablierten Standard zur Informationsbewertung von systematischen Übersichten gebe und die Arbeit von Oxman und Guyatt [45,46] zu diesem Thema vor allem in IQWiG-Veröffentlichungen zitiert werde.

Die Anwendung des genannten Instruments entspricht der in den Allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebenen Vorgehensweise zur Bewertung der Qualität systematischer Übersichten [23].

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Präzisierung der Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials insbesondere bezogen auf den Anteil nicht ausgewerteter Patienten.

2.7.2 Kein Ausschluss von älteren Studien

In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in der methodischen Vorgehensweise sichergestellt werden sollte, dass in den systematischen Übersichten nicht aufgrund von dort definierten Recherchezeiträumen ein Ausschluss von älteren Studien erfolge, da insbesondere für den Vergleich ASS vs. Placebo die Studien zum Teil zeitlich weit zurückliegen könnten.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Wie im vorläufigen Berichtsplan dargestellt, erfolgt bei der Erweiterung der Nutzenbewertung für den Vergleich ASS vs. Placebo eine Recherche nach systematischen Übersichten, die bestimmte Mindestanforderungen an qualitativ hochwertige systematische Übersichten erfüllen. Dazu gehört u. a. auch eine transparente Darstellung der Recherche und Auswahl der Studien [45,46].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.7.3 Umgang mit Studien mit weit auseinander liegendem Publikationsdatum

In einer Stellungnahme wurde weiterhin die Frage nach dem Umgang mit Studien mit weit auseinander liegendem Publikationsdatum aufgeworfen, da die Versorgung von Patienten mit

Myokardinfarkt und Schlaganfall sich im Verlauf der letzten 20-30 Jahre in Deutschland dramatisch verändert habe, so dass sich unterschiedliche berichtete Ereignisraten nicht zwangsläufig auf eine verbesserte medikamentöse Therapie zurückführen ließen.

Eine veränderte Versorgung der Patienten und deren Einfluss auf die Ergebnisse der Studien könnte in der Konsequenz bedeuten, dass auch die den Nutzenbewertungen maßgeblich zugrunde liegenden Studien – hier seien CAPRIE mit einem Rekrutierungszeitraum von 1992 bis 1995 und CURE von 1998 bis 2000 als Beispiele genannt – auch nicht oder nur eingeschränkt für eine Nutzenbewertung geeignet wären. Im Rahmen der Erörterung wurde von den Stellungnehmenden selbst eingeräumt, dass die Festlegung einer Grenze schwierig sei. Zum anderen entspricht es dem Grundprinzip einer randomisiert kontrollierten Studie, den Einfluss von Störvariablen (z. B.. begleitende Therapien) zu minimieren, um sicherzustellen, dass der beobachtete Effekt auf die untersuchte Intervention zurückzuführen ist. Um sicherzustellen, dass aktuelle systematische Übersichten berücksichtigt werden, deren Design und Berichtsqualität aktuellen Standards entsprechen, werden systematische Übersichten eingeschlossen, die nach dem Jahr 2000 publiziert wurden. Dabei werden die notwendigen Informationen nicht aus allen auf diese Weise identifizierten systematischen Übersichten gezogen, sondern auf Arbeiten mit einem möglichst aktuellen Suchzeitraum beschränkt.

Zusammenfassend ergab sich folgende Änderung des Berichtsplans: Konkretisierung der Auswahl der systematischen Übersichten.

2.7.4 Unklarheiten zu den Einschlusskriterien

In einigen Stellungnahmen wurde die Berücksichtigung des Endpunktes Lebensqualität gefordert und darauf hingewiesen, dass dies aufgrund der formulierten Einschlusskriterien (EN4) nicht möglich wäre.

Wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, können Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten berücksichtigt werden, soweit sie den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen entsprechen [13]. Dies wird durch eine entsprechende Formulierung der Einschlusskriterien EEN4 bzw. EAN4 nochmals verdeutlicht. Für die Einbindung der Nutzenmaße die oben genannten Kriterien des SGB V gelten die den Allgemeinen Methoden des IQWiG zu entnehmenden Anforderungen an die Beurteilung von patientenrelevanten Endpunkten in Arzneimittelstudien [23].

Zusammenfassend ergab sich folgende Änderung des Berichtsplans: Anpassung der sprachlichen Formulierung der Einschlusskriterien EEN4 bzw. EAN4.

2.7.5 Beschränkung auf RCTs

In mehreren Stellungnahmen wurde die Beschränkung auf RCT kritisiert. Dabei wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Gründe für die aus ihrer Sicht notwendige

Einbeziehung nichtrandomisierter Studien angeführt, z. B. Stellenwert von Registerdaten, Relevanz für den Versorgungsalltag.

Die verschiedenen Argumente wurden bereits im Rahmen der Anhörung der Vorberichte der Projekte A04-01A und A04-01B ausführlich diskutiert [10,16]. Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nichtrandomisierter Studien als notwendig erscheinen, sodass sich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.7.6 Kardinalskalierung des Nutzens

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung eine Kardinalskalierung des Nutzens nicht erkennbar sei.

Dem ist zu erwidern, dass einige Nutzenmaße kardinalskaliert sind wie z. B. Prozentangaben aus Respondermaßen. Weiterhin ist vorgesehen, den Nutzen in der Effizienzgrenze sowohl über absolute Risikomaße z. B. Anzahl verhinderter Herzinfarkte als auch über relative Risikomaße z. B. logarithmiertes Odds Ratio abzutragen. Die logarithmische Transformation von relativen Effektmaßen ist ebenfalls kardinalskaliert.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.7.7 Recherche nach Cochrane-Kriterien

In einer Stellungnahme wurde angemahnt zu erläutern, ob die systematische Recherche nach Studien zur Ergänzung der Nutzenbewertung nach Cochrane-Kriterien erfolgt [47].

Die Methodik der Informationsbeschaffung ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG dargestellt und folgt international etablierten Grundsätzen der systematischen Literaturrecherche [23].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.8 Anmerkungen zum Abschnitt Ressourcenidentifikation

2.8.1 Abgrenzung der Kosten

In einigen Stellungnahmen wurden die Abgrenzung der Kosten, insbesondere der krankheitsspezifischen Kosten, sowie die Auflistung der betrachteten Kostenparameter als noch sehr unscharf bzw. zu allgemein angesehen. Weiterhin wurde in einer Stellungnahme die geplante Berücksichtigung nicht-interventionsassoziierter Kosten im Rahmen der Sensitivitätsanalyse kritisiert. Dies würde lebensverlängernde Therapien systematisch benachteiligen und wäre ethisch höchst problematisch. In einer weiteren Stellungnahme wurde die Frage nach dem Umgang mit todesbedingten Kosten aufgeworfen.

Das IQWiG unterscheidet in seinem Arbeitspapier Kostenbestimmung zum einen zwischen interventionsassoziierten und nicht-interventionsassoziierten Kosten und zum anderen zwischen Kosten bei gegebener Lebenserwartung (unter bisheriger Therapie) und Kosten in gewonnenen Lebensjahren [36]. Interventionsassoziierte Kosten (von den Stellungnehmenden als krankheitsspezifische Kosten bezeichnet) umfassen Kosten für die Zielerkrankungen (PAVK oder AKS) der betrachteten Interventionen einschließlich Kosten der Medikation (einschließlich der Behandlung von Nebenwirkungen) sowie die Kosten von kardiovaskulären Folgeereignissen (z. B. Myokardinfarkte oder Schlaganfall bei PAVK) im betrachteten Zeitraum. Dies schließt auch Kosten im Zusammenhang mit dem Versterben (die von den Stellungnehmenden als todesbedingte Kosten bezeichnet wurden) ein, z. B. Kosten für die Behandlung eines Patienten mit Myokardinfarkt, auch wenn dieser verstirbt. Diese interventionsassoziierten Kosten gehen auch in die Bestimmung der zukünftigen Kosten in den gewonnenen Lebensjahren (z. B. bei PAVK) ein. Wie im Arbeitspapier dargestellt, ist die Berücksichtigung von nicht-interventionsassoziierten Kosten (z. B. bei Arzneimittelgabe nach Herzinfarkt zukünftige Kosten für Hüfttotalendoprothese) umstritten. Das Institut berücksichtigt diese Kosten analog dem Arbeitspapier Kosten daher auch nur im Rahmen von Sensitivitätsanalysen und im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel auch nur für die Indikation PAVK [13,36].

Die Abgrenzung der verschiedenen Kosten im vorläufigen Berichtsplan erfolgt analog dem Arbeitspapier Kosten und ist hinreichend konkret. Die betrachteten Ressourcenparameter sowie die Vorgehensweise der Recherche nach Kostendaten sind dargestellt. Die konkrete Vorgehensweise der Kostenbestimmung wird im Vorbericht dargestellt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.8.2 Berücksichtigung weiterer Kostenkomponenten

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass nach dem Arbeitspapier Kostenbestimmung Beitragsausfälle aufgrund der Beitragsfreiheit beim Bezug von Krankengeld bzw. Beitragszahlungen der Krankenversicherung an die Rentenversicherung, Pflegeversicherung und Arbeitslosenversicherung, bei Bezug von Krankengeld zu berücksichtigen seien.

Das Arbeitspapier Kosten wurde falsch zitiert. Dort ist klar beschrieben, dass die genannten Kosten aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft nicht berücksichtigt werden [36]:

Unter direkten nicht medizinischen Kosten sind insbesondere Fahrtkosten zu berücksichtigen. Transferleistungen (z. B. Krankengeld) sowie Beiträge, die im Krankheitsfall von der GKV für andere Sozialversicherungen zu leisten sind, finden bei dieser Perspektive keine Berücksichtigung, da diese nicht primär die GKV-Versicherten-gemeinschaft betreffen. Grund ist, dass die Finanzflüsse sich innerhalb der Gemeinschaft durch die solidarische Finanzierung der Transferleistungen und Beiträge aufheben.

Beitragsausfälle zur gesetzlichen Krankenversicherung durch Krankheit werden damit ebenso nicht berücksichtigt.

In einer Stellungnahme wurde die Frage nach der Berücksichtigung der Kosten für im Wege der Selbstmedikation eingenommene Arzneimittel aufgeworfen.

Die Selbstmedikation wird entsprechend der Perspektive GKV-Versichertengemeinschaft nicht berücksichtigt. Es ist noch mal darauf hinzuweisen, dass die Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft nicht der Patientenperspektive entspricht. Darüber hinaus gibt es bislang aus den vorhandenen Daten keine Hinweise, dass sich der Umfang der Selbstmedikation zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.9 Anmerkungen zum Kapitel Mengenerfassung der Ressourcen

2.9.1 Abgrenzung Macro- und Micro-Costing

In einer Stellungnahme wurde eine weitere Konkretisierung der Mengenerfassung nach dem Macro- bzw. dem Micro-Costing-Ansatz gefordert.

Die Mengenerfassung erfolgt analog der im Arbeitspapier Kosten dargestellten Vorgehensweise [36]. Der angemessene Präzisionsgrad der Leistungs- und Ressourcenerfassung wird u. a. durch das Tarifsystem beeinflusst, insbesondere durch die Leistungseinheiten, die durch ein fest geregeltes Preissystem vorgegeben werden.

Aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft repräsentieren z. B. German-Diagnosis Related Groups (G-DRGs) bzw. der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) die bestmögliche Bewertung für stationäre und ambulante Versorgungsleistungen. Die Tarife basieren dabei zum einen auf einem System, in dem Leistungen zu Pauschalen (Macro-Costing-Ansatz) zusammengefasst werden (z. B. stationär: G-DRG-Fallpauschalen) und zum anderen auf einem detaillierten (Micro-Costing-Ansatz) Vergütungssystem (z. B. ambulant: einzelne Untersuchungen, Labortests, bildgebende Verfahren etc.). Der Ressourcenverbrauch wird daher gemäß dem G-DRG-System (für stationäre Leistungen) bzw. dem EBM (für ambulante Leistungen) wie oben dargestellt sowohl nach dem Macro- und Micro-Costing-Ansatz identifiziert und quantifiziert. Bei Zuzahlungen kann eine detailliertere Erfassung durchaus sinnvoll sein. Da aber auch nicht erstattungsfähige Kosten, also Out-of-Pocket-Ausgaben der Betroffenen, teilweise reguliert sind, wird hier auf entsprechende Standardisierungen bei der Ressourcenbewertung zurückgegriffen werden (z. B. Zuzahlungen zu Medikamenten). Für nicht staatlich regulierte Out-of-Pocket-Ausgaben werden entsprechend Marktpreise angesetzt [36].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.10 Anmerkungen zum Abschnitt Bewertung der Ressourceneinheiten

2.10.1 Vergütungssysteme im ambulanten und stationären Bereich

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Vergütungssysteme im ambulanten und stationären Bereich sowie die Arzneimittelpreise einer kontinuierlichen Veränderung unterliegen, welche berücksichtigt werden sollte. Sofern möglich, erfolgt die Kostenbestimmung auf Basis von Abrechnungsdaten der GKV, welche die genannten Veränderungen der Preise beinhalten.

In einer Stellungnahme wurde bemängelt, dass der EBM bzw. der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog als Bewertungsgrundlage der Kostendaten herangezogen würden. Diese würden die realen Kosten nicht abbilden. Weiterhin würden Pauschalen keine Sicherheit darüber geben, dass die Kosten der Behandlung 1:1 gedeckt seien, mögliche Rabatte (bis auf den Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V) würden bei der Verwendung von Verkaufspreisen keinen Eingang finden.

Der Argumentation kann nicht gefolgt werden. Wie schon umfangreich erörtert repräsentieren die genannten Pauschalen die bestmögliche Bewertung der Kosten der GKV-Versichertengemeinschaft. Die „Kostendeckung bei Leistungserbringern“ ist bei dieser Perspektive nicht relevant.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.10.2 Umgang mit Rabatten und Bewertung von Rehabilitationsleistungen

In den Stellungnahmen wurde weiterhin gefordert, den Umgang mit Rabatten auf Arzneimittelpreise sowie die Bewertung von Rehabilitationsleistungen zu erläutern.

Sowohl der Umgang mit Rabatten auf Arzneimittelpreise als auch die Bewertung von Rehabilitationsleistungen wurden im vorläufigen Berichtsplan dargestellt [13]. Spezifische Rabatte einzelner Kassen (kassenindividuelle Rabatte) werden nicht berücksichtigt. Der für das gesamte GKV-System geltende Apothekenrabatt gemäß § 130 Absatz 1 SGB V wird dagegen berücksichtigt. Für die Bewertung von Rehabilitationsleistungen werden die nach Träger unterschiedlichen Vergütungssätze zu einem gewichteten Mittelwert zusammengefasst [13].

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.10.3 Diskontierung und Inflationsanpassung

In einer Stellungnahme wurde u.a. mit Verweis auf die Empfehlungen des Hannoveraner Konsens [48] bei einer Evaluation aus gesellschaftlicher Perspektive für den Basisfall eine Diskontierungsrate von 5 % gefordert.

Die Wahl der Diskontierungsrate erfolgt gemäß den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung [21]. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden Diskontierungsraten von 0 % und 5 % geprüft.

In Bezug auf die Inflationsanpassung wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die vom IQWiG vorgesehenen spezifischen Inflationsraten für Gesundheitsleistungen in Deutschland (die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt werden) nicht zur Abbildung der Preisentwicklung geeignet seien. Diese würden in erster Linie die Preisentwicklung der vom Privatverbraucher „Out of Pocket“ erworbenen Gesundheitsleistungen abbilden und seien für die von den Krankenkassen gezahlten Gesundheitsleistungen ungeeignet.

Die Anmerkung wird umgesetzt. Das IQWiG wird, sofern möglich, reale Preissteigerungsraten der entsprechenden Segmente der GKV-Ausgaben ansetzen. Ansonsten wird die allgemeine Preissteigerungsrate genommen. Im Berichtsplan wird die Quelle für die Inflationsanpassung entsprechend geändert. Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Inflationsraten durchgeführt werden.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Änderung der Quelle für die Inflationsanpassung.

2.11 Anmerkungen zum Abschnitt Systematische Recherche nach Daten zur Bestimmung der Kosten

2.11.1 Auswahl von Kostendaten

In einer Stellungnahme wurde gefordert, die Auswahl von Kostendaten ab 2005 genauer zu erläutern.

Im Berichtsplan wird die Auswahl der Kostendaten folgendermaßen präzisiert: Wenn Publikationen zur Bestimmung der Kosten herangezogen werden, sollen diese 2005 oder später publiziert sein, wobei die Daten zum Ressourcenverbrauch (Mengengerüst) bis maximal 2000 zurückreichen können. Wenn administrative Daten (z. B. von Kostenträgern) herangezogen werden, dürfen diese nicht älter als fünf Jahre sein (2005). Um zum einen die aktuelle Versorgung abzubilden und zum anderen Veränderungen der Vergütung (insbesondere die veränderte Vergütung stationärer Leistungen auf Basis von Fallpauschalen) zu berücksichtigen, werden dabei die jeweils neuesten Daten einbezogen.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung für den Berichtsplan: Präzisierung der Auswahl der Kostendaten.

2.11.2 Berücksichtigung von Folgeereignissen

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass neben der Therapie der PAVK und des AKS die Kosten von Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt eine erhebliche Bedeutung haben und die Kriterien für den Einschluss von Studien entsprechend angepasst werden sollten. In einer anderen Stellungnahme wurde gefordert, für den Ressourcenkonsum nicht nur die aufgeführten Wirkstoffe (ASS und Clopidogrel) zu berücksichtigen, sondern auch die anderen Komparatoren innerhalb des jeweiligen Indikationsgebietes. Ferner sollten sowohl für die Recherche nach Daten zur Kostenbestimmung als auch für die Recherche nach weiteren Daten für die Modellierung auch Daten berücksichtigt werden, für die nicht zwingend eine Vollpublikation verfügbar wären.

Die genannten Kosten für Folgeereignisse der PAVK und des AKS werden berücksichtigt. Die Auswahl der Komparatoren wurde bereits im Abschnitt (2.2) erläutert. Eine angemessene Bewertung von Publikationen kann nur auf Basis von Volltexten erfolgen und ist somit eine zwingende Voraussetzung. Neben Vollpublikationen können jedoch auch andere Datenquellen (z. B. administrative Daten von Kostenträgern) herangezogen werden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.11.3 Öffentliche Zugänglichkeit und weitere Unterlagen

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme eine Ausführung zur öffentlichen Zugänglichkeit der vom G-BA übermittelten Unterlagen gefordert.

Die Berücksichtigung der genannten Unterlagen entspricht dem üblichen Vorgehen des IQWiG. Die vom IQWiG verwendeten Datenquellen werden jeweils in den Berichten dargestellt.

Weiterhin wurde eine bisher nicht veröffentlichte systematische Übersicht für die Erkrankungskosten für PAVK in Deutschland von einem Stellungnehmenden eingereicht.

Die eingereichte Literatur wird entsprechend dem im vorläufigen Berichtsplan dargestellten Vorgehen geprüft und bewertet und im Rahmen der Würdigung der Anhörung veröffentlicht.

2.12 Anmerkungen zum Abschnitt Entscheidungsproblem

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass weitere Therapien wie z. B. Revaskularisationen einen entscheidenden Einfluss nicht nur auf die Kosten, sondern auch auf patientenrelevante Endpunkte (Morbidity, Mortalität und Lebensqualität) haben können. Unter weiteren Therapien sollten nicht nur Revaskularisationen, sondern auch andere medikamentöse Therapien subsumiert werden. Weiterhin wurde die Frage aufgeworfen, in welcher Form das IQWiG sicherstellen wolle, dass Effekte der genannten weiteren Therapien,

die einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben können, die Effekte der betrachteten Interventionen (ASS und Clopidogrel) nicht überlagern.

Zum Punkt weitere Therapien: Den Stellungnehmenden ist zuzustimmen, dass die im Einflussdiagramm benannten weiteren Therapien auch medikamentöse Therapien beinhalten können. Revaskularisationen wurden hier beispielhaft als eine mögliche weitere Therapie benannt. Darüber hinaus können koronare Revaskularisationen neben („mechanischen“) Interventionen wie PCI (mit oder ohne Stent) oder einer Bypass-OP auch medikamentöse Therapien wie z. B. eine Thrombolyse umfassen.

Zum Punkt Überlagerung der Effekte durch weitere Therapien: Der Argumentation kann nicht gefolgt werden. Zum einen sind die von den Stellungnehmenden angesprochenen Effekte durch weitere Therapien in den Ergebnissen klinischer Studien abgebildet. Zum anderen wurden in der vorangegangenen Nutzenbewertung (A04-01B) Subgruppenanalysen auch für verschiedene Begleitinterventionen wie PCI mit oder ohne Stent oder die Gabe weiterer Arzneimittel durchgeführt. Bei der Indikation NSTEMI-AKS gab es keinen Hinweis darauf, dass die Ergebnisse zu Nutzen und Schaden sich qualitativ ändern bei der Durchführung von sekundären (frühelektiven) Koronarinterventionen. Auch bei der Indikation STEMI lagen keine Hinweise dafür vor, dass die Ergebnisse zum Nutzen und zum Schaden der Kombinationsbehandlung von der Durchführung einer PCI beeinflusst wurden [16].

In einer Stellungnahme wurde gefordert, die Begriffe Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Schaden klarer abzugrenzen.

Der Begriff „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ umfasst zunächst in Anlehnung an die Definition des Arzneimittelgesetzes (AMG) (§ 4 Absatz 13) beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels (z. B. TAH) auftretende schädliche unbeabsichtigte Reaktionen.

Der Begriff „Schaden“ wird entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG definiert als kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte [23].

Um weiteren Missverständnissen vorzubeugen, wird das Einflussdiagramm im Berichtsplan angepasst. Der Begriff UAW wird ersetzt durch den Begriff „weitere Wirkungen“. Diese können positive oder negative Wirkungen der Behandlung mit TAH umfassen. Maßgeblich für die Beurteilung des Nutzens oder Schadens sind die Wirkungen auf patientenrelevante Endpunkte.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Erläuterung und Anpassung des Einflussdiagramms.

2.13 Anmerkungen zum Abschnitt Modellierungstechnik

2.13.1 Konkretisierung des Modellkonzepts

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, im Berichtsplan Zahl der Modelle, Modellierungstechnik, Grundannahmen und Kenngrößen der Modellierung zu präzisieren.

Das IQWiG plant, für jede Indikation ein eigenes Modell zu erstellen, d. h. drei Modelle. Weiterhin wird im Berichtsplan die jeweils geplante Modellierungstechnik genannt.

Alle weiteren Grundannahmen und Kenngrößen sowie das konkrete Vorgehen werden im Rahmen des Vorberichtes beschrieben.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Nennung der Modellierungstechnik.

2.13.2 Berücksichtigung der Therapieadhärenz

Weiterhin wurde in einer Stellungnahme gefordert, die Therapieadhärenz der Patienten und der Ärzte im Modell zu berücksichtigen. Es wurde argumentiert, dass eine Therapie, die befolgt wird, Auswirkungen auf die Therapiekosten habe. Durch eine leitliniengerechte Medikationseinnahme würden sich zwar die Medikationskosten erhöhen, die gesamten Therapiekosten würden sich jedoch aufgrund der vermiedenen Ereignisse verringern.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Bei der von den Stellungnehmenden zitierten Literatur [49] handelt es sich um eine theoretische Modellrechnung sowie um eine Auswertung von Registerdaten, bei der die Auswirkungen einer optimalen medikamentösen Therapie (definiert als die Behandlung mit ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Beta-Blockern, Statinen, Aspirin, Clopidogrel, sofern nicht kontraindiziert) bei Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) oder STEMI auf die Gesamtmortalität untersucht wurden. Es wurden keine Daten aus RCTs vorgelegt, die eine valide Abschätzung des Effektes der Therapieadhärenz ermöglichen würden.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.14 Anmerkungen zum Abschnitt Systematische Recherche nach weiteren Daten

In einer Stellungnahme wurde gefordert, das erste Einschlusskriterium (Gö1b) für gesundheitsökonomische Evaluationen des AKS zu ändern in „Patienten mit akutem Koronarsyndrom“ anstatt „Patienten mit KHK“.

Ein Ziel der Recherche ist ein Abgleich des Modells des IQWiG mit anderen thematisch vergleichbaren Modellen. Dies könnten auch Modelle für KHK sein. Die Recherche wird daher nicht explizit auf AKS eingeschränkt, sondern entsprechend weiter gefasst. Weiterhin

soll insbesondere ein Abgleich mit gesundheitsökonomischen Evaluationen, die in Deutschland bzw. einem vergleichbaren Kontext (Österreich, Schweiz, Niederlande, Belgien, Frankreich) durchgeführt wurden.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung für den Berichtsplan: Konkretisierung der Kriterien für die Auswahl der gesundheitsökonomischen Evaluationen.

2.15 Anmerkungen zum Abschnitt Sensitivitätsanalyse

2.15.1 Keine multivariate Sensitivitätsanalyse

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass multivariate Sensitivitätsanalysen problematisch seien, da bei gleichzeitiger Veränderung mehrerer Variablen eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten bestünde, weshalb die Interpretation der Ergebnisse schwierig sei. Aus diesem Grund würde die multivariate Sensitivitätsanalyse in der Praxis selten durchgeführt.

Diese Argumentation kann nicht nachvollzogen werden. Die multivariate (probabilistische) Sensitivitätsanalyse gilt als Goldstandard und wird u. a. in den Leitlinien der ISPOR und des NICE gefordert [34,50], da (deterministische) univariate Sensitivitätsanalysen nicht die gesamte Unsicherheit eines Modells erfassen können.

Zusammenfassend ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.15.2 Präzisierung der Parameter

In mehreren Stellungnahmen wurde eine weitere Präzisierung der Parameter der strukturellen Sensitivitätsanalyse, der Szenarien bei der Durchführung der multivariaten Sensitivitätsanalyse (z. B. der geplanten Verteilungsfunktionen) gefordert.

Die Parameter, für die Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, sind im vorläufigen Berichtsplan genannt. Die konkrete Vorgehensweise (z. B. Szenarien, Verteilungsfunktionen, Wertebereiche der Parameter) werden im Vorbericht dargestellt [21].

Zusammenfassend ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

2.16 Anmerkungen zum Abschnitt Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen

2.16.1 Darstellung der Ergebnisse

In mehreren Stellungnahmen wurde die Frage aufgeworfen nach der Darstellung der Effekte auf der Nutzenachse (relative oder absolute Effektmaße) und warum eine logarithmische Transformation von z. B. Odds Ratios geplant sei. In diesem Zusammenhang wurde weiterhin

angemahnt, die Übertragung von relativen Effektmaßen zu dichotomen Endpunkten zu konkretisieren.

Die Übertragung von relativen Effektmaßen zu dichotomen Endpunkten erfolgt im Rahmen der geplanten Modellierung durch spezifische Übergangswahrscheinlichkeiten für die betrachteten Interventionen. Einerseits plant das IQWiG, auf der y-Achse des Kosten-Nutzen-Diagramms absolute Effektmaße (z. B. Anzahl respondierender Patienten, vermiedener Therapieabbrüche) aufzutragen. Andererseits werden auch relative Effektmaße (logarithmische Transformation von z. B. Odds Ratios) dargestellt. Eine logarithmische Transformation von relativen Effektmaßen ist erforderlich, um deren Bereich zwischen 0 und 1 in eine approximativ kardinalskalierte Nutzenachse zu überführen. Im Berichtsplan wird die Darstellung der Effekte konkretisiert.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Konkretisierung der Darstellung der Effekte auf der Nutzenachse (absolute und relative Effektmaße).

2.16.2 Erstellung der Effizienzgrenze

Bezogen auf die Erstellung der Effizienzgrenze wurden in den Stellungnahmen folgende weitere Fragen aufgeworfen:

- zur Form der Extrapolation der Effizienzgrenze,
- zur Setzung des Nullpunktes,
- zum Umgang mit fehlenden Interventionen oder Verschreibungen im Off-Label-Bereich,
- zu unterschiedlichen Kosten und Effekten unter unterschiedlichen Zeithorizonten.

Die Extrapolation der Effizienzgrenze und die Setzung des Nullpunkt sind bereits in den Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung [21] beschrieben und werden daher nicht noch einmal im vorläufigen Berichtsplan dargestellt. Zur Frage des Umgangs mit fehlenden Interventionen ist zu erwidern, dass, wie bereits in Abschnitt 2.2 dargestellt, der Auftrag des G-BA alle relevanten Interventionen einschließt. Für Prasugrel läuft zurzeit eine Nutzenbewertung (A09-02) des IQWiG. Dem Entscheidungsträger bleibt es vorbehalten nach deren Abschluss eine Kosten-Nutzen-Bewertung eigens für Prasugrel zu beauftragen. Weiterhin wurde im vorläufigen Berichtsplan erläutert, dass die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungs- und für die GKV gültigen Erstattungsstatus erfolgen muss [13]. Insofern kann Off-Label-Use nicht berücksichtigt werden. Weiterhin wird sowohl für die Kostenbestimmung als auch für die Nutzenbewertung der gleiche Zeithorizont betrachtet.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.16.3 Umgang mit multiplen Effizienzgrenzen

In mehreren Stellungnahmen wird eine weitere Konkretisierung zum Umgang mit (multiplen) Effizienzgrenzen zu verschiedenen patientenrelevanten Endpunkten sowie der Ermittlung des Erstattungsbetrages gefordert.

Wie im Berichtsplan dargestellt, wird zunächst für jeden betrachteten Endpunkt eine separate Effizienzgrenze erstellt. Dem Entscheidungsträger werden die separaten Effizienzgrenzen zur Verfügung gestellt. Anschließend werden die Endpunkte Gesamtmortalität, (Re-)Myokardinfarkt und schwerwiegende Blutungen in Anlehnung an die Vorgehensweise bei kombinierten Endpunkten zusammenfassend dargestellt. Demgegenüber werden die Ergebnisse zu den nicht schwerwiegenden Blutungen separat dargestellt, da diese im Rahmen der betrachteten Krankheitsbilder einen anderen Stellenwert haben.

Der zu empfehlende Erstattungsbetrag wird in einem weiteren Schritt, wie im vorläufigen Berichtsplan beschrieben, kalkulatorisch aus den drei „indikationsspezifischen“ Höchstbeträgen auf Basis der Prävalenz bzw. der Verordnungszahlen (für Clopidogrel) in den betrachteten Erkrankungen bzw. Indikationen ermittelt.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Änderung des Berichtsplans: Konkretisierung der Gewichtung der Effizienzgrenzen.

2.16.4 Berücksichtigung von Forschungs- und Entwicklungskosten

In einer Stellungnahme angemerkt, dass das IQWiG mit der Ableitung eines Erstattungsbetrages aus verschiedenen Effizienzgrenzen und damit einer normativen Entscheidung bezüglich der Gewichtung unterschiedlicher Endpunkte über den Auftrag der ökonomischen Bewertung hinausgehe. Ferner wurde die Frage aufgeworfen, in welcher Form und Quantität beispielsweise Forschungs- und Entwicklungskosten des Herstellers berücksichtigt werden sollen.

Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Die zentrale Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung besteht darin, die Entscheidungsfindung bei der Preisfestsetzung mithilfe von Informationen aus der gesundheitsökonomischen Evaluation zu erleichtern [23]. Die endgültige Gewichtung und letztliche Entscheidung obliegt dem Entscheidungsträger. Der Entscheidungsträger kann bei der endgültigen Entscheidung noch andere als die in den formalen Analysen enthaltenen Faktoren wie Schwere und Prävalenz einer Krankheit berücksichtigen. Eine gesonderte Betrachtung der Forschungs- und Entwicklungskosten des Herstellers ist nicht Bestandteil des IQWiG-Auftrags.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Anmerkungen keine Änderung des Berichtsplans.

2.17 Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses [online]. 16.09.2010 [Zugriff: 15.12.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1193/2010-09-16_IQWiG_KNB-Clopidogrel_ASS.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfallgesellschaft. Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie [online]. 10.2008 [Zugriff: 09.02.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-075_S1_Zerebrale_Ischaemie__Primaer-_und_Sekundarpraevention_10-2008_10-2013.pdf
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008; 25(5): 457-507.
4. Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI/ACS). Kardiologie 2009; 2(3): 81-100.
5. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G, Valk V, Kastrati A, Weis M et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). Kardiologie 2010; 4(2): 84-92.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses [online]. 16.09.2010 [Zugriff: 15.12.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1361/2010-09-16_IQWiG_KNB-Clopidogrel_ASS_TrG.pdf.
7. Bristol-Myers Squibb. Iscover 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 19.01.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi-Aventis. Plavix 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2010 [Zugriff: 19.01.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348(9038): 1329-1339.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht; Auftrag A04-01A [online]. 30.06.2006 [Zugriff: 17.05.2010]. (IQWiG-Berichte; Band 10).

URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Korrektur der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Clopidogrel [online]. 18.09.2008 [Zugriff: 15.12.2010]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-721/2008-09-18-AMR10-Clopidogrel-Korr_TrG.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Korrektur der Arzneimittel-Richtlinie (AMR) in Anlage 10: Clopidogrel. Bundesanzeiger 2008; 60(161): 3814.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom: vorläufiger Berichtsplan; Auftrag G09-02 [online]. 02.06.2010 [Zugriff: 17.12.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/G09-02_vorlaeufiger_Berichtsplan_Kosten-Nutzen-Bewertung_von_Clopidogrel.pdf.

14. Bayer. Aspirin N 100mg/-300mg [online]. 10.2010 [Zugriff: 11.02.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

15. Bayer. Aspirin protect 100 mg/-300 mg [online]. 11.02.2011 [Zugriff: 11.02.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht; Auftrag A04-01B [online]. 18.05.2010 [Zugriff: 02.06.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 43). URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.

17. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31(8): 810-823.

18. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363(20): 1909-1917.

19. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Drug Safety Mail 2009-062 [online]. 24.04.2009 [Zugriff: 14.02.2011]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2009/20090424.pdf>.

20. U.S. Food and Drug Administration. Information on clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) [online]. 27.10.2010 [Zugriff: 09.02.2010]. URL:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm190836.htm>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten: Version 1.0 [online].

12.10.2009 [Zugriff: 26.02.2010]. URL:

http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 15.12.2010]. URL:

<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1077/2009-12-17-IQWiG-DMP-Clopidogrel.pdf>.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL:

http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.

24. Berg J, Lindgren P, Spiesser J, Parry D, Jonsson B. Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1184-1202.

25. Berger K, Hessel F, Kreuzer J, Smala A, Diener HC. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1): 267-274.

26. Main C, Palmer S, Griffin S, Jones L, Orton V, Sculpher M et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(40): iii-iv, xv-xvi, 1-141.

27. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1179-1189.

28. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.

29. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297(11): 1197-1206.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation der Stellungnahmen zum "Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0" [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 17.12.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/Dokumentation_der_Stellungnahmen_KNB-Methodenentwurf_2.0.pdf.
31. Greiner W, Schöffski O. Offenlegung der Perspektive. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2008. S. 168-170.
32. Graf von der Schulenburg JM, Vauth C, Mittendorf T, Greiner W. Methoden zur Ermittlung von Kosten-Nutzen-Relationen für Arzneimittel in Deutschland. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2007; 12(Suppl 1): 3-25.
33. Brüggengjürgen B, Rupprecht HJ, Willich SN, Spannagl M, Ehlken B, Smala A et al. Cost of atherothrombotic diseases - myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease - in Germany. *J Public Health* 2005; 13(4): 216-224.
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. Ottawa: CADTH; 2006. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/186_EconomicGuidelines_e.pdf.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Kostenbestimmung: Version 1.0 [online]. 12.10.2009 [Zugriff: 26.05.2010]. URL: http://www.iqwig.de/download/Arbeitspapier_Kostenbestimmung_v_1_0.pdf.
37. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A et al. Prevalence of peripheral arterial disease: results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4): 279-285.
38. Zeymer U, Parhofer KG, Senges J, Röther J. Risk factors and event rates in patients with atherothrombotic disease in Germany: results of the REACH registry. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(45): 769-775.

39. Robert Koch-Institut. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. Berlin: RKI; 2006. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 33). URL: http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/herzkrankheit,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/herzkrankheit.pdf.
40. Bundesministerium für Familie S, Frauen und Jugend,. Altern im Wandel: zentrale Ergebnisse des Deutschen Alterssurveys (DEAS). Berlin: BMFSJ; 2010. URL: <http://www.bmfsfj.de/RedaktionBMFSFJ/Broschuerenstelle/Pdf-Anlagen/Altern-im-Wandel,property=pdf,bereich=bmfsfj,sprache=de,rwb=true.pdf>.
41. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005.
42. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29(23): 2909-2945.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. (SIGN guidelines; Band 93). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
44. Hamm CW, Zeymer U. IQWiG gegen den Rest der Welt: Bericht des IQWiG zur Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel beim akutem Koronarsyndrom (ACS). Kardiologie 2009; 3(3): 207-210.
45. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(11): 1271-1278.
46. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. J Clin Epidemiol 1991; 44(1): 91-98.
47. Deutsches Cochrane Zentrum. Evidenzbasierte Medizin [online]. [Zugriff: 02.08.2010]. URL: <http://www.cochrane.de/de/evidenzbasierte-medizin-0>.
48. Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation: dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2007; 12(5): 285-290.
49. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. Heart 2010; 96(8): 604-609.

50. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices-modeling studies. *Value Health* 2003; 6(1): 9-17.

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
Astra Zeneca GmbH	Dr. Julia Büchner	ja	ja	nein	nein	nein	nein
	Dr. Claus Runge	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA	Monika Fenzau	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	PD Dr. Aljoscha S. Neubauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesärztekammer	Dr. Regina Klakow-Franck	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Christine Lietz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Matthias Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Barbara Sickmüller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH	Prof. Dr. Karl J. Krobot, PhD (UNC), MPH (UNC)	ja	nein	ja	nein	nein	ja
	Dr. Galin V. Michailov	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Monika Scheuringer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Markus Frick	nein	nein	nein	nein	nein	ja
	Prof. Dr. W. Dieter Paar	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Dr. Dörte Kauschat-Brüning	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Stephanie Rosenfeld	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Steffen Wahler	ja	ja	ja	nein	ja	ja

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Prof. Dr. Michael Schlander, M. B. A.	nein	ja	ja	ja	ja	ja

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
Bender, Ralf, Prof. Dr.	IQWiG
Büchner, Julia, Dr.	Astra Zeneca GmbH
Danner, Marion	IQWiG
Dintsios, Markos	IQWiG
Ernst, Anna-Sabine, Dr.	IQWiG
Ernst, Stefan	Protokollant
Frick, Markus, Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Gerber, Andreas, PD Dr.	IQWiG
Kauschat-Brüning, Dörte, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Lange, Stefan, PD Dr.	IQWiG
Michailov, Galin V., Dr.	MSD SHARP & DOHME GMBH
Neubauer, Aljoscha J., PD Dr.	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA
Paar, Dieter, Prof. Dr.	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Runge, Claus, Dr.	Astra Zeneca GmbH
Scheuringer, Monika, Dr.	MSD SHARP & DOHME GMBH
Schlander, Michael, Prof. Dr.	Institut für Innovation & Evaluation im Gesundheitswesen e. V.
Schwalm, Anja	IQWiG
Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e .V.
Sturtz, Sibylle, Dr.	IQWiG
ten Thoren, Corinna, Dr.	IQWiG
Volz, Fabian	IQWiG
Wieseler, Beate, Dr.	IQWiG
Willken, Matthias	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

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
BAEK

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Zeithorizont
TOP 2	Nutzenbewertung
TOP 3	Kostenbestimmung
TOP 4	Ergebnisdarstellung
TOP 5	Modellierung
TOP 6	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 31.08.2010, 13:00 bis 15:00 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: PD Dr. Stefan Lange

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag! Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin der stellvertretende Institutsleiter. Ich darf Sie zu dieser Erörterung ganz herzlich begrüßen.

Zu Beginn gibt es ein paar erläuternde Worte meinerseits für diejenigen von Ihnen, die noch nicht an einer solchen Erörterung teilgenommen haben. Zunächst einmal ist ganz wichtig am Anfang – darauf sind Sie auch, glaube ich, schriftlich hingewiesen worden –: Diese Erörterung wird sowohl elektronisch als auch stenografisch aufgezeichnet und hinterher von uns wortwörtlich im Internet veröffentlicht werden. Sie haben sich im Grunde genommen bei der Anmeldung hiermit einverstanden erklärt. Sollte sich das aber jemand zwischenzeitlich anders überlegt haben, müsste ich Sie bitten, den Raum zu verlassen, weil wir das nicht ändern wollen und können. – Das ist offensichtlich nicht der Fall.

Dann richte ich nochmals an alle eine ganz herzliche Begrüßung. Das ist eine Premiere heute: Erstmals wird ein Berichtsplan für eine gesundheitsökonomische Bewertung hier erörtert. Darauf sind wir natürlich alle relativ gespannt. Deswegen ist diese Seite des Tisches, auf der unsere Mitarbeiter sitzen, relativ stark gefüllt. Aber keine Sorge: Wir wollen keine Konfrontationen aufbauen, sondern das in altbewährter Manier konstruktiv diskutieren.

Es gibt noch weitere Hinweise. Wir wollen hier ausschließlich den Berichtsplan diskutieren und nicht die grundlegende Methodik des Instituts und/oder die Zusammenarbeit zwischen

Institut und Gemeinsamen Bundesausschuss oder gesetzliche Grundlagen. Ich möchte Sie bitten, sich daran zu halten.

Wir haben Ihnen vorweg eine Tagesordnung zukommen lassen. Sinn und Zweck der Veranstaltung ist es, für uns unklare Punkte aus Ihren Stellungnahmen hier anzusprechen und um Erläuterung zu bitten. Daraus speist sich diese Tagesordnung. Wir haben auch noch einen TOP 6 „Verschiedenes“. Wenn Ihnen noch etwas sehr am Herzen liegt, können Sie uns das gerne in diesem TOP mitteilen, wobei ich Ihnen nicht garantieren kann, dass wir das diskutieren werden, aber wir werden uns das dann freundlicherweise anhören. Damit ist es dann dokumentiert.

Wir haben zunächst einmal zwei Stunden eingeplant. Das ist ehrgeizig, aber schon zu schaffen. Anschließend möchten wir Sie zu einer kleinen Stärkung einladen, da es wahrscheinlich eine anstrengende Veranstaltung werden wird.

Ganz zum Schluss möchte ich Sie noch bitten, bei Wortmeldungen zu Beginn freundlicherweise immer Ihren Namen zu sagen. Dann ist es für unseren Protokollanten leichter, das später zuzuordnen.

Ich glaube, jetzt habe ich alle wesentlichen Präliminarien angesprochen. Wir werden zu jedem Tagesordnungspunkt einführen – das macht Frau Schwalm aus dem Ressort Gesundheitsökonomie – mit der jeweiligen Frage, die wir diesbezüglich haben. Wir richten sie zunächst einmal an die entsprechenden Stellungnehmenden. Aber dann ist auch jeder andere gebeten und aufgefordert, sich gegebenenfalls dazu zu äußern.

Haben Sie erst einmal grundsätzlich Fragen zum Ablauf? – Wie ich sehe, ist das nicht der Fall. Dann haben wir das schon geklärt und können jetzt eigentlich in den ersten Tagesordnungspunkt einsteigen – Stichwort: Zeithorizont. Frau Schwalm.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Zeithorizont

Anja Schwalm: Im Berichtsplan ist vorgesehen, dass jeweils in einem primären Szenario der studienbelegte Zeitraum betrachtet wird und in einem sekundären Szenario ein weiterer Zeithorizont. Von einem Stellungnehmenden wurde auf die Konkretisierung des Zeithorizontes und in dem Zusammenhang eben auch darauf hingewiesen, dass es sich bei der betrachteten Behandlung – es handelte sich um Clopidogrel-Monotherapie bei PAVK – unter anderem um eine Maßnahme der Sekundärprävention handele, die erst nach längerer Zeit einen klinischen Vorteil hat.

Unsere Frage ist: Was verstehen die Stellungnehmenden in diesem Zusammenhang unter einem „längeren Zeitraum“? Weiterhin bitten wir darum zu erläutern, mit welcher Evidenz diese Aussage begründet wird. Die Frage richtet sich zunächst an Astra Zeneca.

Claus Runge: Ich glaube, dass wir hier vor der Fragestellung stehen, ob wir uns sozusagen aus der Nutzenbewertung, die auf der Basis der RCTs erfolgt, ob wir uns vom Zeitraum her auf diese Betrachtung beschränken oder ob es nicht auch aufgrund der erhöhten Mortalität, die es in dem Patientengut gibt, sinnvoll erscheint, längerfristige Betrachtungs- oder Modellierungszeiträume in die Analyse mit einzubeziehen. Das ist quasi der Kern unserer Stellungnahme an der Stelle.

Moderator Stefan Lange: Das haben wir, glaube ich, so weit verstanden. Die konkrete Frage war: Was würden Sie denn als „längeren Zeitraum“ vorschlagen?

Claus Runge: Es gibt zwei Lösungsmöglichkeiten. Das eine ist die Frage, ob wir auch andere Evidenz zulassen als die, die wir aus den klinischen Studien haben, also ob wir auf Basis von anderen als RCT-Daten, zum Beispiel Abrechnungsdaten oder Ähnlichem, weitergehende Verläufe modellieren können.

Dann stellt sich die Frage des adäquaten Zeitraumes. Mir sind Registerdaten bekannt, nach denen wir sozusagen davon ausgehen können, dass mindestens über 4 oder 5 Jahre hinweg auch eine erhöhte Mortalität der Patienten, die ein akutes Koronarsyndrom erleiden, vorliegt. Das ist eben die Frage, die sich hier stellt.

Moderator Stefan Lange: Also noch einmal konkret: Unter einem „längeren Zeitraum“ verstehen Sie 4 bis 5 Jahre?

Claus Runge: Ja.

Anja Schwalm: Für die Indikation „akutes Koronarsyndrom“?

Claus Runge: Ja.

Anja Schwalm: Aber die Aussage bezog sich auf die Sekundärprävention, sprich: Clopidogrel-Monotherapie bei PAVK.

Claus Runge: In beiden Bereichen – sowohl bei der PAVK als auch beim AKS – sind meines Wissens die Zeiträume der Betrachtung begrenzt.

Moderator Stefan Lange: Also noch einmal, um das klarzumachen: Für beide Indikationen – AKS und PAVK – fordern Sie einen längeren Zeitraum, wobei Sie unter einem „längeren Zeitraum“ 4 bis 5 Jahre verstehen.

Claus Runge: Insbesondere beim AKS.

Moderator Stefan Lange: Beim AKS.

Beate Wieseler: Sie weisen darauf hin, dass nach Ihrer Meinung in der Sekundärprävention erst nach einem längeren Zeitraum ein klinischer Vorteil sichtbar wird. Nun ist es gerade so:

Bei der Clopidogrel-Monotherapie bei PAVK sehen wir diesen Vorteil innerhalb des studienbelegten Zeitraumes. Da scheint aus unserer Sicht nicht primär die Notwendigkeit zu bestehen, diesen Zeitraum auszudehnen. Denn er ist sichtbar zu dem Zeitpunkt.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Entscheidend ist, dass wir zwischen Behandlungszeitraum und Modellierungszeitraum differenzieren. Ich denke, das müssen wir in unseren Betrachtungen wirklich ganz klar trennen, um keine Konfusionen zu haben. Modellierungszeitraum ist der Zeitraum, den wir uns wie auch immer anschauen. Da sind Registerdaten eine Möglichkeit, sich das länger anzuschauen. Da ist es entscheidend, eine lange Perspektive zu haben. Ein praktisches Beispiel: Wenn heute einer von uns umfällt und einen Schlaganfall erleidet, bedeutet das: Dieses Event – wir betrachten es im Rahmen einer Studie über 1 Jahr, 2 oder 3 Jahre, je nachdem wie die Studienzeit ist – dauert trotzdem fort und entsprechend die Einschränkung der Lebensqualität. Es ist nicht so, dass da von einer kompletten Restitutio auszugehen ist. Deswegen ist diese künstliche Verkürzung auf die Dauer der Studien problematisch, wo praktisch wirklich der wahre Nutzen nicht gezeigt wird.

Ich denke, über die Frage, wie man das modelliert oder wie man das abbildet – das ist eine sehr valide Frage –, werden wir noch weiter diskutieren.

Moderator Stefan Lange: Ganz kurz zur Erläuterung, weil Sie jetzt zwischen Behandlungs- und Modellierungszeitraum differenziert haben. Dann sind Sie auf einen dritten Zeitraum eingegangen, den Studienzeitraum.

(Aljoscha Neubauer nickt.)

Wenn wir jetzt über die PAVK sprechen, ist eigentlich der Behandlungszeitraum letztlich auch erst einmal nicht begrenzt. Das würde ich jetzt behaupten als eine Maßnahme, die Sie selber beschreiben oder die Stellungnehmenden. Nach der Sekundärprävention wird man das wahrscheinlich auch gegebenenfalls länger als 1 Jahr – ich weiß nicht genau, was der Horizont dort war – in der Praxis haben. Ich glaube, diese drei Zeiträume muss man differenzieren.

Gut, das kann man erst einmal so feststellen. Für mich stellt sich sofort die Frage: Warum machen wir denn die Studien nicht länger? Wenn so lange behandelt wird, können wir ja auch über 2, 3, 4, 5 – es gibt ja Studien, die so etwas sogar machen – oder 10 Jahre schauen.

(Heiterkeit von Aljoscha Neubauer)

Markus Frick: Ich habe eben Frau Wieseler so verstanden, dass sie sagte, es reiche eigentlich, für die PAVK die 36 Monate, die es gelaufen ist, zu berücksichtigen, weil dort der Nutzen sichtbar sei.

(Zustimmung von Beate Wieseler)

Sonst hätte ich Sie falsch verstanden. Okay, dann lasse ich den Teil weg.

Aber ich sehe: Es wurde nach dem Zeitraum gefragt, den man beobachten soll. Jetzt kam eine notwendigerweise artifizielle Größe von 4 bis 5 Jahren in Betracht. Ich denke, man könnte sich sehr gut daran orientieren, dass Sie in dieser Bewertung eine Vorgabe für längere Zeiträume gemacht haben, nämlich für die PAVK: lebenslang. Einiges spricht dafür – ich darf auch Ihr Methodenpapier sinngemäß zitieren –, dass man viele Kosteneffekte erst nach längerer Zeit sehen kann. Das gilt grundsätzlich und ist bei chronischen Erkrankungen ganz eindeutig. Dass es hier um chronische Erkrankungen und Folgeerkrankungen geht, die auch nach längerer Zeit noch klinische und vor allen Dingen Kostenaspekte verursachen, ist, denke ich, auch relativ offensichtlich. Sie haben aber insofern eine gewisse Inkonsistenz in die Bewertung hineingebracht, als Sie einmal eine lebenslange Perspektive im Rahmen der Sekundäranalyse vornehmen und ansonsten nur maximal, wenn ich es richtig verstehe, den RCT-Zeitpunkt bei der STEMI und NSTEMI betrachten wollen.

Ich finde: Wenn man über diese Zeiträume diskutiert, spräche sehr viel dafür, nicht einen artifiziellen längeren Zeitraum zu nehmen, sondern dann die lebenslange Perspektive, die Sie sowieso an einer Stelle machen. Das würde auch die Konsistenz erhöhen.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich jetzt zugegebenermaßen nicht so richtig verstanden. Da das offensichtlich im Berichtsplan vorgesehen ist ...

(Dieter Paar: Für einen Teil! – Markus Frick: Für einen Teil, für die PAVK!)

– Für die PAVK. Wir reden jetzt im Augenblick über die PAVK, Sekundärprävention. Bleiben wir erst einmal bei der PAVK. Darauf bezog sich die Frage.

Um das noch einmal klarzumachen – das ist wahrscheinlich auch der Hintergrund –, weil sich diese Anmerkung in der Stellungnahme eben auf die PAVK bezog: Die Frage war, was man zusätzlich zum RCT-belegten Zeitraum und der lebenslangen Perspektive noch für einen längeren Zeitraum berücksichtigen sollte. Aber möglicherweise war das ein Missverständnis und bezog sich eher auf das AKS.

(Zustimmung von Markus Frick und Dörte Kauschat-Brüning)

– Okay, dann haben wir das verstanden. Da haben wir die Frage im Grunde genommen geklärt. Sehen wir denn noch Diskussionsbedarf zum AKS?

Dörte Kauschat-Brüning: Aber wir haben noch eine Frage. Gerade bei dem akuten Koronarsyndrom verstehen wir Folgendes nicht ganz richtig: Sie sagen in Ihrem Arbeits- oder Methodenpapier, dass Sie im zweiten Szenario einen verlängerten Zeithorizont betrachten. In

Ihrem Beispiel, beim akuten Koronarsyndrom, gehen Sie nicht von dem verlängerten, sondern gar von dem verkürzten aus. Sie gehen bei dem STEMI auch noch von der Dauer des Krankenhausaufenthaltes aus, der als solcher nicht genau definiert ist. Wir fragen uns, warum Sie jetzt in dem Fall sogar einen verkürzten Zeithorizont im zweiten Szenario nehmen, obwohl es im Methodenpapier anders dargestellt wird.

Andreas Gerber: Wir haben hier keinen Widerspruch zu unserem Methodenpapier. Wir haben nicht gesagt, dass wir nicht auch einen kürzeren Zeitraum in Betracht ziehen könnten. Wir würden nur generell davon ausgehen, dass man zumeist einen längeren in Betracht ziehen würde. Insofern sehe ich auf dieser Ebene keinen Widerspruch zu unserem Methodenpapier.

Dörte Kauschat-Brüning: Aber im Methodenpapier kommt in keiner Weise vor, dass Sie einen verkürzten nehmen. Das ist da auch nicht beschrieben.

Andreas Gerber: Ja, aber es ist nicht verboten.

(Heiterkeit von Dieter Paar)

Wir haben geschrieben, wir würden im Allgemeinen einen längeren nehmen. Aber wenn wir einen kürzeren nehmen, weil das von der Studienlage her indiziert ist, widersprechen wir nicht unserem Methodenpapier.

Moderator Stefan Lange: Bitte, Herr Paar.

Dieter Paar: Ich habe eine medizinische Bemerkung, die vielleicht auch ein bisschen ... Das Problem an dieser Diskussion ist: Diese PAVK-Patienten sind sozusagen nicht in ihrer Kohorte auf Dauer festgesetzt. Wenn ein PAVK-Patient ein akutes Koronarsyndrom hat, dann müssen Sie ihn meines Erachtens von der Nutzenbewertung aus der ursprünglichen Kohorte herausnehmen, denn jetzt hat er eine neue Evidenz. Jetzt hat er eine CURE-Evidenz. Wie gehen Sie damit um?

Moderator Stefan Lange: Jetzt muss ich als Moderator kurz einschreiten. Wir wollen versuchen, uns ein bisschen an die Tagesordnung zu halten.

(Dieter Paar: Ja!)

Denn jetzt geht es etwas durcheinander. Wir waren ausgegangen von der Frage bei der PAVK, was ein längerer Zeitraum in Abgrenzung von der lebenslangen Perspektive sein soll. Ich hatte den Eindruck: Diese Frage haben wir geklärt.

Jetzt war der Wunsch, diesen Zeitraum im Hinblick auf das AKS zumindest anzusprechen und einen vermeintlichen Widerspruch zum Methodenpapier aufzulösen. Auch das ist, jedenfalls von Herrn Gerber, so weit beantwortet worden.

Jetzt sprechen Sie einen neuen Punkt an, den ich ...

(Dieter Paar: Der passte genau zu dem ersten Punkt!)

– Nein, das finde ich nicht, denn das ist eine generelle Frage: Was passiert denn, wenn mit Menschen irgendetwas im Zeitverlauf passiert und sich neue Indikationen ergeben? Das ist, glaube ich, generell ein gesundheitsökonomisches Problem – unabhängig davon, ob ich eine Effizienzgrenze zeichne oder die normale Bewertung mache, wo ich mir nur irgendeine Alternative anschau, um irgendwelche Quotienten zu berechnen. Ich glaube: Das ist kein spezifisches Problem. Ich schlage vor: Lassen Sie uns das auf allgemeine gesundheitsökonomische Diskussionen verlagern und es dort besprechen. Das können wir heute nicht klären.

Markus Frick: Noch zu der Äußerung von Herrn Gerber: Ich denke, dass der Sinn eines Methodenpapiers ein bisschen ad absurdum geführt wird, wenn alles das zum Standard erklärt wird, was man nicht definiert hat.

(Kopfschütteln von Andreas Gerber)

Ich meine: Die Analogie eines Berichtsplanes und ein Methodenpapiers zu einer Studienplanung sind kein Zufall, sondern dahinter steht eigentlich dieselbe Idee, nämlich der Vermeidung von interessen- und ergebnisgetriebenen Analysen zum Beispiel, von Zirkelschlüssen usw. Daher ist auch von einem Berichtsplan und von einer Methodologie zu fordern.

- a) dass sie zueinander konsistent sind,
- b) dass, wenn sie nicht konsistent sind, klargemacht wird, wie diese Inkonsistenz aufgelöst wird, und – ansonsten würden alle Anhörungen eigentlich, wenn nicht ad absurdum geführt, so doch zumindest ausgehöhlt –
- c) dass positiv definiert wird, was gemacht wird. Nicht, dass das, was nicht erwähnt wird, dann irgendwie gemacht wird. Dann ist der Sinn einer solchen Festlegung nicht erfüllt. Es geht um präspezifizierte Auswertungen.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht kann Herr Gerber gleich noch etwas zu den 3 Monaten sagen. Aber ich glaube, das ist ein bisschen spitzfindig, denn es gibt Selbstverständlichkeiten, die man nicht in Methodenpapieren aufschreibt, die man aber trotzdem macht. Daher muss man sich schon überlegen, was man alles in ein Methodenpapier hineinschreiben kann.

Jetzt fällt mir dummerweise ad hoc kein Beispiel ein. Aber ich glaube, jedem von uns würde irgendetwas einfallen, von dem man sagen würde: Das ist so selbstverständlich; das schreiben wir nicht hinein. – Deswegen ist es trotzdem nicht verboten. Daher würde ich versuchen, das „ad absurdum“ ein bisschen zu relativieren.

Aber vielleicht, Herr Gerber, könnten Sie freundlicherweise doch noch einmal erläutern, warum wir diesen kürzeren Zeitraum von 3 Monaten als sekundäre Perspektive gewählt haben. Ich vermute, dass es dafür rationale Gründe gibt.

Andreas Gerber: Ich muss kurz in meine Unterlagen schauen, aber ich werde das gleich nachtragen.

Moderator Stefan Lange: Gut, dann stellen wir das kurz zurück.

Monika Scheuringer: Ich habe eine Frage zum Thema Zeithorizont, jetzt aber ein anderes Kapitel, also Budget Impact Analysis. Hier wird angegeben, dass ein längerer Zeithorizont berücksichtigt werden kann. Das ist völlig richtig. Ist schon ein bisschen genauer überlegt worden, was hier „längerer Zeithorizont“ bedeutet, oder bleibt das einfach so unspezifisch?

Markos Dintsios: Bei der Ausgaben-Einfluss-Analyse gilt es eigentlich, dem Entscheidungsträger die Möglichkeit zu geben, bei unterschiedlichen Szenarienannahmen zur Diffusion von neuen Technologien beziehungsweise unterschiedlichen Verordnungsszenarien – zur Verordnung von bereits im System diffundierten Technologien hätten wir Clopidogrel und Altpräparate aus dem Jahr 1996 – die entsprechenden Zeiträume einzunehmen, die für den Entscheidungsträger relevant sind. Wir haben meistens bei solchen Betrachtungen Einjahres- oder maximal Zweijahreszyklen. Das hält man relativ kurz. Damit ist es, glaube ich, auch geklärt.

Wir würden dann eventuell eine Zeitreihe anbieten von 1 bis 2 Jahren überreichend ...

(Monika Scheuringer: Wir sprechen also von einem Zeitrahmen von 1 bis 2 Jahren?)

– Genau. So wie die Entscheidungen für diejenigen, die Budgetverantwortung tragen, in der Ökonomie gefällt werden und bei den Sozialversicherungsträgern, die auch eine Budgetverantwortung haben.

Moderator Stefan Lange: Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Mein Vorschlag wäre, die gesamte Diskussion zur Ausgaben-Einfluss-Analyse auf den Schluss zu verlagern, ansonsten kommen wir in Verwirrung. Wenn wir an der Stelle diskutieren möchten, muss ich sonst noch einmal Stellung nehmen zu den Zeiträumen. Für eine Budget-Impact- oder Ausgaben-Einnahmen-Planung sind in der Regel 3 bis 5 Jahre international üblich. Ich würde die ganze Diskussion eigentlich gerne an den Schluss verlagern, denn sonst sind wir nicht sauber von der Diskussion her.

Moderator Stefan Lange: Ich wollte nur nicht so unfreundlich sein und das jetzt abwürgen, bevor überhaupt die Frage gestellt worden ist.

(Heiterkeit)

Deswegen habe ich das zugelassen. Sie können das gerne unter „Verschiedenes“ – wir haben es nicht als TOP aufgeführt – noch einmal anbringen, wenn Sie sagen, das erscheine Ihnen gegebenenfalls zu kurz. – Herr Gerber.

Andreas Gerber: Wir haben auf eine Publikation hingewiesen, die auch hier herangezogen wurde, dass belegtermaßen für den Zeitraum von 3 Monaten der Nutzen durch die Risikoreduktion den Schaden durch die Blutungskomplikation überwiegt. Insofern denke ich schon, dass wir Ihnen hier sogar entgegenkommen, indem wir diesen Zeitraum berücksichtigen.

Moderator Stefan Lange: Verstehe ich Sie gerade richtig, Herr Gerber, dass Sie sagen: Es ist im Grunde genommen sogar günstig für die zu bewertenden Interventionen, dass man einen Zeitpunkt wählt, der, wie wir gerade geschildert haben, offensichtlich belegtermaßen die positiven Effekte die negativen überwiegen lässt? Das wäre sozusagen ein Best-Case-Szenario. Man könnte auch ein Worst-Case-Szenario wählen. Jetzt haben wir einmal ein Best-Case-Szenario, das ist eigentlich ganz in Ordnung. Kann das vielleicht diesen vermeintlichen Widerspruch auflösen?

Dörte Kauschat-Brüning: Die Leitlinien sehen eigentlich eine Behandlungsdauer von 12 Monaten vor. Insofern ist das nicht die Erklärung, um im zweiten Szenario einen verkürzten Horizont zu benutzen, das auf 3 Monate beziehungsweise für den STEMI nur auf die Zeit des Krankenhausaufenthaltes angelegt ist, der in Deutschland nicht genau definiert ist, je nachdem wie lange die Patienten im Krankenhaus verweilen. Das kann mittlerweile relativ kurz sein. Insofern ist dieser zweite Zeithorizont entgegen den Leitlinien sehr kurz.

Moderator Stefan Lange: Das Problem, dass es unscharfe Definitionen gibt, hat man generell, nicht nur hier. Wenn zum Beispiel Zulassungen auf Krankenhausaufenthalte oder so etwas begrenzt wären, hätte man das gleiche Problem. Aber um es noch einmal klarzumachen: Es ist nicht der alleinige Zeithorizont, der gewählt wird, sondern eine Zusatzbetrachtung. Frau Wieseler und Frau Schwalm.

Beate Wieseler: Die Dauer der Betrachtung der Behandlung mit Clopidogrel leitet sich aus der Nutzenbewertung ab, bei der eben für diese Zeiträume die Nutznachweise vorliegen. Ich denke, das begründet die Wahl des Behandlungszeitraumes. Die Betrachtungszeit des Sekundärszenarios liegt trotzdem über 12 Monaten.

Anja Schwalm: Ganz genau, das wollte ich auch sagen. Das primäre Szenario ist einfach nur für den studienbelegten Zeitraum. Er ist auf Basis der Studienlage so definiert, nämlich für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Moderator Stefan Lange: Beim STEMI?

Anja Schwalm: Beim STEMI.

Moderator Stefan Lange: Gut. Ich glaube, unsere Frage ist damit geklärt. Weitere Fragen haben wir versucht, anzudiskutieren und zu beantworten. Kommen wir zum Thema Nutzenbewertung. Frau Schwalm.

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Nutzenbewertung

Anja Schwalm: In einer Stellungnahme wurde die Frage nach dem Umgang mit Studien mit weit auseinanderliegendem Publikationsdatum aufgeworfen und insbesondere darauf hingewiesen, dass sich die Versorgung von Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall im Verlaufe der letzten 20 bis 30 Jahre in Deutschland dramatisch verändert habe. Insofern seien unterschiedlich berichtete Ereignisraten nicht zwangsläufig auf eine verbesserte medikamentöse Therapie zurückzuführen.

Das würde im Umkehrschluss bedeuten, dass auch die den Nutzenbewertungen maßgeblich zugrunde liegenden Studien – hier seien als Beispiele genannt: CAPRIE mit einem Rekrutierungszeitraum von 1992 bis 1995 und CURE von 1998 bis 2000 – auch nicht oder nur eingeschränkt für eine heutige Zulassung oder Nutzenbewertung geeignet wären. Wir bitten hierzu zunächst den vfa um seine Einschätzung.

Dörte Kauschat-Brüning: Ich denke, es geht vor allem um die Altstudien mit ASS, die schon viel länger als die Clopidogrel-Studien zurückliegen.

(Zustimmung von Anja Schwalm)

Insofern lautet der Einwand in unserer Stellungnahme, dass sich natürlich das Behandlungsschema der Patienten vollständig geändert hat und die Ereignisse, die unter ASS damals gezählt worden sind, natürlich heute anders verlaufen würden. Insofern betrifft das nicht die Studien zu Clopidogrel, sondern die Altstudien zu ASS.

Moderator Stefan Lange: Wo ziehen Sie denn die Grenze?

Dörte Kauschat-Brüning: Das wäre zu diskutieren. Das müssen wir uns noch einmal direkt anschauen. Es ist schwer zu sagen, wo man die Grenze zieht; das ist richtig. Aber trotzdem liegen die ASS-Daten natürlich viel weiter zurück als Clopidogrel.

Moderator Stefan Lange: Wie würden Sie das denn für andere Präparate und für die Zulassung sehen? Stellen Sie sich einmal vor: Sie haben eine Zulassung, die auf Daten aus dem Jahr 1980 basiert. Müsste man jetzt die Zulassung zurückziehen?

Dörte Kauschat-Brüning: Gut, die Zulassung hat immer wieder Renewals, die durchgeführt werden.

Moderator Stefan Lange: Bitte?

Dörte Kauschat-Brüning: Es gibt sogenannte Renewals von den Zulassungsdaten. Dabei wird immer wieder entsprechend gefragt: Wie ist der State of the Art? Gibt es entsprechend neue Daten dazu? – Insofern werden auch Altpräparate immer wieder von den Behörden neu bewertet.

Moderator Stefan Lange: Das gilt für ASS in dem Beispiel nicht – zufälligerweise?

Dieter Paar: Na ja, ich bin mir nicht sicher. Ich bin kein Gesundheitsökonom. Ich bin mir nicht sicher, ob Sie die Zulassung mit der Nutzenbewertung im Rahmen der Gesundheitsökonomie vergleichen können.

Ich glaube, die Zulassung hat irgendwann festgelegt, ob ein Arzneimittel in einer Indikation ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Das wird regelmäßig geprüft. Ich glaube, bei der gesundheitsökonomischen Bewertung differenzieren Sie genauer. Wenn ich Ihre Grenzen und die Frage sehe: Wie viel Nutzen sehe ich da? – Sie versuchen, den Nutzen genauer zu quantifizieren und keine Schwarz-Weiß-Entscheidung wie bei der Zulassung zu treffen. Insofern bin ich mir nicht sicher, ob man das so sehen kann.

Sie wissen selbst auch: Zulassungen werden zurückgenommen, wenn es eine neue Technologie gibt, die einen so großen Nutzen hat, dass man unter Umständen sagt: Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann sich auch ändern. Wir haben das bei ...

Moderator Stefan Lange: Entschuldigung, aber mir ist überhaupt noch nicht untergekommen, dass eine Zulassung deshalb zurückgezogen wurde.

(Barbara Sickmüller: Doch, doch!)

Dieter Paar: Wir diskutieren öfter mit den Zulassungsbehörden. Sie sagen: Es gibt neue Technologien. Ihre alte Technologie hat kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis mehr.

Moderator Stefan Lange: Können Sie freundlicherweise ein Beispiel nennen?

Dieter Paar: Nein, jetzt nicht.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Dieter Paar: Aber ich weiß genau, dass ich das öfter diskutiere. Das passiert schon.

Moderator Stefan Lange: Okay, gut.

Aljoscha Neubauer: Ich denke, es gibt zwei Grundprobleme. Das eine ist: Wir diskutieren über Efficacy, die wir im ersten Schritt der Nutzenbewertung meinen. Eigentlich wollen wir die Effectiveness in einem gesundheitsökonomischen Setting analysieren. Das heißt, es geht im Wesentlichen über diese zwei Schritte, wo wir praktisch zwei verschiedene Ansätze haben, also den Efficacy-Ansatz für den Nutznachweis. Eigentlich interessiert uns am Ende

Effectiveness. Insofern haben wir das Problem: Wie bekommen wir die Efficacy-Daten transferiert? Entsprechend muss man eben – das haben Sie, glaube ich, auch in Ihrem Berichtsplan – durch andere Evidenzstufen für die gesundheitsökonomische Bewertung ergänzen. Damit löst sich dann dieser Konflikt teilweise auf. Ich denke, das ist der Kern, den wir hier diskutieren.

Moderator Stefan Lange: So ganz verstanden habe ich das nicht. Aber von der grundsätzlichen Problematik her, wenn man sagt: Ich kann Altstudien nicht mehr für eine vergleichende Nutzenbewertung heranziehen – ob sie sich in einem binären Outcome oder in irgendetwas Quantitativem widerspiegelt –, denn auch bei quantitativen Dingen muss man irgendwann Entscheidungen treffen. Da wird es auch wieder binär.

Ich glaube, das ist eher ein semantisches Problem. Für mich wäre die logische Konsequenz: Wenn ich auf Studien aus dem Jahr 1980 nicht mehr vertrauen kann, kann ich eigentlich auch nicht mehr auf die Entscheidungen vertrauen, die darauf basiert haben.

Nur einen Punkt, den ich auch immer nicht verstehe: Diese Unterscheidung zwischen Efficacy und Effectiveness finde ich persönlich nur begrenzt hilfreich. Aber das nur am Rande. Frau Sickmüller.

Barbara Sickmüller: Die Frage der Bewertung alter Studien ist natürlich ein Kernthema und ein ganz schwieriges Thema. Das ist überhaupt keine Frage. Sicherlich muss man jeweils die Studien auch anschauen und prüfen, ob sie noch Relevanz haben oder nicht. Das ist aber nur der erste Punkt.

Der andere Punkt ist sicher: Welche Daten – da stimme ich Ihnen zu – gibt es zusätzlich, die die in den damaligen Studien gezeigte Efficacy heute noch stützen oder zusätzlich stützen? Da kommen wir natürlich zu Erhebungen, die zum Teil da sind, zu Erfahrungen, die keine klinischen Studien sind, aber weitergehende Daten und Erfahrungen, die zu dem jeweiligen Arzneimittel vorliegen. Das ist dann natürlich sehr viel schwieriger einzubeziehen.

Dass die Arzneimittel regelmäßig verlängert werden, ist insoweit richtig, als eine einmalige, maximal zweimalige Verlängerung stattfindet. Dann findet aber keine Verlängerung mehr statt, sondern eine regelmäßige Bewertung im Rahmen von periodischen Berichten, die alle 3 Jahre vorgelegt werden müssen

(Dieter Paar: Genau das!)

und in denen durchaus vor allem Indikationen zurechtgerückt oder auch widerrufen werden.

Wir haben auf europäischer Ebene insbesondere im Moment zu bestimmten Wirkstoffen, die generisch verwendet werden, eine Vielzahl von Verfahren, die besondere Indikationen anschauen. Zu Magnesium läuft gerade wieder ein neues Verfahren; das ist aber national. Da werden einzelne Indikationen überprüft und nach dem neuesten Stand des Wissens die

vorhandenen Daten noch einmal angeschaut. Das findet statt. Das ist ein Kontinuum: Man hat ganz alte, man hat mittelalte, man hat ganz neue. Auf der anderen Seite wachsen aber die Erfahrungen für die Wirkstoffe. Gerade, was die Nebenwirkungen angeht, weiß man am Anfang nicht so viel. Hinterher, durch die Anwendung in der Praxis, weiß man natürlich schon viel mehr. Manchmal ist die Erfahrung ein wichtiges Gut.

Moderator Stefan Lange: Sowieso; nur die Erfahrung, Frau Sickmüller.

(Heiterkeit)

Es ist nur die Frage, wie man die Erfahrung gewinnt. Das wollen wir möglichst unverzerrt.

Damit haben wir den Punkt auch geklärt. Wir haben jetzt besser verstanden, was Sie meinen. Aber Sie haben selbst angesprochen, dass es ein Problem ist, wo man die Grenze ziehen soll. Frau Sickmüller hat noch einmal ergänzt: Klar, man schaut sich das immer wieder einmal an. – Wir werden uns das genauso anschauen und prüfen: Kann man diese alten Studien überhaupt noch vernünftig heranziehen, aus welchen Gründen auch immer?

Dann, Frau Schwalm, bitte ich Sie, in den nächsten Tagesordnungspunkt „Kostenbestimmung“ einzuleiten.

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Kostenbestimmung

Anja Schwalm: In einigen Stellungnahmen wurde gefordert, dass zusätzlich auch intangible Kosten zu berücksichtigen seien. Unsere Frage ist, wie man diese intangiblen Kosten einbeziehen soll, die eigentlich in der Gesundheitsökonomie als nicht bewertbar gelten. Die Frage richtet sich zunächst an den BPI.

(Barbara Sickmüller blättert in ihren Unterlagen.)

Moderator Stefan Lange: Eine kurze Beratungsauszeit für den BPI. Es freut uns, dass nicht nur wir selbst in unsere Unterlagen schauen müssen.

(Heiterkeit)

Vielleicht können wir das kurz zurückstellen und zu einer anderen Frage kommen.

Anja Schwalm: Wir haben noch eine zweite Frage zur Kostenbestimmung. Unter anderem wurde erläutert, dass auch Kosten von Patienten, die im modellierten Zeitraum versterben, im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt werden müssten, und konkret auf den Umgang mit todesbedingten Kosten verwiesen. Unsere Frage an den vfa ist zunächst, wie Sie diese Kosten definieren und was genau mit „todesbedingten Kosten“ gemeint ist.

Dörte Kauschat-Brüning: Die Kosten „Tod“ sind in Ihrem Berichtsplan nicht erwähnt worden und finden sich in der Kostenbestimmung nicht wieder. Die Kosten für den Tod müssten unserer Meinung nach schon mit eingehen.

Moderator Stefan Lange: Aber welche? Sagen Sie doch bitte, was Sie mit „todesbedingten Kosten“ meinen.

Aljoscha Neubauer: Darf ich erläutern? Ein Beispiel, wie man es sehr gerne macht: Bei einem Tod – zu einem bestimmten Zeitpunkt vorher eventgetrieben –, zum Beispiel Tod durch Myokardinfarkt, muss man annehmen, dass der Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit vorher noch ins Krankenhaus kommt. Egal ob er das Krankenhaus tot oder lebend erreicht, das Krankenhaus rechnet nur die entsprechende DRG ab. Das heißt: Tod ist auch in dem Fall für das System nicht umsonst. Deswegen muss das berücksichtigt werden.

Andreas Gerber: Ich denke, das haben wir völlig berücksichtigt, weil wir Kostendaten heranziehen werden, in denen das durch durchschnittliche Patientinnen und Patienten abgedeckt ist. Wir waren dennoch verwirrt durch diesen gesundheitsökonomisch ungewöhnlichen Terminus „todesbedingte Kosten“. Aber ich denke, wir konnten damit dieses Missverständnis aufklären.

Dörte Kauschat-Brüning: Der Punkt ist, wie Herr Neubauer sagte: Es ist noch nicht direkt definiert worden und nicht ersichtlich aus Ihren Kosten, dass die Kosten für Tod mit eingehen.

Andreas Gerber: Ich denke schon, dass es sehr eindeutig drin ist, weil wir gesagt haben, wir werden Kosten von durchschnittlichen Patientinnen und Patienten einbeziehen. Damit können das Patienten sein, die schnell versterben oder später versterben.

Moderator Stefan Lange: Oder gar nicht versterben.

Andreas Gerber: Oder gar nicht versterben.

Moderator Stefan Lange: Das wollen wir alle hoffen. – Herr Frick.

Markus Frick: Ich möchte noch etwas anfügen, das eigentlich die andere Seite der Medaille ist. Was verbirgt sich bei Ihnen hinter sekundären bzw. Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung nicht interventionsassoziiertes Kosten? Da kommen wir natürlich in die grundsätzliche Situation, dass Therapien, die das Leben verlängern, ein höheres Kostenrisiko für das System in sich bergen, weil die Patienten länger leben, nicht daran sterben, irgendwann an etwas anderem sterben und dann wieder Kosten verursachen. Ich wollte nur noch einmal grundsätzlich problematisieren, dass Sie damit natürlich einen sehr konservativen Ansatz hinsichtlich der Benachteiligung eigentlich lebensverlängernder Therapien in Ihrer Methodik einpreisen.

(Mehrere Wortmeldungen von Mitarbeitern des IQWiG)

– Aber ich sehe, Sie sind bestens vorbereitet. Sie wissen gar nicht, wer alles antworten will.

(Teilweise Heiterkeit)

Andreas Gerber: Nein, ich denke, Seite 10 und 11 unseres Arbeitspapiers „Kostenbestimmung“ werden Sie auch gelesen haben. Dazu brauche ich nur noch einen Satz zu zitieren:

„Im Basisfall sollten nur die interventionsassoziierten zukünftigen Kosten berücksichtigt werden.“

Damit ist das beantwortet.

(Markus Frick: Das hatte ich auch gesagt: Sensitivitätsanalyse oder Sekundäranalyse!)

– Damit ist das eigentlich beantwortet.

(Markus Frick: Aber warum machen Sie die dann?)

Markos Dintsios: Ganz kurz nur: Wir machen das, weil wir, wenn wir der rein ökonomischen Theorie folgen würden, sie auch gerne als Ergebnis mitpräsentieren, sie aber nicht im Basisszenario enthalten ist. Somit legen wir das Augenmerk des Entscheidungsträgers natürlich auf unser Basisszenario. Aber es gibt in der ökonomischen Theorie durchaus widerstreitende Auffassungen, was diesen Punkt angeht: die nicht interventionsassoziierten Kosten bei Verlängerung der Lebenszeit. Deswegen tun wir uns und auch der gesundheitsökonomischen Szene einen Gefallen, wenn wir versuchen, sie im Rahmen eines sensitivitätsanalytischen Ansatzes abzubilden.

Moderator Stefan Lange: Frau Sickmüller.

Barbara Sickmüller: In Ergänzung dessen, was eben schon diskutiert wurde, ging es uns vor allem darum, dass hier auch zum Beispiel Produktivitätsverluste, zum Beispiel durch Arbeitsunfähigkeitstage oder dauerhafte Arbeitsunfähigkeit bis hin zum Tod – das wurde eben schon diskutiert – miteinbezogen werden müssten. Es wurde auch schon breit im Kuratorium diskutiert: Wie weitgehend sollen die Kosten miteinbezogen werden? Da das Erstattungssystem zunehmend aus Steuermitteln finanziert wird, ist es sicher legitim, hier auch solche Produktivitätsverluste durch Arbeitsunfähigkeitstage oder Ähnliches einzubeziehen. Das war der Hintergrund.

Andreas Gerber: Aber wir hatten zunächst einmal nach intangiblen Kosten gefragt. Das wären ...

(Michael Schlander: Das scheint ein terminologisches Missverständnis zu sein! – Zuruf: Es geht um die indirekten!)

– Aber im Text wurden direkt neben den indirekten die intangiblen Kosten angegeben. Deswegen bitten wir erst einmal um Aufklärung. Wir können uns dann noch ...

(Barbara Sickmüller: Es ging uns um die indirekten!)

Moderator Stefan Lange: Um die indirekten Kosten. Dann war das ein terminologisches Missverständnis, wie Herr Schlander gerade gesagt hat. Wobei, wenn ich das richtig sehe, das nicht ausgeschlossen ist, oder?

Michael Schlander: Nein, das ist nicht ausgeschlossen.

Barbara Sickmüller: Überhaupt nicht.

Moderator Stefan Lange: Die gesellschaftliche Perspektive: Das ist eher eine Frage der Perspektive.

(Zuruf: Ja, richtig!)

– Gut.

Bitte, Herr Frick.

Markus Frick: Noch dazu, auch wenn die Frage nicht an uns ging, weil die Anmerkung nicht von uns kam: Die intangiblen Kosten – das hatten Sie richtig gesagt – sind nicht monetarisierbar bzw. direkt erfassbar, aber sie sind nichtsdestotrotz bewertbar. Sie können das zum Beispiel unter den Nutzenaspekten fassen, oder Sie können es natürlich über Befragungstechniken usw. monetarisieren und durchaus einbeziehen. Es ist also nicht, wie eben referiert wurde, grundsätzlich unmöglich, das zu tun. Es gibt durchaus konkurrierende Ansätze, das zu tun.

Moderator Stefan Lange: Herr Dintsios.

Markos Dintsios: Ganz kurz: Auf der Nutzenseite sind sie natürlich aufgreifbar. Sogar im Rahmen von Lebensqualitätsendpunkten kann man damit durchaus operieren. Nur so, wie die entsprechende Stellungnahme bei uns eingegangen ist, ist definitiv der Eindruck entstanden, wir würden sie auf der Kostenseite ignorieren.

(Markus Frick: Okay!)

Daher ergibt sich diese sogenannte *Contradictio in adjecto* – auf gut Griechisch: *Oxymoron* –:

(Teilweise Heiterkeit)

Man kann etwas, was intangibel ist, eben nicht bestimmen, weil es genau deswegen intangibel geblieben ist.

(Markus Frick: Jetzt weiß ich, dass mein Griechisch besser ist als mein Latein, vielen Dank! – Heiterkeit)

– Ich bin ja Grieche.

Moderator Stefan Lange: Gut, dann haben wir also auch die Frage zu den Fremdsprachenkenntnissen geklärt. Danke schön.

Kommen wir zu TOP 4 „Ergebnisdarstellung“.

(Monika Scheuringer: Entschuldigung!)

– Ich habe Sie nicht gesehen, Entschuldigung.

Monika Scheuringer: Es geht noch einmal um TOP 3 „Kostenbestimmung“. Da wir den Punkt „Budget Impact Analysis“ nicht extra haben, möchte ich ihn nur erwähnen oder nachfragen. Wir haben es in unserer Stellungnahme. Werden da nur die Therapiekosten – sprich: die Kosten des Arzneimittels – berücksichtigt oder auch Kosten der Krankenhausbehandlung? Nur so ...

Moderator Stefan Lange: Rein interessehalber?

Monika Scheuringer: Wir können es auch später diskutieren, aber ich möchte es hier eingebracht wissen. Denn mir ist nicht ganz klar, wie es momentan beschrieben ist.

Moderator Stefan Lange: Dann machen wir es doch so: Es war auch der Vorschlag von Herrn Neubauer, dass wir das nicht vermischen. Das finde ich völlig vernünftig. Besprechen wir das unter „Verschiedenes“. Dann überlegen wir uns noch, ob wir darauf antworten. Ich vermute: ja.

(Heiterkeit)

Okay. Das merken wir uns vor. – Kommen wir nun zu TOP 4 „Ergebnisdarstellung“.

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Ergebnisdarstellung

Anja Schwalm: In einer Stellungnahme wurde empfohlen, dass die Darstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Ausgaben-Einfluss-Analyse in Anlehnung an die Guidelines der International Conference on Harmonisation erfolgen sollte. Unsere Frage ist: Auf welche konkreten Vorgaben im Bezug auf die Darstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen dieser Guideline beziehen sich die Stellungnehmenden? Die Frage richtet sich an Astra Zeneca.

Claus Runge: Da muss ich leider passen, weil die Kollegin, die das beantworten könnte, heute krankheitsbedingt nicht teilnehmen kann. Ich kann es gerne nachreichen.

Anja Schwalm: Okay.

Moderator Stefan Lange: Vielleicht fällt jemand anderem etwas ein? Meines Wissens gibt es in der ICH keine Hinweise zur Darstellung der Ergebnisse.

(Zustimmung von Andreas Gerber und Barbara Sickmüller)

– Okay. Danke schön.

(Zuruf: Darstellung wovon genau?)

– Darstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Budget-Impact-Analyse.

Andreas Gerber: So sehen wir das auch, aber Sie baten hier um neue Erkenntnisse.

Claus Runge: Es tut mir leid; das kann ich jetzt nicht klären.

Moderator Stefan Lange: Das ist doch okay. Dann sind wir uns einig. Das ist auch ganz schnell gegangen. Dann haben wir viel Zeit für den TOP 6 „Verschiedenes“. Nun aber zu TOP 5 „Modellierung“.

4.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Modellierung

Anja Schwalm: Hier wurde Bezug genommen auf das Einflussdiagramm und darauf hingewiesen, dass auch weitere Therapien wie zum Beispiel Revaskularisation einen entscheidenden Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben können und im Modell entsprechend berücksichtigt werden sollten. Unsere Frage lautet, inwieweit Daten aus randomisiert kontrollierten Studien vorliegen, die belegen, dass die Effekte dieser weiteren Therapien sich zwischen der Monotherapie oder zwischen der Therapie mit Clopidogrel als Mono- oder Kombinationstherapie im Vergleich zur Therapie mit ASS signifikant unterscheiden. Sanofi-Aventis.

Dieter Paar: Ich muss gestehen: Ich bin nicht so mitgekommen. Können Sie das noch einmal wiederholen?

Anja Schwalm: Also es geht darum, dass darauf hingewiesen wurde, dass man weitere Therapien wie zum Beispiel Revaskularisation berücksichtigen sollte,

(Dieter Paar: Genau!)

da die auch einen entscheidenden Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben

(Dieter Paar: Richtig!)

und eben in diesem Modell mitberücksichtigt werden können.

Dieter Paar: Ich will einfach ein medizinisches Beispiel nehmen: Wenn Sie einen Patienten mit einer PAVK im Laufe seiner PAVK revaskularisieren – das führt wieder zu dem Punkt, den wir eben schon einmal angesprochen hatten, als Herr Lange sagte, das müssten wir später besprechen, aber hier passt es auch wieder –, ist wegen dieses Stents zum Beispiel oder wegen der Gefäßprothese durchaus eine andere Thrombozytenaggregationshemmung für einen gewissen Zeitraum medizinisch indiziert. Dann fällt es uns schwer zu verstehen, wie Sie beim Modellieren damit umgehen. Die Frage ist, wie man mit solchen Patienten umgeht, weil dieses ursprüngliche Modell einfach gar nicht mehr passt. Das ist der Grund.

Andreas Gerber: Können wir die Frage vielleicht noch einmal vorlesen? Ich glaube, Sie haben jetzt zwar unsere Stellungnahme kommentiert, aber die Frage noch nicht beantwortet.

Anja Schwalm: Also die Frage ist, inwieweit Daten aus RCTs vorliegen, die belegen, dass diese Effekte zwischen den betrachteten Therapien signifikant unterschiedlich sind.

Dieter Paar: Ich kann keine RCTs zitieren, weil ich auch nicht für diese Kosten-Nutzen-Bewertung im Moment zuständig bin. Nur von der medizinischen Logik her ist es für mich eine Frage. Ich müsste jetzt RCTs suchen.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, wir reden gerade ein bisschen aneinander vorbei. Vielleicht hat Ihr Beitrag zu einer Klärung insofern beigetragen, als das, was wir dabei im Kopf hatten, möglicherweise gar nicht der Hintergrund der Stellungnahme ist.

Der Hintergrund unserer Frage ist eigentlich: Gibt es Anhaltspunkte dafür, dass eine Wechselwirkung existiert zwischen Clopidogrel im Vergleich zu ASS und den gegebenenfalls zusätzlichen Interventionen wie Revaskularisierungen? Da hätten wir gerne ...

Markus Frick: Nein.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Dieter Paar: So haben wir es sicher nicht gemeint.

Moderator Stefan Lange: Also Sie meinen jetzt: Wie modelliert ihr, was so im Verlauf alles mit diesen Patienten passiert?

Dieter Paar: Genau. Das war die ...

Moderator Stefan Lange: Da nehme ich Folgendes vorweg: Das ist ein grundlegendes gesundheitsökonomisches Problem. Das hat nichts mit Effizienzgrenzenanalyse zu tun. Das muss ich immer mitmodellieren. Wie wir grundsätzlich Modelle aufbauen, können wir in den

Erörterungen schlecht klären. Denn das gilt nicht nur für die Revaskularisierung. Was passiert denn, wenn zum Beispiel jemand wegzieht? Das wäre auch eine Frage. Oder wenn jemand zufälligerweise noch Fußpilz hat, was passiert denn dann? Wie modelliert man das? Ich kann das beliebig weit fassen. Das ist doch ein grundlegendes gesundheitsökonomisches Problem. Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Das führt im Prinzip noch einmal zurück zu der Diskussion in der Nutzenbewertung. Das Problem habe ich, weil ich eine bestimmte Subgruppe in meiner RCT untersucht habe und in diesem Rahmen diese Unschärfe durch verschiedene Therapien nicht erfasst wird, weil ich eine spezifische Population analysiert habe, die nicht deckungsgleich mit der eigentlichen Bevölkerung ist. Dies ...

Moderator Stefan Lange: Das verstehe ich nicht. Wir schauen uns doch immer Indikationen an. Das machen wir generell. Es gibt Menschen, die haben Depressionen. Dann schauen wir uns Menschen mit Depressionen an. Die würden wir jetzt nicht als „Subgruppe“ bezeichnen. Es gibt Menschen, die haben eine koronare Herzerkrankung. Dann schauen wir uns die Population „koronare Herzerkrankungen“ an. Dann gibt es Menschen, die haben eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Dann schauen wir uns Menschen damit an. Aber das ist doch keine Subgruppe. Das ist doch eine Indikation.

Aljoscha Neubauer: Ich denke, es ist ein Nomenklaturproblem. Es geht um die externe Validität. Die externe Validität einer RCT ist nur begrenzt gegeben für die zu untersuchende Population. Entsprechend ist der Ansatz, in einem zweistufigen Ansatz diese fehlende Evidenz anschließend, zum Beispiel aus Registerdaten, wo die externe Validität hoch und dafür die interne in der Regel niedriger ist, entsprechend aufzufüllen. Da kommen dann eben solche Probleme. Die sind eher erfasst in Registerdaten, weil das die Realität der Versorgung widerspiegelt. Da kommen dann solche Effekte zum Tragen.

Moderator Stefan Lange: Sie haben gerade die Behauptung aufgestellt, dass Registerdaten irgendetwas mit Realität zu tun haben.

(Heiterkeit von Aljoscha Neubauer)

Der Zusammenhang zwischen interner und externer Validität ist, glaube ich, auch ... Man kann sich immer mal fragen: Was nützt mir eine externe Validität, wenn ich keine interne habe? Herr Frick.

Markus Frick: Auch noch einmal dazu, aber jetzt nichts Grundsätzliches zur Modellierung, sondern zu den Konsequenzen, die das für diesen Bewertungsansatz hätte: Ich glaube, wir sind uns einig, dass Modelle hier einen reduktionistischen Ansatz verfolgen. Das heißt, man versucht, möglichst viele irrelevante Dinge wegzuerwerfen, ohne die relevanten zu verlieren.

Deshalb gibt es einen Unterschied zwischen Ihrem Beispiel Fußpilz vermutlich in dieser Indikation und interventionellen Behandlungen der PAVK, weil der Zusammenhang viel deutlicher herleitbar ist zwischen der interventionellen Behandlung der PAVK, weshalb das eigentlich meiner Meinung nach eine medizinische Diskussion ist. Hier geht es nicht um irgendwelche Basics der Modellierung, sondern es geht medizinisch darum zu sagen, welche Pfade in diesem Modell eigentlich relevant sind und welche nicht. Die Frage lässt sich notwendigerweise nur klinisch beantworten.

Moderator Stefan Lange: Aber die kann doch nur dann relevant sein, wenn es eine Wechselwirkung gibt,

(Markus Frick: Nein, nein!)

denn sonst trifft das doch auf die zu vergleichenden Gruppen in gleicher Weise zu. Deswegen habe ich als Extrembeispiel den Fußpilz gewählt, weil ich dachte: Das ist wahrscheinlich zufällig auf beide Gruppen gleich verteilt. Das heißt, das rechnet sich heraus.

Markus Frick: Versuch einer direkten Antwort darauf: Das kommt ein bisschen darauf an, wie Sie den Begriff der Wechselwirkung verstehen. Wenn ich ihn eng definiere, ist es keine Wechselwirkung, sondern ein Wechsel des Pfades. Und damit habe ich andere Übergangswahrscheinlichkeiten. Wenn Sie den weiten Begriff der Wechselwirkung nehmen, dann wechselwirkt das natürlich alles irgendwie.

Aber ich glaube, für die Modellierungsbeschreibung ist es sinnvoll, die engere Begriffsauslegung zu nehmen. Dann habe ich keine Wechselwirkung dieser Intervention mit einer anderen, sondern einen Pfadwechsel und daraus folgend eventuell andere Übergangswahrscheinlichkeiten.

Markos Dintsios: Wir sind zur Nutzenbewertung angehalten. Wenn es eine Wechselwirkung gäbe und diese Subgruppe im Rahmen der vorgeschalteten Nutzenbewertung relevant gewesen wäre, hätten wir im Rahmen dieser Nutzenbewertung diese Subgruppe eventuell explizit noch einmal untersucht.

Die Frage ist so gestellt, weil diese Behauptung von Einreichern aufgestellt wird: Gibt es denn nach Ihrem Kenntnisstand RCTs, die darauf hinweisen, dass es sich hierbei wirklich um eine relevante Subgruppe handelt? Erst dann modelliere ich das. Ich mache nicht eine Art Pattern oder Puzzlespiel und fange an, mit allen möglichen Eventualitäten ein Modell zu strukturieren, um es dann wieder im Rahmen eines iterativen Verfahrens zu simplifizieren. Das ist nicht die Vorgehensweise beim Modellieren. Sie würden das sozusagen kippen, bevor richtig modelliert wird. Wenn ich Ihnen folgen würde, würde ich die klassischen Modellansätze kippen und das Pferd von hinten aufzäumen. Das ist nicht Sinn der Sache beim Modellieren.

Markus Frick: Ich glaube, das ist ein Missverständnis gewesen. Ich glaube – das meinte ich mit „medizinischer Frage“ –, dass letztlich die Pfadwahl – das, was relevant ist, von dem Irrelevanten zu scheiden – eine Frage der klinischen Relevanz ist.

Sie fragen jetzt nach randomisierten Studien. Es geht hier sogar um die Situation, die eigentlich noch weiter aggregierte Evidenz darstellt, nämlich die Zulassung. Sie haben in einer Stentindikation natürlich eine andere Zulassung für die Substanzen und teilweise auch klare Angaben in evidenzbasierten Leitlinien. Da ändert sich einfach die Einsatzindikation. Das ist, glaube ich, schon die Antwort – vermutlich –, die Sie erwartet haben, dass Sie andere Begleittherapien durch diesen Pfadwechsel determinieren.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, Sie haben vorhin etwas von veränderten Übergangswahrscheinlichkeiten gesagt.

(Zustimmung von Markus Frick)

Das ist für mich klassisch Wechselwirkung. Das bedeutet doch, dass, wenn ich in einem Arm einen Patienten im Verlauf der Zeit einer Revaskularisation unterziehen muss, er dann mit anderen Komplikationen und gegebenenfalls Folgekomplikation zu rechnen hat, als wenn er im ASS-Arm wäre. Dafür brauche ich doch wiederum möglichst unverzerrte Evidenz und kann nicht einfach sagen: Wo bekommen wir das denn her? Das habe ich doch jetzt mal gesehen. – Oder sollen wir das aus den Registern ziehen? Oder wie ist die Vorstellung?

Markus Frick: Ich glaube, wir reden aneinander vorbei. Deshalb versuche ich es noch einmal. Denn ich glaube, wir können es auflösen.

Moderator Stefan Lange: Okay.

Markus Frick: Ich nehme ein Beispiel. Wenn ein Patient mit einer PAVK unter einer Behandlung mit irgendetwas bei einer Gefäßintervention einen Stent eingebaut bekommt, ändert sich alleine durch diesen Stent die Zulassungssituation.

Ich mache sogar noch weiter, Stichwort: evidenzbasierte Leitlinie. Er determiniert, wenn man nicht einen ärztlichen Kunstfehler eingehen will, den Einsatz eines Arzneimittels, der ansonsten eventuell gar nicht stattgefunden hätte oder nicht indiziert gewesen wäre. Das kann man jetzt Interaktion nennen; aber ich glaube, das ist ein semantischer ...

Moderator Stefan Lange: Unterscheidet sich das denn zwischen den Komparatoren?

(Markus Frick: Ja, klar!)

Das ist doch die entscheidende Frage. Wenn es sich gar nicht unterscheidet ...

Sie sagten, dass ich zum Beispiel den Arm mit Clopidogrel habe und dass die Stentimplantation eine Arzneimitteltherapie impliziert, die gegebenenfalls zu einer Kontraindikation oder zu einer Wechselwirkung – ich kann das nicht anders ausdrücken – mit Clopidogrel führt. Das verstehe ich sofort; aber diese Form nenne ich Wechselwirkung.

Markus Frick: Schauen Sie sich die Zulassung für Stents an und die dort festgelegten Begleittherapien mit Thrombozytenfunktionshemmern. Da ist ein Evidenzunterschied, geronnen zur unterschiedlichen Zulassung.

Moderator Stefan Lange: Gut, das war zunächst einmal die Frage.

Markus Frick: Nur mal ein Beispiel, um diese Missverständnisse ausräumen.

Moderator Stefan Lange: Die Zulassungsentscheidung wird vermutlich in diesem Fall wohl auch wieder auf adäquater Evidenz beruhen. Davon gehen wir mal aus. Dann wäre das im Grunde genommen gegeben. Vielen Dank erst einmal für den Hinweis. Das machen wir gern. Gut, dann haben wir diesen Punkt auch dank Ihres Hinweises klären können.

Dann kommen wir zu TOP 6 „Verschiedenes“.

4.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes

Moderator Stefan Lange: Jetzt haben wir etwa eine Stunde Zeit, all das zu besprechen, was Ihnen noch auf dem Herzen liegt. Vielleicht fangen wir mit Frau Scheuringer an. Sie hat immer wieder versucht, die Budget-Impact-Analyse einzubringen, und wurde immer wieder zurückgepfiffen.

Monika Scheuringer: Das ist vorgesehen und richtig. Wir haben den Zeithorizont geklärt.

Mir ist Folgendes noch wichtig: Mir ist etwas nicht klar aufgrund des Berichtsplanes. Direkte Kosten werden berücksichtigt, die für die GKV wichtig oder relevant sind. Ist damit auch gemeint, dass Behandlung im Krankenhaus ebenfalls berücksichtigt ist? Das ist aus meiner Sicht nicht ganz klar. Irgendwie liest es sich so, als würden nur die Arzneimittelkosten berücksichtigt werden.

Andreas Gerber: Nein. Ich denke, das ist ganz klar, auch aus dem Methodenpapier. Das sind immer alle GKV-relevanten Kosten; das werden wir auch in unserer Ausgaben-Einfluss-Analyse berücksichtigen.

Monika Scheuringer: Gut.

Aljoscha Neubauer: Ich möchte noch einmal zum Zeithorizont zurück. Sie sagten: 1 bis 2 Jahre. International üblich sind eher 3 bis 5 Jahre, je nach Land.

Markos Dintsios: Der Grund ist ganz einfach: 5 Jahre würden der deutschen Legislaturperiode von 4 Jahren nicht mehr entsprechen. Da ist auch die Wahrscheinlichkeit, richtig vorauszusehen, wie sich das Gesundheitssystem gestaltet, ein bisschen schwierig.

(Heiterkeit von Dieter Paar)

Normalerweise liegt bei den Haushalten, die Budgetverantwortung tragen, die Planung bei 1 Jahr. Ich nenne aus dem Neudeutschen nur Zero-Base-Budgeting als Begriff. 2 Jahre: gerne; 3 Jahre könnte man sich überlegen. Sie können natürlich kontern und sagen: Auf 6 Jahre werden die Vorstände in den Kassen mit Friedenswahlen gewählt.

(Heiterkeit)

Ich kann darauf sagen: Sie haben geringen Einfluss auf die Gesetzgebung, ob wir es wollen oder nicht. Deswegen finden wir einen Zeitrahmen von 2 Jahren durchaus angemessen, können aber auch etwas anderes in Erwägung ziehen. Das werden wir dann diskutieren. Danke für diesen Hinweis.

Markus Frick: Wenn Sie diesen Ansatz wählen, sollte man sinnvollerweise 4 Jahre beginnend in der Mitte der Legislaturperiode machen, dann haben Sie die geringste Änderung.

(Heiterkeit)

Aljoscha Neubauer: Mit 3 Jahren ist man eher am internationalen Standard, und es ermöglicht auch eine bessere Differenzierung der Effekte.

Ich komme damit zu dem nächsten Punkt, den ich noch nicht völlig klar dargestellt sehe. In der Ausgaben-Einfluss-Analyse wird in der Regel auch eine Marktanteilsentwicklung modelliert, die in der Regel auf Annahmen beruht. Das sehe ich in diesem Fall, in dem wir das Ganze für eine Technologie machen, die schon im Markt ist, als sehr problematisch an – insbesondere in einem Markt, der sich sehr schnell verändert, auf dem sich sowohl die Marktanteilsverschiebung als auch die Preise schnell verändern. Insofern sehe ich große Probleme, bei diesem konkreten Beispiel auch nur diese 1 bis 2 Jahre vorauszumodellieren.

Markos Dintsios: Sie geben selbst die Antwort, warum ich nicht auf 5 Jahre gehen wollen würde: weil der Markt anscheinend in diesem Indikationsgebiet so volatil ist. Deswegen ist dem Entscheidungsträger eigentlich eher recht getan, wenn wir diese Zeitabschnitte etwas kürzer halten. Dann können wir zumindest aus den Verordnungszahlen der Vorperiode gewisse Schlussfolgerungen ziehen.

Das andere ist: Wir können durchaus auch das Verordnungsvolumen ein bisschen in die Zeit projizieren. Sie nehmen nur auf den Marktanteil Bezug, aber Sie dürfen den anderen Faktor nicht vergessen, nämlich die Preisänderungen. Sie können eine Budget-Impact-Analyse oder,

auf Deutsch, eine Ausgaben-Einfluss-Analyse auch machen, indem Sie nicht nur die Verordnungsanteile variieren und das Szenario ändern, sondern sich auch anschauen, wie sich das Ganze sogar unter dem Bestand der Verordnung gestalten würde, der jetzt gilt, mit anderen Preisen. Das gehört natürlich auch zur Ausgaben-Einfluss-Analyse. Deswegen würde ich nicht so reduktionistisch argumentieren wie Sie, Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Darauf darf ich direkt antworten. Den Preispunkt habe ich sehr wohl mitgenannt; das ist natürlich ein wichtiger Punkt. Trotzdem möchte ich feststellen, dass es in diesem Fall ein Sonderfall ist, der nicht für Produkte zur Markteinführung gilt, wo ich durchaus für längere Zeitpunkte modellieren kann und wo entsprechend eher 3 Jahre für ein Produkt angemessen sind, das erst langsam eine Marktdurchdringung erreicht, als in diesem Fall, wo ein Produkt und Generika auf dem Markt sind. Insofern ist das eine deutlich andere Situation. Daher gilt dieser Fall nicht als klassisches Beispiel oder Muster für andere Verfahren. Es ist wichtig, dass wir uns darüber klar sind.

Moderator Stefan Lange: Gut, die Frage, welche Kosten eingehen ist geklärt. Die nächste Frage nach der Dauer des Zeithorizontes auch dieser Analyse ist ebenfalls ausdiskutiert. Was möchten Sie noch gerne ansprechen?

Dörte Kauschat-Brüning: Wir hätten gerne etwas zur Frage der anderen Komparatoren, die, außer ASS, bisher noch nicht erwähnt worden sind, gewusst. In Ihrem Methodenpapier schreiben Sie, dass in der Kosten-Nutzen-Bewertung alle versorgungsrelevanten Interventionen hinzugezogen werden sollen. Wir haben die Frage: Wie gehen Sie mit den anderen Komparatoren wie Prasugrel oder Dipyridamol und Ticlopidin um, die hier derzeit nicht vorkommen?

Andreas Gerber: Vielen Dank für den Hinweis. Wir haben auch Hinweise bekommen, wie zum Beispiel auf Sulfinpyrazon oder Cilostazol. Dabei haben wir uns dann gefragt: Da gibt es gar keine Zulassung, beziehungsweise das ist für ein anderes Gebiet. Aber Sie haben jetzt die genannt, die sogar diskutierenswert sind. Wir werden sie, soweit sie von der Indikation abgedeckt sind, hier berücksichtigen. Das haben wir auch in unserem Team schon diskutiert. Es gibt Fachinformationen, die wir natürlich noch einmal intensiv studiert haben. Sie fließen dann ein. Diese Stellungnahmen haben wir intensiv gewürdigt.

Dieter Paar: Mehrmals ist jetzt das Wort „Indikation“ gefallen. Aber dann müssten Sie sich doch eigentlich direkt von Aspirin bei der PAVK verabschieden, weil Aspirin nicht zugelassen ist. Sie haben jetzt mehrmals gesagt, wie wichtig das für Sie ist. Wie gehen Sie denn dann damit um?

Andreas Gerber: Ich denke hierbei wiederum: Das ist uns auftragsbezogen so gegeben worden.

(Heiterkeit von Aljoscha Neubauer – Dieter Paar: Okay!)

Damit ist das für uns im Auftrag geklärt.

Dieter Paar: Also spielt die Indikation, wenn der Auftraggeber das beauftragt, doch keine Rolle mehr, oder?

Andreas Gerber: Wieso? Der hat sie uns für diese beiden Indikationen vorgegeben. Der Auftrag ist klar formuliert: für ASS und Clopidogrel bei der Sekundärprophylaxe der PAVK und beim akuten Koronarsyndrom. Der Auftraggeber hat ihn ganz klar formuliert auf der Basis von Nutzenbewertungen, die er auch zuvor beauftragt hat.

Moderator Stefan Lange: Ich möchte grundsätzlich zwei Aspekte ansprechen. Zum ersten Aspekt – das hatte ich vergessen, vorhin zu erwähnen –: Für alles, was wir heute nicht auf unserer Tagesordnung stehen haben, gilt: Keine Sorge, das wird natürlich trotzdem berücksichtigt, typischerweise im Rahmen – das sprach Herr Gerber eben an – der Würdigung der Stellungnahmen. Das betraf den Punkt der zusätzlichen Komparatoren.

Ein zweiter grundsätzlicher Aspekt ist, dass wir hier nicht in der Lage sind, über den Auftrag zu diskutieren. Es ist nun einmal das Verhältnis zwischen dem Gemeinsamen Bundesausschuss und dem IQWiG, dass wir den Auftrag möglichst so weit bearbeiten, wie es uns möglich erscheint.

Markus Frick: Ich habe eine Frage, die auch noch einmal darauf aufsetzt. Sie haben sich mit dem Effizienzgrenzenkonzept eine Methodik gegeben, die notwendigerweise voraussetzt, dass alle relevanten Komparatoren da sind.

(Barbara Sickmüller: Richtig!)

Das ist Ihre Setzung. Jetzt sagen Sie mir aber: Ich darf aber gar nicht das machen, wozu mich der Auftrag des G-BA nicht ermächtigt. – Dann haben Sie aber ein Problem. Dann müssen Sie entweder eine methodische Anpassung vornehmen, oder Sie müssen diese Ermächtigung anders leben.

Andreas Gerber: So haben wir das nicht gesagt. Wir haben gesagt: Wir haben Ihre Stellungnahmen zur Kenntnis genommen und im Rahmen der Fachinformationen geprüft, inwiefern wir weitere, von Ihnen vorgeschlagene Komparatoren einbeziehen können. Das werden wir auch tun, wenn wir zu einer Entscheidung kommen, die dem entspricht, was Sie hier vorgeschlagen haben. Ich habe nur zwei Komparatoren genannt, bei denen wir auf jeden Fall nicht Ihre Position teilen können. Das sind Cilostazol und Sulfinpyrazon.

(Heiterkeit von Aljoscha Neubauer)

– Sie lachen, aber das wurde von Stellungnehmenden genannt.

Ich habe zu ASS eben gesagt: Das ist auftragsbezogen. Insofern können wir dieses „auftragsbezogen“ nicht herausnehmen und sind konsistent mit unserer Methode.

Barbara Sickmüller: Aber Sie können das natürlich auftragsbezogen bewerten und sagen: Für ASS besteht die Zulassung nicht.

Moderator Stefan Lange: Ich glaube, darauf werden wir in der Würdigung der Stellungnahme noch einmal eingehen. Das ist sicher ein ganz extremer Sonderfall. Bei ASS sind wir uns, glaube ich, alle einig. Was die Substanz Acetylsalicylsäure generell angeht, würde ich mich natürlich auch fragen: Warum ist denn damals CAPRIE gegen ASS gemacht worden, wenn das gar nicht zugelassen ist? Das könnte man jetzt auch diskutieren.

Dieter Paar: Ich hätte den Punkt mit der Zulassung nicht gemacht, wenn Sie ihn nicht selbst auch mehrmals bei anderen Präparaten gemacht hätten. Das war der Grund. Ich glaube, wir haben das jetzt ausdiskutiert. Ich habe das verstanden.

Vielleicht darf ich aber noch eine zweite, medizinische Frage stellen. Ich gebe Herrn Lange recht: ASS ist ein etablierter Standard ohne Zulassung. Das haben wir ausdiskutiert. Jetzt ist aber ...

Moderator Stefan Lange: Moment, das habe ich aber gar nicht gesagt. Sie sagen, Sie gäben mir recht.

(Heiterkeit)

Dieter Paar: „Warum haben wir CAPRIE gemacht?“, haben Sie gefragt.

Moderator Stefan Lange: Genau. Dann können Sie mir nicht recht geben. Ich habe eine Frage gestellt.

(Heiterkeit)

Dieter Paar: Sie haben in der Frage impliziert, dass wir CAPRIE nicht gemacht hätten, wenn nicht ASS einen Stellenwert in dieser Indikation hätte.

Moderator Stefan Lange: Darüber muss ich nachdenken.

(Heiterkeit)

Dieter Paar: Ich habe aber eine zweite Frage zur Unsicherheit, die der Nutzen von ASS bei dieser Patientengruppe, die Sie jetzt in der Kosten-Nutzen-Bewertung haben, hat. Das ist für mich ein medizinisches Problem und hat nichts mit der Zulassung zu tun. Aber alle Datenlagen der letzten Jahre zeigen, dass der Nutzen bei diesen Patienten extrem heterogen ist. Sie haben Patienten, die sehr aspirinsensitiv sind. Dann gibt es welche, die resistent sind. Ich mag das gar nicht, aber das steht in der Literatur. Da würde ich von medizinischer Seite

annehmen, dass Ihr Punkt auf dieser Geraden, die Sie haben, doch eine sehr große Streuung hat und dass es Patienten gibt, bei denen möglicherweise gar kein Aspirinnutzen besteht und die sogar unter Umständen unter der Linie liegen. Ich habe folgende Verständnisfrage: Wie gehen Sie damit um?

Moderator Stefan Lange: Dazu kann ich direkt etwas sagen, denn wir haben dieses Problem überall in der Medizin. Es gibt Menschen, die auf Therapien ansprechen, und andere, die nicht ansprechen. Das gilt sowohl für die, die man sich anschaut bzw. prüfen will, als auch für die Vergleichsinterventionen. Insofern wüsste ich nicht, warum hier eine besondere Situation sein soll. Wenn man zum Beispiel zwei Antidepressiva miteinander vergleicht – klassische Situation –, gibt es Responder und Non-Responder. Wenn man irgendetwas anderes nimmt, gibt es immer welche, bei denen man Ereignisse verhindern kann, während das bei manchen Patienten eben nicht funktioniert. Das ist ein generelles Problem des Einsatzes von Medikamenten, von medizinischen Interventionen generell und von Bewertungen, weil wir immer nur Populationen betrachten können.

Dieter Paar: Das verstehe ich, sonst hätte ich das nicht gefragt. Deswegen sind wir völlig beieinander, dass das immer so ist. Ich habe nur gefragt: Wie gehe ich bei der Effizienzgrenze damit um?

Moderator Stefan Lange: Wie geht man in der normalen gesundheitsökonomischen Analyse damit um? Die Effizienzgrenze ist keine völlig neue Berechnungsmethode oder sonst etwas, sondern einfach eine Erweiterung um mehrere Komparatoren und eine entsprechende Darstellung. Das klassische Verfahren – nicht, dass ich irgendwelche falschen Ausdrücke verwende –, dass man Quotienten aus dem Nutzen-Zuwachs und den Kosten-Zuwächsen bildet, findet auch bei der Effizienzgrenzenanalyse Anwendung. Das hat man bei der ganz normalen gesundheitsökonomischen Evaluation genauso. Ich wollte nur sagen: Diese Frage, die Sie aufwerfen, ist nichts Besonderes. – Herr Neubauer.

Aljoscha Neubauer: Eine Möglichkeit ist, verschiedene Intervalle für Effektivität oder Effektschätzer anzugeben. Das ist in dem Fall schwierig, weil ich im ersten Schritt die Nutzenbewertung mit einem anderen Ziel gemacht habe. Das heißt, wenn ich ein gesundheitsökonomisches Modell mache, habe ich aus der Nutzenbewertung die Daten nicht, auf die ich zurückgreifen kann. Das bringt uns wieder zu diesem zweistufigen Verfahren.

Moderator Stefan Lange: Das habe ich jetzt nicht verstanden. Sie müssen doch in einer wie auch immer gearteten gesundheitsökonomischen Evaluation erst einmal Effektivitätsdaten zugrunde legen, sonst macht das Ganze doch keinen Sinn. Also haben Sie vorher eine Art Nutzenbewertung gemacht. Ob Sie das so machen, wie wir es im Institut machen – prädominant auf Basis von RCTs –, oder ob Sie andere Studien einfließen lassen, ist erst einmal egal. Aber dass man zunächst einmal Effektivitäts-, Wirksamkeits- oder Nutzendaten in seine Betrachtungen einfließen lassen muss, ist doch eigentlich selbstverständlich. Ihre Ausführungen wundern mich jetzt ein bisschen.

Aljoscha Neubauer: Richtig. Aber sie können ein Intervall haben. Das heißt, es kann ein Intervall sein oder eine gewisse Wahrscheinlichkeit.

Moderator Stefan Lange: Was meinen Sie mit „Intervall“?

Aljoscha Neubauer: Wenn Sie das anschließend modellieren, haben Sie eine gewisse Wahrscheinlichkeit zum Beispiel, dass der Patient von einem Markov-Modell von einem Stage in das nächste geht oder Übergangswahrscheinlichkeiten im Entscheidungsbaum. Sie können das sozusagen als Punktschätzer machen, und so verstehe ich die Effizienzgrenze sehr stark. Normalerweise besteht aber eine große Unsicherheit. Sie haben diese medizinische Ergebnisunsicherheit. Das müssen Sie entsprechend abbilden – in der Regel stochastisch.

Moderator Stefan Lange: Das muss man doch auch generell. Ich verstehe die spezifische Frage nicht. Die Abbildung der Unsicherheit haben Sie auch generell in der gesundheitsökonomischen Evaluation. Auch da dürfte man sagen: Ich verlasse mich nicht auf einen Punktschätzer, wenn ich diesen Quotienten bilde – das ist eigentlich ziemlich blöd –, sondern ich muss irgendwelche Unsicherheiten ... Man macht es zum Beispiel durch Sensitivitätsanalysen oder indem man die statistische Unsicherheit im Sinne von Konfidenz, oder wenn man Bayes macht: Vertrauensintervall, oder was auch immer ... Aber das ist doch ein generelles Problem und nicht allein auf die Effizienzgrenze bezogen. Wir können uns gerne – wir haben noch ein bisschen Zeit

(Teilweise Heiterkeit)

über grundsätzliche Probleme bei der gesundheitsökonomischen Evaluation unterhalten. Damit habe ich kein Problem. Aber das hat erstens nichts spezifisch mit der Effizienzgrenze zu tun und zweitens auch nicht mit diesem Berichtsplan. Das möchte ich nur klarstellen. Damit habe ich auch meine persönlichen Schwierigkeiten,

(Teilweise Heiterkeit)

aber unabhängig von den Fragestellungen. – Herr Michailov.

Galin V. Michailov: Ich möchte auf einen anderen Punkt eingehen. Wir sprechen jetzt über die Effizienzgrenze – auch im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung. Letztlich ist die Auswahl der Zielgrößen, die da einfließen, eine ganz besondere. Wir hatten auch in unserer Stellungnahme dargestellt, dass wir durchaus Inkonsistenzen im Berichtsplan entdeckt haben. Jetzt ist natürlich die Frage ...

Moderator Stefan Lange: Entschuldigung, können Sie das spezifizieren?

Galin V. Michailov: Ja.

Moderator Stefan Lange: Gerade bei den Zielgrößen ...

Galin V. Michailov: Das kann ich ganz klar, natürlich, zum Beispiel die Reduzierung der Insultrate bei dem STEMI.

(Zuruf: Bitte?)

Moderator Stefan Lange: Reduzierung der Insultrate beim STEMI.

Galin V. Michailov: Da war es so, dass durchaus in der Nutzenbewertung ein Hinweis dafür gefunden worden war. Tatsächlich ist es aber so, dass diese Zielgröße überhaupt nicht in die Kosten-Nutzen-Bewertung einfließen soll. Das ist das eine.

Das andere ist natürlich, dass zum Beispiel auch bei der Indikation PAVK oder auch beim NSTEMI Zielgrößen eingehen wie Gesamtsterblichkeit und schwerwiegende Blutungen beim STEMI, die eigentlich aber so in der Nutzenbewertung überhaupt keinen Effekt gezeigt haben.

Jetzt ist für mich einfach unklar: Wie wählt man diese Zielgrößen aus, die da einfließen? Bezieht man sich nur auf Zielgrößen, die tatsächlich einen Beleg haben? Bezieht man sich auf Zielgrößen, die einen Hinweis haben? Oder bezieht man sich letztlich auch auf eine willkürliche Auswahl von Zielgrößen? Das würde ich gerne verstehen.

Moderator Stefan Lange: Ich verstehe, dass Sie das verstehen möchten. – Herr Gerber.

(Teilweise Heiterkeit)

Andreas Gerber: Zunächst ist die Kosten-Nutzen-Bewertung dadurch getriggert, dass es einen Zusatznutzen der Nutzenbewertung gegeben hat. Diese Größen haben wir auch alle berücksichtigt. Wir haben auch diese Stellungnahme so weit unter uns besprochen. Wir werden das im Berichtsplan verdeutlichen und dann auf diese Anmerkung eingehen. Wir werden verdeutlichen, wie wir vorgegangen sind und diese Endpunkte ausgewählt haben.

Galin V. Michailov: Also können Sie mir zurzeit keine Antwort darauf liefern, wie das ...

Andreas Gerber: Sie haben Stellungnahmen abgegeben, die wir berücksichtigen werden. Das kann ich dazu sagen. Dafür danken wir Ihnen auch.

Galin V. Michailov: Können Sie mir vielleicht sagen, ob es für diese Art der Vorgehensweise Literaturbelege gibt, also dass man dann wirklich ... Ich hoffe natürlich sehr, dass Sie, wenn Sie darauf antworten, uns die entsprechenden Literaturbelege liefern.

Andreas Gerber: Das könnten wir entsprechend in unserer Würdigung Ihrer Stellungnahme einbauen.

Galin V. Michailov: Das wäre wirklich gut.

Dörte Kauschat-Brüning: Zu den Endpunkten habe ich noch einmal eine Frage, weil mir noch nicht ganz klar ist, ob und wie Sie darauf eingehen. Wir hatten die Frage, wieso Sie die Inkonsistenz ... Sie hatten bei der PAVK den kombinierten Endpunkt betrachtet, beim NSTEMI jedoch die Einzelkomponente ohne den kombinierten Endpunkt, so wie es in der Nutzenbewertung ist. Dann hatten Sie, um das auch noch einmal zu wiederholen, die Insultrate nicht betrachtet. Das heißt, Sie haben das weggelassen. Insofern ist da schon die Inkonsistenz: Auf der einen Seite die Daten aus der Nutzenbewertung, auf der anderen Seite fehlen Endpunkte, die nicht erwähnt sind, und das ...

Moderator Stefan Lange: Wir haben verstanden, dass da eine nicht ausreichende Klärung in dem bis jetzt vorliegenden Berichtsplan zur Auswahl der Zielgrößen ist. Das werden wir nachholen.

Dörte Kauschat-Brüning: Nehmen Sie dann gegebenenfalls neue Zielgrößen hinzu, oder wollen Sie nur erklären, warum Sie welche nicht genommen haben?

Moderator Stefan Lange: Wir werden erklären, was wir vorhaben. Mehr können wir im Augenblick bedauerlicherweise über ... Wir brauchen das nicht zu erörtern, denn der Punkt ist für uns klar. Wir haben dazu keine Rückfrage, und Sie können sicher sein, dass wir das entsprechend berücksichtigen werden.

Markus Frick: Ich gehe nicht davon aus, dass Sie eine konkrete Antwort darauf haben, sondern ich habe ein spezielles Themengebiet. Sie haben nämlich an einer Stelle gesagt, dass Sie einen Endpunkt allein deshalb nicht berücksichtigen wollen, weil er kein primärer war. Das wäre ein neues Auswahlkriterium für Endpunkte, das Sie an anderen Stellen explizit so nicht anwenden.

Jetzt ist für mich die Frage: Ist das für Sie ein zusätzliches Kriterium, oder findet sich das ohne Begründung einfach in dem Text? Was ich meine, steht auf Seite 14, zweiter Absatz, dass bei der PAVK deshalb Lebensqualitätsdaten nicht berücksichtigt werden, weil sie nicht die primäre Fragestellung der Studien gewesen wären. An anderen Stellen begründen Sie die Nichtberücksichtigung von Rohdaten damit, dass es keine Evidenz gegeben hätte. Das verstehe ich.

Hier ist ein anderes Begründungsmuster gewählt worden. Wenn das Begründungsmuster konsistent angewendet würde, hätten wir einen ganz anderen Algorithmus.

Andreas Gerber: Danke auch für diesen Hinweis. Das gehört zu diesem ganzen Komplex.

Markus Frick: Wir können gespannt warten, ob es ...

Andreas Gerber: Wir haben uns natürlich schon etwas überlegt und werden das entsprechend im Berichtsplan berücksichtigen.

Moderator Stefan Lange: Das – ich darf das noch ergänzen – werden wir sicherlich noch einmal prüfen, um gegebenenfalls diese Aussage zu präzisieren. Es wird auch auf den zugrunde liegenden Nutzenbericht verwiesen. Da findet sich dann vielleicht die Erklärung.

Markus Frick: Ja.

Monika Scheuringer: Das nächste Thema, was ich ansprechen möchte, ist die kalkulatorische Ableitung dieser Höchstpreisempfehlung. Wenn man das zurzeit liest, ist unklar, wie der Prozess ausschauen wird. Hat man dann diese 10 Zielgrößen, 10 Effizienzgrenzen, und leitet aus diesen 10 Effizienzgrenzen eine Höchstpreisempfehlung ab, oder wird man die Zielgrößen pro Indikation haben und dann einen Höchstpreis pro Indikation ableiten? Das ist unklar. Wird es dann in der schriftlichen Würdigung der Stellungnahme geklärt, oder können Sie heute dazu schon ...

(Zustimmung von Andreas Gerber)

– Das wird geklärt?

Andreas Gerber: Das wird geklärt. Dem Entscheidungsfinder werden natürlich alle Effizienzgrenzen, wie wir es dargestellt haben, auch einzeln vorgelegt. Das entspricht auch der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir werden ihm natürlich, weil wir einen Höchstbetrag empfehlen müssen, von dem er natürlich immer auch abweichen kann – das wissen wir alle –, auch eine Synthese bieten. Wir haben Ihre Stellungnahmen aufgenommen und daran gearbeitet. Das werden wir auch im Berichtsplan und in der Würdigung der Stellungnahmen verdeutlichen.

Monika Scheuringer: Zum Beispiel wäre eine transparente Darstellung oder Gewichtung der Zielgrößen sehr hilfreich: literaturbelegt, evidenzbelegt.

Andreas Gerber: Das haben wir auf jeden Fall vor; das wollen wir auch machen.

Monika Scheuringer: Okay, gut.

(Wortmeldung von Markus Frick)

Moderator Stefan Lange: Jetzt war aber erst einmal Frau Kauschat-Brüning dran.

Dörte Kauschat-Brüning: Ich habe zu einem anderen Punkt noch eine Frage, und zwar in Bezug auf das Kapitel Kostenermittlung. Auf Seite 29 des Berichtsplans geben Sie an, dass Sie Daten, die Sie durch den G-BA übermittelt bekommen, hinzuziehen. Uns fehlt die Information zur Zugänglichkeit dieser Daten. Was heißt das? Was sind das für Daten, die Sie erhalten und in die Kostenbestimmung miteinbeziehen? Können Sie darüber Auskunft geben?

Andreas Gerber: Wir wollten im vorläufigen Berichtsplan natürlich alle Quellen, relevante Kostendaten zu erhalten, offenhalten. Sollte es vom Gemeinsamen Bundesausschuss relevante Daten geben, werden wir sie später auch im Rahmen des Vorberichtes publizieren. Wir werden uns an das halten, was wir im IQWiG generell machen, dass wir natürlich keine Daten zurückhalten, die wir auch nutzen, so wie wir auch in Nutzenberichten Daten, die uns von Herstellern übermittelt werden, publizieren.

Dörte Kauschat-Brüning: Okay.

Moderator Stefan Lange: Herr Frick.

Markus Frick: Eine Frage, die ich jetzt unter „Verschiedenes“ stellen möchte ...

Moderator Stefan Lange: Ja, wir sind unter „Verschiedenes“.

Markus Frick: Ich möchte vorausschicken – das wird mir jetzt deutlich bei dem Prozess hier –: Wir haben relativ viele vermeintliche Missverständnisse. Ich glaube, das sind aber keine Missverständnisse, sondern das ist teilweise nicht klar prädefiniert. Viele Fragen würden sich, glaube ich, erübrigen, wenn es etwas genauer prädefiniert würde. Das aber nur einmal als grundsätzliche Beobachtung vorweg.

Ich verstehe im Moment Folgendes nicht: Sie sagten vorhin, Sie schauten vorher auf die Nutzenbewertungen. Wenn ich das Papier lese, wird ganz besonders darauf abgehoben, dass auf die Beschlusslage des G-BA geschaut wird, die auf Basis dieser Nutzenbewertung erfolgt ist. Dort wird auch für die PAVK die Beschlussreihe genau zitiert. Da ist auch der Abschnitt zur ASS-Unverträglichkeit. Mir ist, ehrlich gesagt, völlig unklar, wie Sie mit der ASS-Unverträglichkeit umgehen wollen. Das kann vom Ignorieren bis zur eigenen Effizienzgrenze für jeden Endpunkt gehen.

Ich hatte nicht die Hoffnung, dass Sie mir das jetzt beantworten. Aber dahinter verbirgt sich ein grundsätzliches Problem. Daher wäre es wünschenswert, wenn Sie darauf auch in der Würdigung der Stellungnahmen noch einmal eingehen. Wenn Sie können: auch jetzt direkt gerne, also ...

Markos Dintsios: Wir würden gern im Rahmen der Würdigung dieser spezifischen Stellungnahme darauf eingehen. Eine gesonderte Betrachtung ist vorläufig zumindest nicht vorgesehen, weil die Ereignisraten die Unverträglichkeit, insofern sie zu spezifischen Events führt, mit abbilden und der G-BA selbst in seiner eigenen Beschlussfassung entsprechend rät, bei der Versorgung auf ein Alternativpräparat zu switchen. So gesehen ist das für uns gegessen, aber wir müssen uns natürlich auch immer bewusst vor unser geistiges Auge führen, wie diese Beschlussfassung aussieht. Wir werden das gerne aufnehmen und im Rahmen der Würdigung dieser Stellungnahme thematisieren.

Markus Frick: Dahinter steht deshalb ein grundsätzliches Problem – da sind wir uns, glaube ich, sehr schnell einig –, weil jetzt nicht ein Teilausschluss oder eine Versorgungssteuerung, sondern alles auf der Preiskomponente zusammengeführt werden soll. Daher kann man es natürlich jetzt nicht einfach ausschließen, indem man sagt: „Es gibt einen anderen Pfad“, sondern Sie müssen diesen Pfad in der Tat in die gesundheitsökonomische Berücksichtigung einbeziehen, so er denn relevant ist. Sie schreiben an anderer Stelle selbst, dass das ein relevantes Kollektiv ist, sodass ich glaube, dass das eine Antwort braucht.

Markos Dintsios: Das wird dementsprechend gewürdigt und berücksichtigt.

Moderator Stefan Lange: Aber das wiederum scheint mir ein genereller Punkt zu sein, der immer bei gesundheitsökonomischen Evaluationen eine Rolle spielt: Wie gehe ich mit Patienten um, die Unverträglichkeitsreaktionen zeigen? Ist das eine größere oder kleinere Population? Wenn es relevant ist, muss ich irgendwie damit umgehen. Das haben wir bei anderen Indikationen doch auch, oder nicht?

Markus Frick: Völlig d'accord. Bloß das Problem war, dass ich weder im Methodenpapier noch in dem Berichtsplan eine Antwort auf dieses grundsätzliche Problem gefunden habe. Also irgendwann muss man es diskutieren.

Moderator Stefan Lange: Wo findet man das denn zum Beispiel im Hannoveraner Konsens? Gibt es irgendeinen Hinweis im Hannoveraner Konsens, wie ich in der gesundheitsökonomischen Evaluation mit Menschen umgehe, die Unverträglichkeitsreaktionen haben?

Markus Frick: Da ich kein Gesundheitsökonom bin und da nicht mitgeschrieben habe ...

Moderator Stefan Lange: Okay, gut.

Markus Frick: Aber ich kann Ihnen versprechen: Ich schaue nach, ob und wo sich das findet.

Moderator Stefan Lange: Nein, vielleicht die Frage noch einmal – deshalb habe ich es ein bisschen auf den Punkt gebracht –: Ich verstehe das alles, aber Sie können nicht von uns erwarten, dass wir in einem Berichtsplan eine Enzyklopädie der Gesundheitsökonomie vornehmen. Das ist ein bisschen zu viel verlangt. Daher nur meine Bitte, das zu berücksichtigen.

Markus Frick: Ich verstehe, dass wir uns in einem Zielkonflikt befinden, nämlich zwischen Detailliertheit einerseits und Machbarkeit andererseits. Aber wie man ihn im Einzelnen löst ... Das sind Dinge, die ich für bewertungsrelevant halte. Daher sage ich: Irgendwann muss man zur Methode Stellung nehmen und damit irgendwie umgehen. Dann wäre es natürlich schön, das spätestens auf der Ebene des Berichtsplanes diskutieren zu können.

Moderator Stefan Lange: Herr Schlander.

Michael Schlander: Vielleicht jetzt doch ein Kommentar bezüglich der verständlichen Forderung, möglichst viel a priori definiert zu haben. Wenn Sie das Ganze in einen internationalen Vergleich bringen, was zu Recht immer wieder gemacht wird, müssen Sie feststellen, dass Sie im internationalen Vergleich kaum eine – ich würde möglicherweise sogar noch die Behauptung wagen: keine – HTA-Agentur finden werden, die so viel in einem Vorbericht, in einem Study Protocol zu definieren versucht, wie das IQWiG im Moment zu definieren versucht. Das muss man im Kontext sehen.

Ihre Frage ist nichtsdestotrotz berechtigt, nur ist die Frage: Wann kann es realistischerweise beantwortet werden? Ich glaube, man kann nicht verlangen, dass alles, bevor der Prozess überhaupt initiiert ist, schon antizipiert worden ist. Das nur zur Relativierung der Diskussion, ohne die Berechtigung Ihres Argumentes in Abrede zu stellen.

(Markus Frick: Darf ich noch einmal? Ich will jetzt das ...)

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Herr Schlander. Ich glaube, der Hinweis ist extrem wichtig, dass, wenn Sie sich andere ökonomische Evaluationen in der Welt anschauen, Sie sich fragen, wie viele davon ein Protokoll in dieser Weise veröffentlicht haben.

(Markus Frick: Aber ich wollte das ...)

Monika Scheuringer: Aber bei NICE zum Beispiel ist ganz klar wegen der Gewichte, wie das auszuschauen hat und wie die Modellierung auszuschauen hat. Da haben wir jetzt hier eine andere Situation. Es war schon meine Erwartung beim Blick in den Berichtsplan, dass ich dazu mehr Informationen finde.

Moderator Stefan Lange: Herr Schlander.

Michael Schlander: Vielleicht noch ein Satz: Wenn Sie NICE zum Vergleich nehmen, müssen Sie sich natürlich anschauen, was NICE 10 Jahre nach seiner Gründung ist. Der fairere Vergleich wäre: Was war NICE 1999, als NICE begonnen hat? Da sah die Situation auch etwas anders aus. Der richtige Vergleich wäre IQWiG: Jahr 2010, NICE: vielleicht Jahr 2001.

Aber mein Kommentar hat sich jetzt nicht so sehr spezifisch auf den Vergleich zu NICE bezogen. Das war gar nicht mein Punkt. Mein Punkt war, dass in den Protocols – wir reden eigentlich über einen Berichtsplan, und zwar über einen vorläufigen Berichtsplan und nicht über eine generelle Vorgehensweise; das ist ein ganz anderes Thema – dieser Berichtsplan ganz außergewöhnlich von einem Versuch getragen ist, möglichst viel zu spezifizieren und auch möglichst viel von den Kommentaren, die ja hier diskutiert werden, aufzunehmen, ohne dass ich irgendetwas darüber sagen will, wie die Diskussion darüber verläuft und wie das aufgenommen wird. Aber ich glaube, auf den Vorberichtsplan bezogen steht das IQWiG im Moment durchaus präsentabel da.

(Monika Scheuringer: Als Entwicklungsprozess!)

Aljoscha Neubauer: Als Ergänzung: Ein Teil der Problematik ist, dass wir die besagten und geplanten Scoping-Workshops bisher eben nicht hatten. Wir versuchen hier, Sachen zu klären über Berichtspläne und über Methodenpapiere, die im Einzelfall diskutiert werden müssen und die sich nicht alle in statische Dokumente fassen lassen.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Herr Neubauer, dass Sie noch einmal diesen Begriff „Scoping“ eingebracht haben – auch in diese Diskussion. Dann findet er sich auch da wieder. – Herr Frick.

Markus Frick: Ich verstehe das Optimierungsproblem, was dahintersteht. Nichtsdestotrotz kann man es doch noch etwas besser machen. Ich verweise hier zum Beispiel auf Seite 31, 4.4.2 Modellierungstechnik. Dort lautet der erste Satz: „Die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik erfolgt nicht im Voraus ...“ Das ist mir ein bisschen wenig Präspezifizierung.

Ich habe bewusst eben Beispiele genannt, wo es nicht um die 35. Ableitung einer Möglichkeit geht, sondern ich habe ganz bewusst, weil das eine Pars-pro-toto-Diskussion ist, Dinge genommen, die wirklich von vorneherein absehbar sind, zum Beispiel weil es im G-BA-Beschluss steht, auf den sie aufbauen, oder so etwas hier. Ich glaube, wir sind hier alle beim ersten Mal, auch um es zu optimieren.

Dann wäre für mich ein legitimer Wunsch, dass diese Spezifizierungen, wo sie in Teilen noch erfolgen können, auch wenn das Ding dann vielleicht 60 Seiten hat beim nächsten Mal ... Ich glaube, das würde einfach viele... Sie können sich den Fragen nicht entziehen. An irgendeiner Stelle im Prozess müssen sie abgebildet werden. Dann ist es sinnvoll, das möglichst früh zu tun, um es dann eben wissenschaftlich zu optimieren – dazu sind Anhörungen da – und um es ... Ich glaube, ich brauche das nicht fortzuführen.

Moderator Stefan Lange: Völlig richtig.

Markus Frick: Ich glaube, darin sind wir uns relativ einig. Bloß wir merken jetzt – da mag man immer das Problem haben: Das Glas ist halb voll; das Glas ist halb leer –: Auf dieser Seite des Tisches sitzen relativ viele Leute, die sagen: Das ist mir nicht präspezifiziert genug. – Die haben auch gute Argumente dafür.

Sie haben auch gute Argumente dafür, dass Sie sagen: Mehr konnte ich nicht. – Aber ich glaube, man sollte daran arbeiten, das noch zu verbessern. Es gibt kritische Punkte wie zum Beispiel Modellierung, wo dann nur steht: „irgendwann später“, die man durchaus in der Festlegung detaillierter machen sollte, auch zu diesem Zeitpunkt.

Moderator Stefan Lange: Gut. Ich würde vorschlagen, dass wir jetzt diesen Punkt abschließen. Wir haben Ihr Statement zur Kenntnis genommen.

Erlauben Sie mir nur einen kurzen letzten Kommentar dazu: Wenn wir 60 Seiten hätten, würden hier nicht 10, sondern 50 Teilnehmer sitzen, und wir würden nicht 2 Stunden, sondern 20 Stunden brauchen. Klar ist: Jede weitere Spezifizierung provoziert neue Fragen, neue Unklarheiten. Darüber kann man natürlich auch stundenlang diskutieren. Ich verstehe es, aber es ist ein Zielkonflikt, wie Sie vorhin völlig richtig gesagt haben. Noch einmal: Vertrauen Sie darauf, dass alles, was Sie in Ihren Stellungnahmen geschrieben haben und auch eine gewisse Relevanz besitzt – von Rechtschreibfehlern usw. abgesehen, auf die Sie vielleicht hinweisen -, gewürdigt und gegebenenfalls in Abhängigkeit vom Ergebnis dieser Würdigung auch Niederschlag im endgültigen Berichtsplan finden wird.

Markus Frick: Ich habe eine Nachfrage: Gilt das nur für das, was wir geschrieben haben, oder auch für das, was sich jetzt in der mündlichen Anhörung ergeben hat? Sie hatten eben gesagt, nur das, was wir geschrieben haben, fände eine Würdigung.

Moderator Stefan Lange: Grundsätzlich das, was Sie in Ihren Stellungnahmen ...

Markus Frick: Nach meinem Verständnis des Prozesses müsste auch das, was hier besprochen wird, gewürdigt werden.

Moderator Stefan Lange: Ja, wir bleiben erst einmal dabei. Man muss ein bisschen aufpassen, damit man keine Begrifflichkeiten verwechselt. Wir machen erst einmal eine schriftliche Anhörung; ich kenne dafür nicht das griechische Wort, was das umschreibt. Diese mündliche Erörterung dient nur zur Klärung unklarer Punkte aus den Stellungnahmen. Insofern kann ich Ihnen das nicht so versprechen. Wenn Sie sagen, Sie verstünden den Prozess so, muss ich entgegenen: Nein, so ist der Prozess im Grunde genommen nicht zu verstehen, sondern die Würdigung bezieht sich auf die Stellungnahmen.

Galin V. Michailov: Ich möchte noch einen anderen Punkt einbringen. Es gibt zwei Stellen im Berichtsplan, wo es darum geht, wie letztlich die Effektmaße auf der Y-Skala dargestellt werden. Auf Seite 23 und auf Seite 36 steht unter anderem Folgendes:

„... werden Ereignisraten beispielsweise direkt übernommen, Odds Ratios und Relative Risiken aber durch logarithmische Transformation entsprechend angepasst.“

Daraus ergeben sich für mich zwei Fragen. Die erste Frage, die sich daraus ergibt, lautet: Was wird denn nun tatsächlich aufgetragen? Werden es epidemiologische Maße sein wie zum Beispiel Inzidenzen? Werden es relative Maße sein wie zum Beispiel Odds Ratios oder auch relative Risiken? Oder werden es absolute Maße sein? Es spielt aus meiner Sicht im Berichtsplan eine wichtige Rolle, dass man im Vorfeld weiß, welche Einheit letztlich benutzt wird.

Eine zweite Frage stellt sich für mich – da habe ich vielleicht ein bisschen Verständnisschwierigkeiten –: Was meinen Sie mit der logarithmischen Transformation von diesen relativen Einheiten? Wie soll das letztlich ausschauen, und wieso wird das Ganze logarithmiert? Das habe ich noch nicht so ganz nachvollziehen können.

Moderator Stefan Lange: Ralf Bender.

Ralf Bender: Wir haben vor, beides zu machen, wobei der Begriff „epidemiologische Maße“, sozusagen „Inzidenzen“, nicht so ganz korrekt wäre. Odds Ratio ist auch ein typisches epidemiologisches Maß.

Aber davon abgesehen haben wir vor, beides zu machen: absolute Effektmaße, also im Wesentlichen Differenzen von Risiken, und relative Effektmaße, im Wesentlichen das Odds Ratio. Das Odds Ratio wird log-transformiert, damit man der Forderung, dass wir ein annähernd kardinalskaliertes Maß haben, so nah wie möglich kommt. Das Odds Ratio hat Zahlen, liegt aber in der Skala zwischen 0 und unendlich. Der Bereich von 0 bis 1 entspricht auf der anderen Seite dem Bereich 1 bis unendlich. Das muss man auf einer Skala gleichwertig machen. Dazu dient die Log-Transformation.

Galin V. Michailov: Ist irgendwo in der Literatur beschrieben, dass man das so macht in der Methode ...

Ralf Bender: Das ist absoluter Standard. Das wird immer so gemacht. Zum Beispiel Metaanalysen werden aus dem Grund über das Log-Odds-Ratio gemacht. Das ist absoluter Standard.

(Weitere Wortmeldungen)

Moderator Stefan Lange: Nein, ich muss jetzt einschreiten. Ich habe versucht, an mehreren Stellen Folgendes zu sagen, weil wir sonst zu keinem Ergebnis kommen: Wir werden hier keine Trivialitäten besprechen. Dass man natürlich ein solches Maß wie das Odds Ratio in Berechnungen logarithmiert, ist nun einmal wirklich absoluter Grundstandard. Bitte, dafür müssen Sie Verständnis haben. Wir können jetzt auch nicht anfangen zu besprechen, was wir machen, wenn Ereignisraten 0 sind usw.

Galin V. Michailov: Haben Sie denn dafür letztlich auch Belege, dass das zu keiner Verzerrung der Effizienzgrenzen führt, und dass ...

Moderator Stefan Lange: Ich bitte Sie. Wir brauchen auch keine Belege dafür, dass 10 minus 5 5 ergibt. Auch das führt nicht zu einer Verzerrung der Effizienzgrenze.

Galin V. Michailov: So klar und eindeutig sehe ich das Ganze nicht. Ich würde das gern ganz pauschal einmal darstellen. Wenn Sie eine Einheit und dann irgendwie den zehnfachen Nutzen haben, weil es einfacher ist zum Zehnerlogarithmus ... Sie haben den zehnfach

höheren relativen Nutzen. Wenn Sie das Ganze zur Zehnerbasis logarithmieren und dann sozusagen auf der Skala im Prinzip nur eine Einheit haben, wie verändert sich die Steigung dann?

Ralf Bender: Die Frage ist doch falsch gestellt. Das impliziert, dass man schon ein Nutzenmaß hat. Wenn man das logarithmiert, dann verändert sich natürlich die Skala, denn man logarithmiert das gerade deshalb, um eine vernünftige Skala zu haben. Der Nutzen ist also bereits logarithmiert. Sie können nicht das Odds Ratio nehmen, mit dem Odds Ratio eine Effizienzgrenze zeichnen und dann behaupten, das sei kardinalskaliert. Das ist unmöglich.

Galina V. Michailov: Ja, aber es ist etwas Künstliches, was Sie versuchen zu erzeugen. Das Odds Ratio ist nicht kardinalskaliert. Darum geht es ja auch. Sie versuchen im Prinzip, genau diese approximative Kardinalskalierung zu erreichen, indem Sie transformieren.

(Ralf Bender: Richtig!)

Wenn das wirklich so evident ist, möchte ich einfach nur ein paar Literaturbelege, wo genau das bei der Effizienzgrenzmethode eingesetzt worden ist und so auch die Effekte dargestellt wurden. Das ist alles, was ich an dieser Stelle möchte. Ich meine, das könnten Sie natürlich an der Stelle liefern, wenn es so evident ist.

Monika Scheuringer: Nur als Beispiel: Effizienzgrenzen kennen wir, aber es ist eigentlich so, dass man sagt: Man hat die gewonnenen Lebensjahre bei Therapie A und die Kosten von Therapie A. Man hat die gewonnenen Lebensjahre bei Therapie B und die Kosten von Therapie B. Dann zeichnet man das.

Ich habe noch nicht gesehen, dass die Odds Ratio – sei es logarithmiert oder wie sie ist – zu den Kosten aufgetragen wurde. Denn bei der Odds Ratio mache ich ein Verhältnis von Wirksamkeit von zwei Therapieoptionen. Dann stelle ich aber unten die Kosten der beiden Therapieoptionen hin. Also eigentlich habe ich nur einen Punkt mehr. Wissen Sie, was ich meine, oder verstehe ich da etwas falsch?

Ralf Bender: Es geht immer um einen Vergleich. Der Nullpunkt in der Effizienzgrenze ist zum Beispiel Placebo oder eine andere Standardtherapie. Das gilt sowohl für den Nutzen als auch für die Kosten.

Monika Scheuringer: Also immer Odds Ratio mit Placebo?

Ralf Bender: Zum Beispiel. Oder Risikodifferenz.

Monika Scheuringer: Aber nicht so, dass man sagt: Man hat jetzt 3 Therapieoptionen. – Dann sagt man: Therapieoption 1 versus Placebo, Therapieoption 1 versus Therapieoption 2, dass man diese Odds Ratio ... Das nicht?

Ralf Bender: Nein.

Monika Scheuringer: Das ist eben die Klärung.

Ralf Bender: Es muss ein definierter Nullpunkt da sein.

Monika Scheuringer: Okay.

Ralf Bender: Denn der Nutzen ergibt sich immer aus einem Vergleich. Es hat nicht eine Therapie für sich alleine einen Nutzen, sondern ...

Monika Scheuringer: Aber eben das ist jetzt der Punkt. Ich habe es ehrlich gesagt noch nicht so publiziert gesehen. Was ich eigentlich meine: Ist es in dieser Darstellung schon einmal so gesehen worden? Können Sie mir da vielleicht weiterhelfen?

Andreas Gerber: Ich denke, wir werden das so, wie Herr Bender gesagt hat, darstellen: sowohl die absoluten Werte als auch die Darstellung, die Herr Bender eben gegeben hat. Das reicht als Klärung für heute. Damit haben wir auch Ihre Stellungnahme sozusagen würdigend zur Kenntnis genommen und werden das prüfen.

Monika Scheuringer: Okay.

Moderator Stefan Lange: Wir haben noch eine halbe Stunde. Haben Sie noch weitere Punkte, aber bitte keine generellen Schwierigkeiten bei der Berechnung von Effektmaßen usw.? So etwas fände ich irgendwie nicht hilfreich.

Markus Frick: Ich habe noch wirklich kleine Dinge, die vielleicht eher redaktionell sind, aber ich nutze gerade die Denkpause, um das einzuspielen. Sie haben auf den Seiten 30 und 31 Modellierungsmodelle. Da scheint es einen leichten Drag-&-Drop-Fehler gegeben zu haben – das vermute ich zumindest –, was die Endpunkte angeht. Das hätte man eigentlich spezifisch entsprechend den Vorgaben machen können bzw. sollen, die Sie selbst im Methodenpapier gemacht haben, oder entsprechend unseren Vorschlägen: Lassen Sie es so und machen es einheitlich für alle.

(Teilweise Heiterkeit)

Sie rekurren an zwei Stellen, wenn ich mich richtig erinnere, auf die im Gesetz festgelegten Standards, was Nutzen ist, wie das im SGB V belegt ist. An einer Stelle wird es erwähnt, an einer anderen Stelle wird das insbesondere vergessen, was deshalb von besonderer Relevanz ist, weil sich in Ihrem Methodenpapier „Nutzenbewertung“ sogar noch Insbesondere verbirgt wie zum Beispiel Ressourcenverbräuche, wenn auch seit Methodenpapier 3 etwas in seiner Bedeutung zurückgestuft. Nichtsdestotrotz sind natürlich bei einer gesundheitsökonomischen Bewertung Ressourcenverbräuche, so sie sich auch aus der Nutzenseite, wenn man so will, oder aus der Nutzenbewertung ergeben haben, durchaus relevante Kriterien. Das ist wirklich

nur ein rein redaktioneller Hinweis, dass man das auch in diesem Papier berücksichtigen sollte – vielleicht in Zukunft auch bei der Nutzenbewertung.

Moderator Stefan Lange: Danke, wobei das eine interessante Frage ist, wenn wir mit „Ressourcenverbräuchen“ tatsächlich die Kosten meinen. Dann habe ich auf der Nutzenseite Kosten und auf der Kostenseite Kosten. Dann habe ich: Kosten durch Kosten; das macht 1.

Markus Frick: Wenn es dieselben Kosten sind. – Ich mache dabei Dinge, die die Kosten triggern: Verbräuche, also Ressourcenverbräuche ...

Moderator Stefan Lange: Gut, aber das ist eben eine große Gefahr in der Gesundheitsökonomie, dass Sie unter Umständen dieselben Dinge auf beiden Seiten der Achse haben. Das ist nicht ganz ohne.

Markos Dintsios: Darf ich ganz kurz zurückfragen?

Moderator Stefan Lange: Bitte.

Markos Dintsios: Meinten Sie denn den Patientenaufwand unter „Ressourcenverbräuche“? Denn der Terminus war eher „Patientenaufwand“, nicht „Ressourcenverbräuche“.

Markus Frick: Ach so, dann ist es Patientenaufwand.

Markos Dintsios: Ja, denn sonst hat es keinen Sinn. Denn „Ressourcenverbräuche“ haben wir nie als Endpunkt gehabt.

Markus Frick: Ja, das steht auch noch im Methodenpapier 3 als einer der Endpunkte. Das ist ein bisschen zurückgestuft worden, sodass es jetzt nicht mehr ein eigenständiger Endpunkt ist, sondern nur bei gleichem Outcome der anderen, was für eine gesundheitsökonomische Bewertung eine nicht sinnvolle Einschränkung darstellt, natürlich.

Markos Dintsios: Nur zur Klärung, ich war mir jetzt nicht sicher, was Sie meinen.

Markus Frick: Entschuldigung. Ich meinte damit: Den Aufwand habe ich als Verbräuche gelesen.

Markos Dintsios: Alles klar.

Moderator Stefan Lange: Gut. Dann habe ich den Eindruck, dass wir tatsächlich alle spezifischen Fragen von unserer Seite größtenteils klären konnten und dass von Ihrer Seite die Gelegenheit genutzt wurde, das hier anzusprechen.

Ich bedanke mich ganz herzlich für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag sowie einen guten Heimweg. Auf Wiedersehen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A 1.1 AstraZeneca GmbH	A 2
A 1.2 Bristol-Myers Squibb und Co. KGaA	A 11
A 1.3 Bundesärztekammer	A 52
A 1.4 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	A 55
A 1.5 MSD SHARP & DOHME GMBH.....	A 59
A 1.6 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	A 63
A 1.7 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	A 84

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

AstraZeneca GmbH

Autoren:

Büchner, Julia, Dr.

Runge, Claus Dr.

AstraZeneca Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom vom 02.06.2010, Auftrag G09-02

Kosten-Nutzen-Bewertungen (KNB) von medizinischen Leistungen gelten international als anerkanntes Instrument für die Optimierung der Wirtschaftlichkeit im Gesundheitsbereich.

In Deutschland bewertet z. Zt. das IQWiG in einem ersten Schritt, ob für eine medizinische Leistung oder Technologie, wie z.B. für Arzneimittel, ein Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen vorliegt und erst in einem zweiten Schritt wird, falls dies in Auftrag gegeben wird, die Abwägung zwischen Kosten und Nutzen vorgenommen. Hierzu liegt aktuell der erste Berichtsplan des IQWiG zu einer solchen Kosten-Nutzen-Bewertung zum Auftrag G09-02 vor.

An dieser Stelle nimmt AstraZeneca fristgerecht Stellung zur vorgeschlagenen Methodik in dem vorgelegten Berichtsplan einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom.

1. Allgemeines

Grundsätzlich lässt der vorgelegte vorläufige Berichtsplan noch viele Fragestellungen offen. So wird leider weder die Datengrundlage konkretisiert noch die Modellierungstechnik im Voraus genauer definiert. Damit bleiben unseres Erachtens wesentliche Eckpunkte, die an dieser Stelle kommentiert werden könnten, offen und damit von der Stellungnahme ausgeschlossen. Es wäre daher wünschenswert, wenn die folgende Version des Berichtsplans einer erneuten Anhörung zugeführt würde.

Im Folgenden werden wir auf die aus unserer Sicht diskussionswürdigen Aspekte des vorläufigen Berichtsplans im Detail eingehen:

2. Abschnitt 4.1 „Vorgehensweise bei der Kosten-Nutzen-Bewertung“

Die Wahl der **Endpunkte** erfolgt im Berichtsplan gemäß den Kriterien des SGB V für den Patientennutzen, welche bereits den vorangegangenen Nutzenbewertungen zu Grunde liegen.^{1, 2}

Dieses Vorgehen ist grundsätzlich akzeptabel. Um – auch international - gebräuchliche Aussagen über die Analyse zu ermöglichen bedarf es aus unserer Sicht jedoch eines anerkannten indikationsübergreifendes Nutzenmaßes.³

Die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) aus der Perspektive der Sozialversicherungsträger sollen dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt werden.⁴ Im Sinne der vom Gesetzgeber geforderten Prozesstransparenz wäre es unserer Meinung nach sinnvoll, dass (Zwischen)Ergebnisse inklusive aller Dokumente und Kommentare nach jedem (Zwischen)Ergebnis publiziert werden, wie dies bspw. durch das NICE praktiziert wird.^{5, 6}

Im Berichtsplan wird als primäre **Perspektive** die der GKV-Versichertengemeinschaft definiert. Dieser Blickwinkel ist unserer Auffassung nach zu eng gewählt, da sie sich auf die GKV beschränkt und wesentliche sonstige Einflüsse ausblendet. Entsprechend ist kritisch anzumerken, dass die gesellschaftliche Perspektive keine separate Berücksichtigung findet, obwohl diese Möglichkeit laut Methodenpapier gegeben wäre.⁷ Insbesondere vor dem Hintergrund, dass trotz einer rückläufigen Infarktsterblichkeit die Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit für ischämische Herzkrankheiten immer noch substantiell sind (ca. 4,3 Mrd. EUR für das Jahr 2006⁸), sollte die gesellschaftliche Perspektive in der KNB unbedingt Berücksichtigung finden.

Um der geforderten Transparenz im Methodenpapier gerecht zu werden, sollten auch die Zeiträume, die berücksichtigt werden, um einen **Zeithorizont** über die klinischen Studien hinaus

¹ IQWiG (2010), Vorläufigen Berichtsplan einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim Akuten Koronarsyndrom vom 02.06.2010, Seite 13.

² k.A. (2010): § 35b, Abs. 1, Satz 4 SGB V, URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35b.html, letzter Zugriff: 30.06.2010.

³ Schwalm A, Danner M, Seidl A, Volz F, Dintsios CM, Gerber A (2010), Wo steht die Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG, in: Bundesgesundheitsblatt, 53;615-622, S. 619.

⁴ IQWiG (2010), Vorläufigen Berichtsplan einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim Akuten Koronarsyndrom vom 02.06.2010, Seite 16.

⁵ NICE (2010): Guide to the methods of technology appraisal, URL: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>, letzter Zugriff: 25.06.2010.

⁶ k.A. (2010): §35b Absatz 1, Satz 6 SGB V, http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35b.html, letzter Zugriff: 30.06.2010.

⁷ IQWiG (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0, S. 41.

⁸ Eigene Berechnung auf Basis von Daten des Statistischen Bundesamtes.

abzubilden und um mit den damit verbundenen Unsicherheiten umgehen zu können, bereits im Berichtsplan genauer definiert werden. Dies wird im vorliegenden Berichtsplan noch nicht abgebildet. Eine Konkretisierung des Zeithorizontes wird nicht vorgenommen.⁹ Zudem handelt es sich bei der betrachteten Therapieoption um eine Maßnahme der Sekundärprophylaxe, die gerade erst über einen längeren Zeitraum seinen klinischen Vorteil voll entfalten kann, was in der Analyse angemessen abgebildet werden sollte.

Die Angabe im Berichtsplan, dass sich die Annahmen für die **Ausgaben-Einfluss-Analyse (AEA)** an den dargestellten Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung orientieren, lässt keinen genauen Rückschluss auf die angewandte Technik zu. Zur technischen Umsetzung werden sowohl für die AEA als auch später im Abschnitt KNB keine genaueren Aussagen gemacht. I.S. der Transparenz wäre es zu begrüßen, wenn hier genauere Angaben erfolgen, zu denen dann detailliert Stellung genommen werden könnte.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mittels Konstruktion der Effizienzgrenze (KNB) bzw. Ausweis eines Wertebereichs zum empfohlenen Höchstbetrag (AEA). Ein solches Vorgehen entspricht nicht der geforderten bzw. gebotenen Transparenz. Zudem sollte u.E. die **Ergebnisdarstellung** in Anlehnung an internationale Standards realisiert werden, wie es z.B. die Guidelines der International Conference of Harmonization empfehlen.

3. Abschnitt 4.2 „Ergänzung der Nutzenbewertung“

Bei der Erstellung einer ergänzenden Nutzenbewertung ist es notwendig, den Nutzenbegriff einer erneuten Definition zuzuführen. Diese sollte in Anlehnung an die vom Gesetzgeber formulierte Vorgabe vorgenommen werden.

Die Lebensqualität ist hier, laut SGB V § 35b Abs.4, als expliziter Bestandteil berücksichtigungsfähig

Der bewertete Nutzen muss, damit die Kostenbestimmung im Rahmen einer KNB aussagekräftig ist, (annähernd) **kardinalskaliert** sein.¹⁰ In der vorgeschalteten Nutzenbewertung findet eine Kardinalskalierung des Nutzens jedoch nicht statt. Potenzielle Anwender der Methoden müssen also den Unterschied zwischen Effekt und der Anforderung nach approximativer Kardinalskalie-

⁹ IQWiG (2010), Vorläufigen Berichtsplan einer Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom vom 02.06.2010, Seite 17.

¹⁰ IQWiG (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0, S. 8.

rung dieses Effektes berücksichtigen. Dies ist grundsätzlich methodisch kritisch zu bewerten und läuft dem Anspruch nach Konsistenz der Skalierungen entgegen.

Mit der ausschließlichen Betrachtung von RCT als höchste Evidenzstufe, wird sich nun auch bei der vorliegenden KNB gegen die Anwendung des Konzepts der „best-verfügbaren Evidenz“ entschieden. Dies bedauern wir sehr. In Situationen, in denen ein spezifischer Aspekt einer größeren Fragestellung nicht aus bestimmten Studientypen beantwortet werden kann, gibt es ein international definiertes und anerkanntes Vorgehen: die Frage wird über jene Studien oder Datenquellen beantwortet, die als nächstbeste Evidenz zur Verfügung stehen. Etwaige Einschränkungen bei der Aussagekraft der dann zusätzlich eingebundenen Informationen müssen in der Folge zwar kritisch gewürdigt werden, die Nicht-Beachtung der nachgelagerten Evidenz ist jedoch ebenfalls mit einem Risiko verbunden, relevante Daten für den Entscheidungskontext auszuschließen, ohne diese auch nur gewürdigt zu haben.

Sollen die Ergebnisse Relevanz für den realen Versorgungsalltag haben, so kann vielmehr aus der reinen Fokussierung auf Zulassungsstudien ein Problem entstehen, da diese Daten aus guten Gründen, die auch im Zulassungsprozess bedingt sind, nur in ausgewählten Patientenpopulationen Geltung haben. Hieraus sollte jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass die Berücksichtigung einzig hochwertiger Studien die Ergebnisse zugunsten neuer Technologien systematisch begünstigt, da einerseits auch die Placebo-kontrollierte Gruppe dem Studienprotokoll unterliegt und damit selektiert ist und die Patienten in der realen Praxis sehr wohl höhere positive Effekte (wie auch niedrigere) erleben können.

Die Standards der **Evidenz-basierten Medizin (EbM)** sind in der Frage des generellen Vorgehens zur Evidenzgenerierung eindeutig - das Vorgehen lt. Berichtsplan sollte zu Gunsten eines hochwertigen Ergebnisses diese Standards übernehmen.¹¹

Seit Erscheinen des ersten Methodenpapiers wird in den Diskussionen (auch auf internationaler Ebene) die ausschließliche Verwendung von **RCT** für die KNB als nicht zielführend erachtet. Eine gesundheitsökonomische Bewertung des Nutzens geht über die rein klinische Betrachtung hinaus. Der Versorgungsalltag soll möglichst realitätsnah abgebildet werden (z.B. in Compliance - Fragen), was mit der Studienform eines RCT u.E. allenfalls eingeschränkt bis gar nicht möglich ist, da diese wie bereits erwähnt kontrolliert durchgeführt werden. Aus gesundheitsökonomischer Sicht kommt es jedoch insbesondere darauf an, dass eine Annäherung an das Versor-

¹¹ Das Deutsche Cochrane Zentrum (2010): Evidenzbasierte Medizin, URL: <http://www.cochrane.de/de/ebhc.htm>, letzter Zugriff: 28.06.2010.

gungsgeschehen unter Alltagsbedingungen erreicht wird. Gemäß der Begründung zum GKV WSG § 35b Absatz 1 ist damit das „...ausschließliche Abstellen auf internationale Standards der EbM bei der KNB nicht sachgerecht ist und in der Umsetzung zu fragwürdigen Ergebnissen führen würde.“¹² Folglich ist der Einschluss von non-RCTs sinnvoll.

Erkennt man die Notwendigkeit der Evaluation von Versorgungsdaten unter Alltagsbedingungen folgerichtig an, so muss der Zeitpunkt einer KNB entsprechend gewählt werden, um das Vorliegen entsprechender Daten gewährleisten zu können.

Darüber hinaus bleibt im Berichtsplan unerwähnt, ob die systematische Recherche nach Studien zur Ergänzung der Nutzenbewertung nach Cochrane-Kriterien erfolgt, was i.S. der Transparenz wünschenswert wäre.

4. Abschnitt 4.3 „Bestimmung der Kosten“

Bei der Berücksichtigung von **Kosten** ist die Abgrenzung der krankheitsspezifischen Kosten noch sehr unscharf und somit nicht ganz eindeutig.

Auf die Berücksichtigung von **indirekten Kosten** wird eingeschränkt eingegangen bzw. finden diese keine Beachtung, obwohl die monetären Aufwendungen aufgrund von Produktivitätsverlusten gerade in dieser Indikation wesentlich sind (siehe auch zu Abschnitt 4.1, Absatz Perspektive).

Für die Bewertung der Ressourceneinheiten werden die **(Apotheken)Verkaufspreise sowie der Vergütungspauschalen des EBM2000plus und des G-DRG-Fallpauschalen-Katalogs** herangezogen. Die herangezogene Bewertungsgrundlage der Kostendaten bildet die realen Kosten nicht ab. Pauschalen geben keine Sicherheit darüber, dass die Kosten der Behandlung 1:1 gedeckt sind, mögliche Rabatte (bis auf den GKV-Rabatt) finden bei der Verwendung von Verkaufspreisen keinen Eingang.

Auch hier bleibt unerwähnt, ob die systematische Recherche nach Studien zur Ergänzung der Nutzenbewertung nach Cochrane-Kriterien erfolgt.

5. Abschnitt 4.4 „Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen“

Wenn auch das Entscheidungsproblem graphisch und damit leicht erfassbar dargestellt wird, so werden im Berichtsplan keine genauen Angaben zur **Modellierungstechnik** gemacht. Dies widerspricht den Angaben zur Transparenz im Methodenpapier und sollte entsprechend ergänzt

¹² SGB V-Handbuch, KKF Altötting, 15.Auflage, 2009, S. 75.

werden.¹³ Da dies ein maßgeblicher Aspekt ist, welcher den Ausgang der Kosten-Nutzen-Bewertung beeinflusst, wird hiermit u.E. eine erneute Anhörung notwendig.

Umstritten ist weiterhin das Konstrukt der **Effizienzgrenze** in der vom IQWiG vorgeschlagenen Fassung. Das Konzept der Effizienzgrenze ist eine in der gesundheitsökonomischen Evaluation etablierte Vorgehensweise, um *inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse* in Rangordnung ihrer klinischen Effizienz bei verschiedenen Behandlungsalternativen mit einem gemeinsamen Effektivitätsoutcome-Maß zu ordnen. Im Ergebnis können dann zusätzlich zu *getrennten* inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnissen der einzelnen Alternativen bezogen auf einen gemeinsamen Vergleichsstandard bei der Therapie weitere inkrementelle Verhältnisse jeweils in Bezug auf die nächstbessere klinische Alternative errechnet und graphisch durch die Effizienzgrenze illustriert werden.

Dieser international anerkannte Weg ist vom Vorgehen in den vorgestellten Methoden und dem vorliegenden Berichtsplan klar zu unterscheiden. Ohne die bereits breit dokumentierte nationale wie internationale Methodendiskussion zu wiederholen sei auf drei Punkte verwiesen. Historische entstandene Preisniveaus, die sich eher zufällig entwickelt haben, als Ausgangsbasis für Entscheidungen heran zu ziehen, sind ökonomisch häufig nicht zu rechtfertigen. Auch werden grundlegende ökonomische Prinzipien, wie z.B. das Prinzip des abnehmenden Grenznutzens in der medizin-technischen Forschung nicht berücksichtigt. Es bleibt zudem unklar, wie die Übertragung verschiedener Nutzenparameter auf eine einzige Skala erfolgen soll bzw. wie der G-BA mit verschiedenen Effizienzgrenzen zu unterschiedlichen Outcomes verfahren soll, wenn diese sich in der Aussage unterscheiden.¹⁴

Die Bewertung ausschließlich **innerhalb einer Indikation** vorzunehmen, bringt weitere Herausforderungen mit sich. Die Höchstbeträge für Arzneimittel müssen festgesetzt werden, und dabei u.U. unterschiedliche Indikationen abdecken. Der **Erstattungshöchstbetrag** ergibt sich aus dem Verhältnis des Zusatznutzens zum jeweiligen Preisniveau in einer Indikation.¹⁵ Die Kalkulation eines Mischpreises (wie hier angestrebt) durch den Ausweis eines Minimum und Maximum ist als kritisch und nicht praktikabel anzusehen, zudem dies durch geltendes Recht nicht abge-

¹³ IQWiG (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0, S. 41.

¹⁴ Schwarzbach C, Kuhlmann A, Vauth C, Graf von der Schulenburg JM. Die Effizienzgrenze des IQWiG: Eine gelungene Adaption der Modelle von Markowitz und Koopmanns? In: Sozialer Fortschritt 2009; 58, S. 137-146.

¹⁵ IQWiG (2009): Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0, S. 14.

deckt sein dürfte. Wird der Betrag nur mit Sicht auf die pAVK festgesetzt, ist die Therapie des AKS unterfinanziert.

Anders als es der internationale Standard vorgibt, wird nur unzureichend auf die Behandlung der **Unsicherheit**, hinsichtlich der Zukunftsvorhersagen, eingegangen. Es wird erwähnt, dass Versorgungsszenarien durchgeführt werden, um Zukunftsvorhersagen zu treffen, jedoch werden z.B. Annahmen, die für solche Szenarien getroffen werden müssen, nicht ausführlich genug erläutert (z. B. welche Therapiedauern, welche Effektschätzer etc.). Die Auswahl der Modellstruktur zur Ermittlung der klinischen und ökonomischen Effekte sollte in der zweiten Version des Berichtsplans transparent und gut begründet dargestellt werden. Auch sollten, im Sinne der Transparenz, zu den **Sensitivitätsanalysen** tiefergehende Aussagen zu möglichen Erweiterungen und verwendeten Verteilungsfunktionen gemacht werden.

Da Kosten und Nutzen zeitlich auch in diesem Fall zumindest teilweise auseinander fallen, müssen diese zusammengerechnet werden, um sie auf einem Zeitpunkt miteinander vergleichen zu können. Es ist positiv hervorzuheben, dass im vorliegenden Berichtsplan die **Diskontrate** im Basisfall für Kosten und Nutzen einheitlich auf 3% festgesetzt wurde und diese in Sensitivitätsanalysen variiert wird (0,5% und 10%). Die Höhe der Diskontrate ist angemessen, jedoch sollte bei der Evaluation aus gesellschaftlicher Perspektive eine Basisrate von 5% gewählt werden.^{16,17,18,}

Ebenfalls bleibt unerwähnt, ob die systematische **Recherche nach weiteren Daten** nach Cochrane-Kriterien erfolgt.

6. Fazit

AstraZeneca steht der Nutzen- bzw. Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln grundsätzlich offen gegenüber. Gerade für innovative Präparate ist es wichtig, den therapeutischen Nutzen, ihre klinische Relevanz und ihren medizinischen und ökonomischen Wert darzustellen. Darüber hinaus sind Entscheidungen im Gesundheitswesen angesichts knapper Ressourcen immer eine Abwägung von Nutzen und Kosten, die nach einem standardisierten Verfahren ablaufen sollten.

¹⁶ John J, Schaad M (2009): A Social Discount Rate for the Economic Evaluation of Health Technologies: Applying the Social Time Preference Approach to Germany, Posterpräsentation auf dem 6th Annual Meeting Health Technology Assessment International, Singapore, 21-24 June.

¹⁷ www.ispor.org/PEguidelines/index.asp.

¹⁸ von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsenses. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2007; 12: 285-290.

Voraussetzung ist jedoch, dass diese Kosten-Nutzen-Bewertung nach den Vorgaben des Gesetzgebers, und somit nach international akzeptierten Standards durchgeführt wird. Weitere wichtige Elemente sind Transparenz, Beteiligung bereits bei der Definition der Fragestellung und eine breite Basis hinsichtlich der akzeptierten Studien.

Im Hinblick auf den vorliegenden Berichtsplan ist im Ergebnis festzustellen, dass wesentliche Fragestellungen wie bspw. die Modellierung noch nicht abschließend konkretisiert und damit keiner Möglichkeit der Stellungnahme zugeführt werden. Es wäre wünschenswert, wenn in der folgenden Version des Berichtsplans die oben skizzierten Anmerkungen Berücksichtigung finden und in einer erneuten Anhörung zur Diskussion gestellt werden würden.

An dieser Stelle möchten wir erneut auf die Vorteile eines vorhergehenden Scooping Workshops hinweisen. Ein solcher vorgelagerter Prozess schafft die Möglichkeit, frühzeitig ein einheitliches Verständnis des Sachverhaltes und der entsprechenden Fragestellung zu erlangen. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Komplexität bei Kosten-Nutzen-Bewertungen als sinnvoll zu bewerten.

Bristol-Myers Squibb und Co. KGaA

Autoren:

Fenzau, Monika

Neubauer, Aljoscha S., PD Dr. med.



Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA [redacted]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan G09-02
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Ihr Ansprechpartner: Priv. Doz. Dr. A.S. Neubauer
Tel: [redacted]
Fax: [redacted]
E-Mail: [redacted]

München, den 12.07.2010

Auftragsnummer:	G09-02
Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom	

Eingangsstempel

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan G09-02 „Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“ veröffentlicht am 14.06.2010

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki, Sehr geehrte Damen und Herren,

nach Begutachtung des vorläufigen Berichtsplans G09-02 und unter Berücksichtigung der im Vorfeld vorangegangenen Diskussionen zur Nutzenbewertung des Verfahrens A04-01A und A04-01B dürfen wir wie folgt Stellung nehmen.

Auf Wunsch des IQWiG gliedern wir unsere Stellungnahme im Folgenden in die vorgegebenen Punkte:

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung,
2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität.

[redacted signature area]

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

1.1 Zugrundeliegende Nutzenbewertungen

1.1.1 Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom (A04-01B)

Wir gehen mit Ihnen konform, dass für Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung der Nutzen einer Therapie mit Clopidogrel plus ASS für 12 Monaten bewiesen ist und entsprechend die Therapie von den Krankenkassen zu erstatten ist. Damit folgt die Bewertung den Leitlinienempfehlungen der nationalen und internationalen kardiologischen Fachgesellschaften. Jedoch ist der IQWiG-Bewertung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) nicht konform mit den Leitlinien. Die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfehlen ausdrücklich, die Clopidogreltherapie nach dem stationären Aufenthalt über mind. 12 Monate fortzuführen (ESC 2008)¹. Zur Vermeidung einer Gefährdung der STEMI-Patienten sollten sie deshalb wie die Patienten mit Nicht-ST-Streckenhebungs-AKS (NSTEMI-AKS) über mindestens 12 Monate mit Clopidogrel behandelt werden. Nach dem auf der Basis der IQWiG Bewertung gefassten Beschlussentwurf das GBA (letzte Version vom 20. August 2009) hingegen erhielten Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt nach dem stationären Aufenthalt kein Clopidogrel mehr.

Beim akuten Herzinfarkt stellt die interventionelle Therapie mit Stenting heute die Standardtherapie dar. Eine Lysetherapie kommt nur noch in den Fällen, in denen kein Katheterlabor mit der Möglichkeit zum Stenting in kurzer Zeit zur Verfügung steht, zum Einsatz. Der Nutzen von Clopidogrel nach Stentimplantation im Rahmen der akuten Behandlung des STEMI wurde vom IQWiG jedoch nicht bewertet (siehe mehrfache, explizite Klarstellung von Prof. Sawicki in den Anhörungs-Protokollen des IQWiG, www.iqwig.de), jedoch würde Clopidogrel bei Patienten nach Stentimplantation nach dem vorliegenden Beschluss nicht mehr erstattet. Da die Krankenhäuser von dem Versorgungsausschluss nicht betroffen sind, bedeutet der Beschluss eine Begrenzung der Therapiedauer auf den Krankenhausaufenthalt – in Deutschland mit einer durchschnittlichen Therapiedauer von 7 Tagen.

Eine Publikation deutscher Daten (ACOS) konnte zeigen, dass Patienten mit akutem STEMI nach Entlassung aus dem Krankenhaus unter der Kombination aus ASS und Clopidogrel signifikant geringere Mortalitätsraten und Reinfarktraten aufwiesen als Patienten die nach Krankenhausaufenthalt nur ASS erhielten². Somit werden durch einen Versorgungsausschluss von Clopidogrel STEMI Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung einen Stent erhalten haben, einem unkalkulierbaren Risiko für einen Reinfarkt und/oder Tod ausgesetzt³.

Auch die Autoren des OPERA Registers konnten zeigen, dass eine unterschiedliche Behandlung von STEMI und NSTEMI-AKS nicht nachvollziehbar ist; „Despite different management, patients with STEMI and NSTEMI have similar prognoses and



independent correlates of outcome. These findings support the new definition of myocardial infarction.”⁴

Silber et al. beschreiben in ihrer Publikation „Akutes Herzinfarkttrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation“ im Deutschen Ärzteblatt das zu kurze Verordnen von Clopidogrel wie folgt⁵: „Den Patienten im kritischen Intervall nach Stentimplantation, also der Zeit bis zur vollständigen Endothelialisierung, Clopidogrel vorzuenthalten, stellt **grob ärztliches Fehlverhalten** dar.“ Weiterhin: „Somit gefährdet die fehlende beziehungsweise zu kurze Verordnung von Clopidogrel die Patientensicherheit nach koronarer Stentimplantation und stellt nach Ansicht der Autoren einen **ärztlichen Kunstfehler** dar.“

Fazit: Der auf der Basis der IQWiG Nutzenbewertung gefasste Beschlußentwurf des GBA würde bedeuten dass der Arzt Patienten mit STEMI im niedergelassenen Bereich kein Clopidogrel mehr verordnen dürfte. Er begeht einen ärztlichen Kunstfehler indem er dem Patienten eine lebensnotwendige Therapie vorenthält und ihn dem Risiko des Reinfarktes und/oder Tod aussetzt. Entsprechend den Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften ist inhaltlich die Bewertung der Kombination von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure einheitlich zu fassen, d.h.: bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit und ohne ST-Strecken-Hebung für eine Gesamtdauer von bis zu 12 Monaten.

Wir begrüßen, dass im Interesse der Patientensicherheit bisher keine rechtskräftige Arzneimittelrichtlinie durch den gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlicht wurde. Gleichzeitig erscheint uns die Durchführung einer Kosten-Nutzenbewertung (G09-02) auf der Basis einer potentiell medizinisch den Patienten gefährdenden und in der Fachwelt umstrittenen Nutzen-Bewertung fragwürdig.

1.1.2 Einbeziehung von Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom (A09-02)

Der Berichtsplan Version 1.0 zum Projekt A09-02 „Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom“ wurde vor kurzem veröffentlicht (5. Juli 2010, www.iqwig.de). Im Interesse einer aussagekräftigen Bewertung nach dem Effizienzgrenzenkonzept sollten die Ergebnisse dieses Bewertungsverfahrens mit einbezogen werden. Um methodische Inkonsistenzen durch unterschiedliche Bewertungsverfahren von vornherein auszuschließen, sollte eine einheitliche KN-Bewertung vorgenommen werden. Entsprechend müssen die Ergebnisse der bereits am 25.08.2009 beauftragten Nutzenbewertung A09-02 einbezogen werden. Dies erscheint uns umso wichtiger, als nur so die Effizienzgrenzen-Methodik mit einer ausreichenden Anzahl von Datenpunkten möglich ist.



1.1.3 Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen (A04-01A)

Wie bereits in der gemeinsamen Stellungnahme der Firmen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Bristol-Myers Squibb & Co. KGaA vom 27. August 2007 zu Anlage 10 - "Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG" hier zur „Änderung der AMR in Bezug auf die Verordnungsfähigkeit von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“, festgestellt wurde, ist Clopidogrel aufgrund der Ergebnisse von CAPRIE⁶ für folgende Indikation zuzulassen:

- Clopidogrel ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

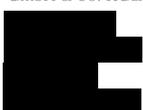
Später wurde auf der Basis weiterer confirmatorischer Studien eine Zulassung für Patienten mit Akutem Koronarsyndrom erteilt:

Patienten mit akutem Koronarsyndrom:

- Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS).
- Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt.

Clopidogrel wurde somit weltweit zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse **bei allen drei Manifestationen** der Atherothrombose zugelassen. Die o.g. Zulassung der FDA und der EMEA nach (nur) einer einzigen pivotalen Studie ist neben der hohen Qualität der CAPRIE-Studie damit zu erklären, dass CAPRIE mit nahezu 20.000 Patienten die seinerseits größte Studie ihrer Art darstellte und verschiedene, sogenannte harte Endpunkte (Tod, vaskuläre Ereignisse) kongruent zu dem Nutzen der Therapie bei Patienten mit verschiedenen Atherothrombosemanifestationen belegten. Die Auswertung über die gesamte Studienpopulation zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied im primären Kombinationsendpunkt „Myokardinfarkt, ischämischer Insult oder vaskulär bedingter Tod“ zu Gunsten von Clopidogrel, nicht jedoch bei den prädefinierten sekundären Endpunkten. Hinsichtlich des primären Endpunkts betrug die relative Risikoreduktion 8,7% ($p=0,04$).

Das IQWiG erkennt die Qualität der CAPRIE-Studie im Rahmen der Nutzenbewertung eindeutig an, indem es in seinem Abschlussbericht ausführt, dass letztlich nur leichte Mängel für die CAPRIE-Studie zu konstatieren sind⁸. Überraschenderweise führte das IQWiG dann bezogen auf die drei Hauptmanifestationen der Atherothrombose eine nicht beweiskräftige post-hoc Analyse in der Nutzenbewertung durch. Dass es sich hierbei um eine nicht ausreichend gewogene Analyse handelte, beweist das



Studienprotokoll, worin das Design der CAPRIE-Studie in Übereinstimmung mit der EMEA und der FDA folgendermaßen interpretiert wird:

- „With a total recruitment of 15,000 patients this study will have sufficient power (90%) to detect an overall risk reduction of 12% with an intention to treat analysis.“
- “We planned to recruit 15 000 patients, 5000 in each of the clinical subgroups, over 3 years and to terminate the study after 1 further year of follow-up. ... With a two-sided $\alpha=0.05$, the study was expected to have 90% power to detect an overall relative-risk reduction of 11.6%, based on an intention-to-treat analysis.”

Bei CAPRIE handelt es sich somit um eine Studie, die gepowert war, ein Ergebnis für ein Atherothrombosekollektiv zu zeigen und nicht, wie vom IQWiG falsch interpretiert, für einzelne Manifestation der Atherothrombose. Die Studie ist in ihrem Ergebnis positiv und hat daher zur nationalen und internationalen Zulassung bei allen drei Atherothrombose-manifestationen geführt. Eine Unterscheidung dieser drei Atherothrombose-manifestationen auf Grund der veröffentlichten Daten aus CAPRIE ist deshalb nicht zulässig.

In der Konsequenz beruht auch hier die Kosten-Nutzenbewertung auf einer aus unserer Sicht statistisch nicht angemessenen Nutzenbewertung (A04-01A). Dies schränkt die Aussagekraft der darauf aufbauenden Kosten-Nutzenbewertung (G09-02) zumindest stark ein.

1.1.4 Nutzenbewertung A04-01A (Abschlussbericht 25.08.2006) ist aufgrund neuerer Evidenz nicht mehr aktuell und muss ergänzt werden

Bei der IQWiG Nutzenbewertung von Clopidogrel im Verfahren A04-01A datiert der Abschlussbericht auf den 25.08.2006. Die letzte Nachrecherche erfolgte am 21.09.2005 (IQWiG Abschlussbericht A04-01A, S. 22). Entsprechend der bekannt kurzen Halbwertszeit des Wissens in der Medizin kann ein heute 5 Jahre alter Kenntnisstand nicht die heute gültige Evidenz liefern. Jede darauf aufbauende Kosten-Nutzenbewertung ist deshalb in ihrer Aussagekraft zumindest stark limitiert.

Insbesondere wurde die PROFESS Studie nicht berücksichtigt. Im August 2008 wurden die Ergebnisse dieser über 20.000 Patienten umfassenden Schlaganfallstudie PRoFESS™ im New England Journal for Medicine veröffentlicht, in der Clopidogrel gegen Aggrenox® getestet wurde ⁷. Die PRoFESS™-Studie liefert einen entscheidenden Beitrag zur differenzierten Bewertung antithrombozytärer Therapieregime nach Schlaganfall. Ohne Berücksichtigung dieser Studienresultate ist die Nutzenbewertung von Clopidogrel in der Monotherapie jedenfalls als unvollständig anzusehen.

Die PRoFESS™-Studie hatte das Ziel nachzuweisen, dass Aggrenox® gegenüber Clopidogrel in der Sekundärprävention nach ischämischem Schlaganfall bezüglich des



primären Endpunktes „erneuter Schlaganfall“ nicht unterlegen ist. Dieses Ziel der „Nicht-Unterlegenheit“ von Aggrenox® gegenüber Clopidogrel wurde verfehlt. Bei näherer Analyse der Studienergebnisse wird deutlich,

- dass die Raten des primären Endpunkts Schlaganfall in der Aggrenox® und Clopidogrel Gruppe ähnlich sind, wobei durch Clopidogrel numerisch mehr Schlaganfallrezidive verhindert wurden als durch Aggrenox®.
- In der Gruppe der Patienten, die mit Aggrenox® behandelt wurden, gab es mehr schwere Blutungen als unter Clopidogrel. Die Rate intrakranieller Blutungen war unter Aggrenox® signifikant erhöht im Vergleich zu Clopidogrel.
- Zusätzlich brachen mehr Patienten aufgrund von Nebenwirkungen unter Aggrenox® dauerhaft die Therapie ab als in der Clopidogrel-Gruppe.

In Deutschland gibt es neben Acetylsalicylsäure auf der Basis der IQWiG-Bewertung A04-01A nur sehr beschränkte Therapieoptionen für die antithrombozytäre Behandlung nach ischämischem Schlaganfall. Seit der Publikation der 'Arzneimittelrichtlinie Anlage 10: Clopidogrel' vom 21.02.2008 im Bundesanzeiger, wird GKV-Patienten mit ischämischem Schlaganfall Clopidogrel nicht mehr erstattet. Aggrenox® hingegen ist weiterhin uneingeschränkt erstattungsfähig, obwohl das Studienziel in PRoFESS™ verfehlt wurde und zusätzlich die Nebenwirkungs- und Abbruchraten höher als unter Clopidogrel liegen. Für die Patienten bedeutet das, dass aus für uns nicht erklärbaren Gründen die Erstattungsfähigkeit einer wichtigen Therapieoption versagt wird.

Für die auf dem 5 Jahre alten Evidenzstand der Nutzenbewertung A04-01A aufbauende Kosten-Nutzenbewertung G09-02 bedeutet das eine unzureichende Datenbasis sowie fehlende Punkte für die Konstruktion der Effizienzgrenze. Auch hier sollte zumindest das laufenden Nutzenbewertungs-Verfahren „Dipyridamol + ASS zur Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA“ (A09-01, beauftragt am 20.07.2009) mit in die Kosten-Nutzenbewertung einbezogen werden. Die im vorläufigen Berichtsplan G09-02 vorgeschlagene Ergänzung der Nutzenbewertung verwendet **inkorrekte Einschlusskriterien, da nicht von vornherein auf pAVK selektiert werden darf** (IQWiG vorläufiger Berichtsplan G09-02, S. 20). **Das wäre eine ungemessene vorweggenommene Ergebnis- und Evidenzeinschränkung.**

1.2 Bedeutung von Registern für die Nutzenbewertung, Kosten-Nutzenbewertung und Modellierung

Laut der Publikation „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen – IQWiG Abschlussbericht - Auftrag A04-01A, Version 1.0, Stand: 30.06.2006“ wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung zugelassen: „Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung



angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. In dem vorliegenden Bericht wurden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.“⁸ Analoge Abschnitte finden sich in den anderen Nutzenbewertungen des IQWiG.

Im vorläufigen Berichtsplan G09-02 für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Daten des REACH-Registers hinzugezogen werden sollen: „Zum Krankheitsverlauf kann das Register Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH-Register) als multinationale Datenbank herangezogen werden. Die in dieser Studie für den Zeitraum des ersten Studienjahres erhobene Sterblichkeitsrate für die untersuchten Personen mit PAVK allein (Alterdurchschnitt 69 +/- 10 Jahre) beträgt 2,39 %. Weiterhin können eine Amputationsrate von 1,6 % und eine Rate für vaskuläre Eingriffe von über 10 % pro Jahr auf Basis dieser Datenbank angenommen werden, wobei die Bevölkerungsgruppen mit PAVK z.T. mit denen mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen überlappen.“⁹

Wir begrüßen die Würdigung von Registerdaten, um die Datenbasis für die Kosten-Nutzenbewertung zu ergänzen. Deren Einbeziehung für die Nutzenbewertung haben wir wiederholt gefordert (siehe auch Punkt 1.1.1), um die Evidenz hinsichtlich des Nutzens - sofern nicht höherwertige Evidenz verfügbar ist - zu ergänzen. Wir weisen hier erneut darauf hin, dass die Nutzung von Registerdaten nicht nur für die Schätzer hinsichtlich Kosten und Epidemiologie zu nutzen sind, sondern auch als Basis für eine Modellierung des Krankheitsverlaufs (und Effectiveness) heranzuziehen sind. Neben dem internationalen REACH Register und dessen deutschen Subgruppen existieren eine Vielzahl, spezifisch deutscher Registerdaten (siehe Punkt 1.1.1). Andernfalls ist die Anwendbarkeit der Kosten-Nutzenbewertung A09-02 für Deutschland (Stichwort „externe Validität“) nicht gewährleistet. Für die Ergänzung der Nutzenbewertung (IQWiG vorläufiger Berichtsplan G09-02, S. 19ff) sollten deshalb nicht nur RCTs herangezogen werden (Einschlusskriterium „EN5a“ muss entfallen).

1.3 Angemessene Partizipation und Transparenz

Auch bei der Kosten-Nutzenbewertung ist auf angemessene Partizipation und vor allem Transparenz zu achten:

1. Zu Beginn einer Kosten-Nutzen-Bewertung muss ein Scoping-Workshop stattfinden, um alle zu klärenden Fragen zu beantworten. Nur durch eine offene Diskussion aller anstehenden Fragen kann eine schnelle und effektive Bewertung ermöglicht werden, weil Fehler von Anfang an vermieden werden.



2. Im Gesetz wird zwischen der Nutzenbewertung (NB) und der Kosten-Nutzen-Bewertung unterschieden. Wenn eine Kosten-Nutzen-Bewertung der Nutzenbewertung als zweiter Schritt folgen soll, müssen jedoch die Anforderungen der Kosten-Nutzen-Bewertung bereits zuvor in der Nutzenbewertung berücksichtigt worden sein. Dies kann schon deshalb bei den Nutzenbewertungen A04-01A und A04-01B nicht stattgefunden haben, da die Effizienzgrenzenmethodik zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht bekannt war. Hieraus folgt jedoch, dass für die Kosten-Nutzenbewertung keine ausreichende Validierung aus den Nutzenbewertungen möglich ist. Zumindest bei der geplanten Ergänzung der Nutzenbewertung muss dieser Punkt jedoch berücksichtigt werden, weshalb die Einschlusskriterien entsprechend gefasst werden müssen: Einbeziehung von Registerdaten zur Ergänzung der Evidenz (siehe Punkt 1.2), keine a priori Beschränkung des Nutznachweises (siehe Punkte 1.1.).
3. Die Maße des Nutzens sind in Abhängigkeit von der Fragestellung auszuwählen. Diese können auch klinische intermediäre Endpunkte und aggregierte Effektmaße sein (siehe 1.4 und 1.5)
4. Die KNB sollte auch in Deutschland stets aus der gesellschaftlichen Perspektive erfolgen.
5. Jedes Verfahren schließt ein internes und ein unabhängiges externes Reviewverfahren (mindestens 2 Reviewer) ein, wie in der Wissenschaft bei allen hochwertigen Journalen üblich.

1.4 Angemessene Operationalisierung von Nutzen: Berücksichtigung von Lebensqualität

Entsprechend der breiten, umfassend angelegten Nutzendefinition des Gesetzes muss der Nutzen abhängig von der Fragestellung in unterschiedlichen Effektmaßen operationalisiert werden. Neben verringerter Mortalität und Morbidität sind auch Patient Reported Outcomes (wie etwa verbesserte Lebensqualität, erhöhte Patientenzufriedenheit und gesteigerte Nutzwerte), verbesserte Compliance und reduzierte Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung erfolgt die Auswahl der Effektmaße in der Reflektion der Fragestellung.

Um die Lebensqualität ausreichend in der ökonomischen Bewertung zu berücksichtigen, nehmen hochaggregierte Effektmaße eine Sonderstellung ein. International wird hier das QALY-Konzept als eine Option angesehen (Konzept der qualitäts-korrigierten Lebensjahre). Mit QALYs oder anderer Nutzwertmaßen lassen sich Effekte auf die Lebensdauer und die vom Patienten wahrgenommene Qualität des Lebens aggregiert in einem Effektmaß abbilden. Der Grundgedanke ist dabei, dass ein zusätzliches Jahr, das in einem guten Gesundheitszustand verbracht wurde, für den Patienten einen höheren Wert hat als ein Jahr in einem schlechteren Gesundheitszustand. Entsprechend dem im Gesetz festgelegten umfassenden Nutzenbegriff und der Abhängigkeit von Kontext und Perspektive müssen die jeweils zu verwendenden Nutzenmaße auftragsbezogen im Rahmen eines Scoping-Prozesses



(Scoping-Workshop) entsprechend der Prozessdarstellung definiert werden. Dies wurde im Verfahren G09-02 bislang nicht durchgeführt. Erneut besteht die Gefahr, dass durch eine Nichtberücksichtigung von Lebensqualität Patienten unangemessen benachteiligt oder gefährdet werden.

1.5 Angemessene Berücksichtigung von relevanten Endpunkten in der Bewertung

1.5.1 Endpunkte bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms

Als relevante Endpunkte bei akutem Koronarsyndrom sind in der gesundheitsökonomischen Literatur^{10 11} folgenden Endpunkte regelmäßig berücksichtigt: Kardiovaskuläre Todesursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierung und schwerwiegende Blutungen. In der Auflistung des IQWiG für die Kosten-Nutzen-Bewertung G09-02 fehlen demnach:

- die Revaskularisierung und
- der Schlaganfall.

Die entsprechenden Effektschätzer sind je nach Subtyp auf der Basis der RCT Studien zu wählen und in der Literatur zu finden^{10;11}: für NSTEMI/UA¹² und für STEMI Patienten für Tag 0-30 (CLARITY)¹³ und für Monat 1-12 aus^{14,10}.

1.5.2 Endpunkte bei der Therapie der symptomatischen pAVK

Für die symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit sollten bzgl. der für die gesundheitsökonomische Bewertung folgende Punkte hinsichtlich der relevanten Endpunkte beachtet werden:

1. Trennung der pAVK Kosten von den Kosten für Sekundärereignisse (siehe Manuskript „Epidemiologie und Kosten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) in Deutschland“ unter Punkt 2.1 „unveröffentlichte Literatur“). Sekundärereignisse sind gesondert zu berücksichtigen, insbesondere wenn Subpopulationen modelliert werden (siehe auch Punkt 4).
2. Die Ereigniskosten sind so wie im vorläufigen Berichtsplan G09-02 dargestellt unvollständig und inkorrekt:
Es ist nicht der kombinierte Endpunkt zu berücksichtigen, sondern die einzelnen, spezifischen Endpunkte wie Myokardinfarkt, ischämischer Insult und vaskulär bedingter Tod. Andernfalls ist keine spezifische Analyse mit richtigen Kostenschätzern möglich.
3. Außerdem gilt es auch gastrointestinale Nebenwirkungen (z.B. peptisches Ulkus) und Blutungen zu berücksichtigen¹⁵



4. Entscheidend für eine adäquate Beurteilung ist die Stratifizierung nach dem individuellen Patientenrisiko, wie aus REACH¹⁶ bekannt: Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAD), sowie die korrelierten atherothrombotischen Manifestationen am cerebrovaskulären (CVD) und koronarem (CAD) Gefäßsystem. Dies ist entscheidend, da die Anzahl der betroffenen Gefäßsysteme einen Einfluss auf das Outcome hat, in REACH beispielhaft:

Outcomes Data for 1 year					
Event per Year	CAD+CVD+PAD	CAD+PAD	CAD+CVD	CVD+PAD	PAD alone
Nonfatal MI	1,83%	1,72%	1,49%	1,08%	1,00%
Nonfatal Stroke	4,39%	3,54%	1,24%	4,93%	0,81%
CV death	3,93%	2,40%	3,23%	2,15%	1,37%

1.6 Wahl eines angemessenen Zeithorizonts

Insgesamt ist festzustellen, dass der Zeithorizont der Modellierung von der Behandlungszeit zu unterscheiden ist.

1.6.1 Symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit

Das im vorläufigen IQWiG-Berichtsplan G09-02 vorgeschlagene primäre Szenario (S. 16/17) bezieht sich auf den durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) belegten Zeitraum. Hierbei ist die CAPRIE Studie⁶, die ausschlaggebende Studie für symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit. Es ist korrekt, dass Patienten bis zu 36 Monate behandelt wurden, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1,91 Jahre. Deshalb wäre eine Behandlungsdauer von 2 Jahren als Base Case vermutlich robuster. Der Zeithorizont der Modellierung selbst muss ausreichend lange gewählt werden, um alle Effekte zu berücksichtigen. In der peer-review Literatur finden sich die Ergebnisse entsprechender Modelle, auch spezifisch für Deutschland.¹⁵

In sekundären Szenarios könnte dann auf eine längere Behandlungsdauer eingegangen werden, wie beispielsweise Szenarien über 36 Monate.

1.6.2 Akutes Koronarsyndrom

Für die Behandlung von STEMI Patienten sind die 28 Tage als primäres Szenario, wie im vorläufigen Berichtsplan vorgeschlagen (S. 16/17), nicht angemessen. Auf Grund der bereits in dieser Stellungnahme genannten Punkte (siehe insbesondere 1.1. und 1.5) empfehlen wir auch für diese Patienten von einer Behandlungsdauer von 12 Monaten auszugehen. Die 28 Tage Behandlungsdauer könnten unter Umständen in einem möglichen sekundären Szenario untersucht werden. Als primäres Szenario haben sie weder wissenschaftlich (siehe Punkt 1.1.), noch auf der Basis von realen Verschreibungsdaten eine ausreichende Berechtigung.



Auch die vorgeschlagenen sekundären Szenarien für NSTEMI-AKS mit 3 Monaten und für STEMI mit einer Behandlung im Rahmen des „Krankenhausaufenthalts“ sind nicht ausreichend gerechtfertigt. Insbesondere stehen die 3 Monate zur Behandlung des NSTEMI-AKS stehen im Widerspruch zu Leitlinien^{1,3} und Studiendaten^{6,12,13}. Darüber hinaus ist eine Festlegung der STEMI Behandlung auf die Dauer des „Krankenhausaufenthalts“ eine sehr „vage“ Definition, da dieser, der wie bereits mehrfach im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren diskutiert worden ist, zeitlich schlecht definiert ist und sich mit der Zeit ändert.

Die Modellierung beim akuten Koronarsyndrom sollte - bei einer Behandlungsdauer mit Clopidogrel für 1 Jahr - über Lebenszeit erfolgen, wie in der Gesundheitsökonomie bei derartigen Interventionen international üblich.^{10,11} Würde nur für die Behandlungsdauer modelliert, so wäre jede Aussage unzulässig verkürzt.

1.6.3 Diskrepanz des Zeithorizonts von Kosten und Nutzen

Die Forderung des IQWiG, den Zeithorizont für die Kostenabschätzung so anzusetzen, dass er alle relevanten Kosten erfasst, ggf. auch bezogen auf die Restlebenserwartung des Patienten, ist zu begrüßen. Eine Beschränkung des Nutzens auf diejenigen Zeiträume, für die Evidenz vorliegt, wie im IQWiG Methodenpapier zur Kosten-Nutzenbewertung suggeriert wird, muss in diesem Zusammenhang jedoch abgelehnt werden.

Eine sinnvolle ökonomische Analyse bedingt, den gleichen Zeithorizont sowohl für Kosten als auch Nutzen anzuwenden. Hier ist auch zu bedenken, wann die Ergebnisse einer Kosten-Nutzen-Bewertung auf der Basis empirischer Daten zur Verfügung stehen könnten. Bei einer möglicherweise lebenslangen oder zumindest mehrjährigen Erhebung von Nutzen und Kosten, würde eine Bewertung somit erst nach mehreren Jahren erfolgen können. Ohne das Mittel der Modellierung würde ein entsprechend langer Zeitraum verstreichen, der keine Entscheidungsgrundlage bietet.

Wenn Kosten mittels Modellierung auf einen längeren als den Untersuchungszeitraum extrapoliert werden, müssen auch die Outcomes auf den gleichen Zeitraum ausgedehnt werden. Natürlich müssen dabei Annahmen über die Stabilität der Outcomes getroffen werden, welche dann im Rahmen des Modells variiert und mittels Sensitivitätsanalyse überprüft werden sollten.¹⁷



1.7 „Ausgaben-Einfluss-Analyse“ innerhalb des Kosten-Nutzenverfahrens G09-02 nicht zielführend: die Budgetbedeutung darf nicht die Basis für Erstattungsentscheidungen sein

Eine „Ausgaben-Einfluss-Analyse“ dient der Budgetplanung und hat das Ziel der Planbarkeit von Ausgaben. In dem Fall der G09-02 handelt es sich jedoch eher um eine „umgekehrte“ Planung, nämlich die Planbarkeit von Ersparnissen im Falle von Nicht-Erstattungsfähigkeit, bzw. unter Berücksichtigung eines empfohlenen Höchstbetrags. Dies ist nicht zielführend und unüblich.

Es sei bemerkt, dass eine Ausgaben-Einfluss-Analyse ihrer Methode nach eben gerade nicht der Unterstützung von Erstattungsentscheidungen dient. Eine Basierung von Erstattungsentscheidungen auf einer Ausgaben-Einfluss-Analyse macht vor auch dem Hintergrund von nicht festgeschriebenen Gesundheitsbudgets keinen Sinn und wird so auch nicht international angewandt. **Es wirft massive ethische Bedenken auf, wenn ein möglicher Budget-Einfluss die Entscheidungsgrundlage über die Sinnhaftigkeit einer Technologie sein sollte.**

1.8 „Ausgaben-Einfluss-Analyse“ innerhalb der Kosten-Nutzenbewertung G09-02 inhaltlich so nicht möglich

Im Falle des hier betrachteten Clopidogrels handelt es sich derzeit um ein Produkt in einem generischen Umfeld. Das bedeutet, dass eine hohe Marktdynamik herrscht und Marktanteile einer ständigen Veränderung unterworfen sind.

Damit stellen sich unter anderem folgende inhaltliche Probleme:

1.) Wahl der „aktuellen Preise“

Wie werden die sich sehr dynamisch ändernden Preise angemessen abgebildet? Weiterhin besteht eine hohe Dichte an Rabatt-Verträgen, die teilweise nicht öffentlich sind und sich auch im Zeitverlauf ändern. Wie werden diese Veränderungen innerhalb des Modells abgebildet? Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse kann hier kaum korrekt die Dynamik und korrekten Preise abbilden.

2) Abbildung der Marktdynamik/Entwicklung von Marktanteilen

Bei der Budget-Impact Analyse ist international üblich, die Durchdringung einer Technologie durch den sich langsam ändernden Marktanteil zu modellieren. Dies sollte hier analog erfolgen, da nur bei einer kompletten Änderung der Erstattungsfähigkeit „binäre“ Effekte auf den Marktanteil einer Technologie erfolgen. Auch hier stellt sich die Schwierigkeit, wie in einem generischen, sehr dynamischen Markt, die Marktanteile und ihre Verschiebung durch einen „aktuellen“ (siehe Punkt 1) oder einen „Höchstpreis“ vorherzusagen sind.



1.9 Möglicher „off-label“ Comparator Aspirin

Innerhalb der Kosten-Nutzen-Bewertung G09-02 wird Clopidogrel in der Monotherapie bei pAVK mit Aspirin verglichen. Es stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob mit Aspirin wirklich der richtige Comparator gewählt worden ist. Laut der Fachinformation von Aspirin protect und Aspirin N ist der Wirkstoff in Deutschland nicht zur Behandlung von PAVK zugelassen. Die Anwendungsgebiete für die beiden Aspirin Wirkstoffe sind laut der deutschen Fachinformation^{18, 19} die folgenden:

Aspirin protect 100 mg

- instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie
- akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie
- Reinfarktprophylaxe
- nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z.B. nach ACVB, bei PTCA),
- zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind.
- Kawasaki-Syndrom:
 - zur Entzündungshemmung für die Dauer der febrilen Phase
 - zur prophylaktischen Thrombozytenaggregationshemmung bei koronararteriellen Aneurysmen

Hinweis: Aspirin protect 100mg eignet sich auf Grund seines Wirkstoffgehaltes nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen.

Aspirin protect 300 mg

– Zur Reinfarktprophylaxe.

Hinweis: Aspirin protect 300mg ist nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen vorgesehen.

Aspirin N 100 mg

- instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie
- akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie
- Reinfarktprophylaxe
- nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z.B. nach ACVB, bei PTCA),
- zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind.

Hinweis: Aspirin N 100mg eignet sich auf Grund seines Wirkstoffgehaltes nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen.

Aspirin N 300 mg:

- Zur Reinfarktprophylaxe.

Hinweis: Aspirin N 300mg ist nicht zur Behandlung von Schmerzzuständen vorgesehen.



2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen, insbesondere bislang unpublizierte Daten

2.1 Angemessene Abbildung der Kosten der symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Auf der Basis eines bisher nicht veröffentlichten systematischen Literatur-Reviews wurden die Erkrankungskosten pro Patient für Deutschland ermittelt. Dabei wurde insbesondere berücksichtigt, dass neben den Erkrankungskosten für pAVK bekanntlich risikoabhängig weitere Kosten für atherothrombotische Ereignisse auftreten, die sich hinzuaddieren:

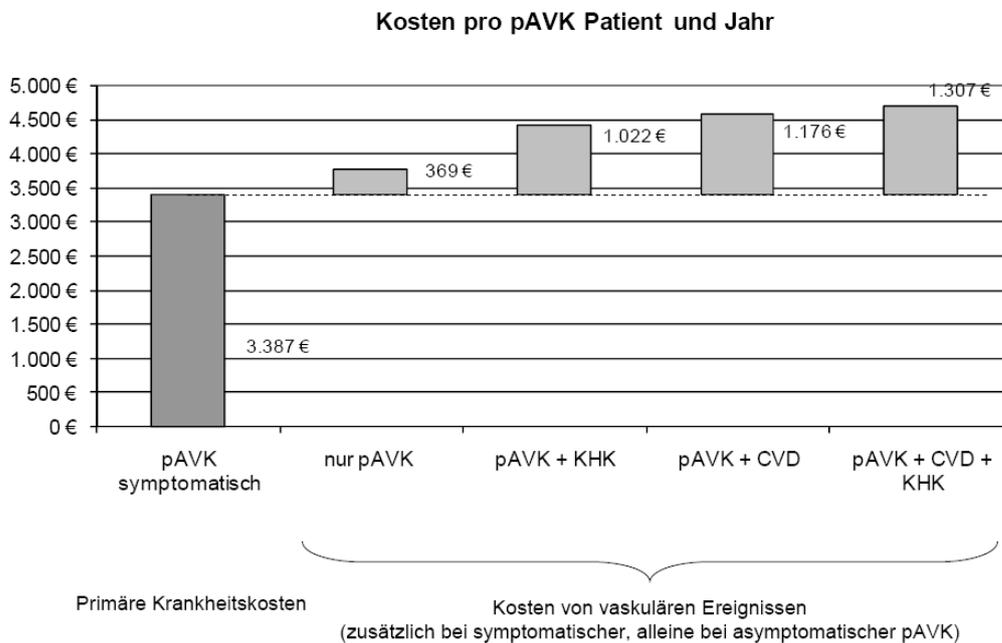
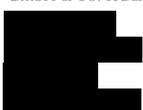


Abbildung 3: Kosten pro Patient und Jahr mit symptomatischer (bzw. asymptomatischer pAVK) in Deutschland

Das entsprechende Manuskript stellen wir dem IQWiG zur Verfügung, um zu einer angemessenen Modellierung beizutragen.



2.2 Bedeutung der Modellierung von Adhärenz

Es muss in der gesundheitsökonomischen Modellierung regelmäßig die Adhärenz berücksichtigt werden. Dies gilt auch und insbesondere bei der Sekundärprävention.

Zu berücksichtigen sind im Modell die Patienten-Adhärenz sowie die Therapieadhärenz der Ärzte.

Zur Therapieadhärenz der Ärzte konnten in einer Arbeit die Auswirkungen einer adhärenteren Therapie auf die Therapiekosten nachgewiesen werden. Durch eine leitliniengerechte Medikationseinnahme, erhöhen sich zwar die Medikationskosten, die gesamten Therapiekosten verringern sich jedoch auf Grund der vermiedenen Nebenwirkungen. Um dies bei der Methodik berücksichtigen zu können, stellen wir die entsprechende Arbeit dem IQWiG zur Verfügung.

Unsere theoretische Modellberechnung wurde kürzlich durch die Analyse von Registerdaten durch Bramlage et al.²⁰ unterstützt. Fatale Ereignisse aber auch Myokardinfarkte konnten signifikant reduziert werden. Die Autoren schließen ihre Untersuchung mit der Aussage, dass weniger als die Hälfte der dafür geeigneten Patienten eine leitliniengerechte Medikation erhalten und deshalb hinreichend Raum zur Verbesserung der Versorgungssituation vorhanden ist. Ein weiterer Grund, um zum Wohle des Patienten eine angemessene, leitliniengerechte Therapie zu fordern. **Bei der Modellierung im Rahmen des IQWiG Verfahrens G09-02 sollten die Gesichtspunkte der Patienten- und Verschreibungs-Adhärenz der Ärzte jedenfalls berücksichtigt werden. Hierzu findet sich bislang keine Aussage im vorläufigen Berichtsplan G09-02.**

Für Rückfragen oder eine wissenschaftliche Erörterung stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

ppa. Monika Fenzau
Director Market Access

i.V. Priv. Doz. Dr. med. Aljoscha Neubauer
Assoc. Director Health Economics
& Outcomes Research



Literatur

- ¹ Van de Werf F et al., The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology; Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation; ESC Guidelines 2008; European Heart Journal 2008;29, 2909-2945
- ² Zeymer et al., Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice; Eur Heart J. 2006 Nov;27(22):2661-6
- ³ Hamm et al., IQWiG gegen den Rest der Welt / Bericht des IQWiG zur Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel beim akutem Koronarsyndrom (ACS); Kardiologe 2009, 3:207-210
- ⁴ Montalescot G et al for the OPERA Investigators, STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry); European Heart Journal (2007) 28, 1409–1417
- ⁵ Silber et al., Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation; Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(43):A 2863-8
- ⁶ CAPRIE Steering Committee, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE); Lancet 1996 Nov 16;348(9038):1329-39
- ⁷ Sacco RL et al, Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke; N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1238-51. Epub 2008 Aug 27
- ⁸ IQWiG, Abschlussbericht, Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen – Auftrag A04-01A, Version 1.0, Stand: 30.06.2006
- ⁹ IQWiG, vorläufiger Berichtsplan, Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom – Auftrag G09-02, Stand: 14.06.2010
- ¹⁰ Berg J et al, Cost-effectiveness of clopidogrel in myocardial infarction with ST-segment elevation: a European model based on the CLARITY and COMMIT trials; Clin Ther. 2007 Jun;29(6):1184-202
- ¹¹ Brüggenjürgen B et al., Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany; Eur J Health Econ 2007 Mar;8(1):51-7
- ¹² The CURE Trail investigators, Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation; N Engl J Med. 2001 Aug 16 345(7):494-502
- ¹³ Sabatine et al., Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation; N Engl J Med. 2005 Mar 24; 352(12):1179-89
- ¹⁴ Main C et al., Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation; Health Technology Assessment 2004 Vol. 8: No. 40
- ¹⁵ Berger K et al., Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany; Curr Med Res Opin 2008 Jan;24(1):267-74



¹⁶ Steg PG et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with artherothrombosis; JAMA 2007;297(11):1197-1206

¹⁷ IQWiG. Dokumentation der Stellungnahmen zum „Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Version 2.0“ Version 1.0 vom 12.10.2009

¹⁸ Fachinformation zu Aspirin[®] protect 100 mg/-300 mg

¹⁹ Fachinformation zu Aspirin[®] N 100mg/-300mg

²⁰ Bramlage et al, The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction; Heart 2010; 96:604-609



Zusammenfassung

Ziel: Die Epidemiologie und jährlichen Kosten für Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) in Deutschland zu ermitteln.

Methoden: Zunächst wurde ein systematischer Review der Literatur zur Epidemiologie sowie zu den Kosten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit durchgeführt. Darauf aufbauend wurden für symptomatische und asymptomatische periphere Verschlusskrankheit die Kosten pro Patient und Jahr ermittelt: reine pAVK, sowie mit zusätzlichen atherothrombotischen Manifestationen wie koronare Herzerkrankung (KHK) oder cerebrovaskulärer Erkrankung (CVD) bzw. mit Beteiligung aller 3-Gefäßbette (PAVK, KHK, CVD). Durch Verknüpfung von Epidemiologie und Kosten wurden die Jahreskosten pro Patientengruppe für Deutschland ermittelt.

Ergebnisse: Zur Epidemiologie wurden aus 108 Literaturfunden letztlich 6 Studien mit 15 Veröffentlichungen eingeschlossen. Bei den Kosten wurden aus 33 Literaturfunden letztlich 2 Studien eingeschlossen. Es ergab sich eine Prävalenzrate von 5,71% ab dem 45ten Lebensjahr für eine pAVK, wobei etwas mehr als die Hälfte (57%) asymptomatisch ist. Insgesamt finden sich geschätzte 2,2 Millionen Patienten mit pAVK in Deutschland, von denen mehr als ein Drittel eine weitere Gefäßmanifestation aufweist. Die jährlichen direkten Kosten für das Gesundheitssystem erreichen eine Höhe von geschätzten 4,7 Mrd Euro (95% Konfidenzintervall aus der multivariaten Sensitivitätsanalyse 0,94 bis 8,48 Mrd Euro).

Schlussfolgerungen: Die pAVK betrifft einen großen Anteil der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland, verbunden ist dies mit signifikanter Morbidität und Mortalität und somit hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Über die Hälfte der Patienten sind asymptomatisch und gehen trotzdem mit Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall einher, weshalb risikoreduzierende Screening- und Therapiestrategien einzusetzen sind.

Abstract

Objective: To assess epidemiology and yearly costs for patients with peripheral arterial disease (PAD) in Germany.

Methods: First, a systematic literature review of epidemiology and costs of PAD were conducted. Based on this for symptomatic and asymptomatic PAD the costs per patient and year were calculated: PAD only, and PAD with additional atherothrombotic manifestations coronary artery disease (CAD) or cerebrovascular disease (CVD) or manifestation at all three vascular beds (PAD, CAD, CVD). By combining epidemiology and costs the yearly costs per patient group and for Germany were calculated.

Results: On epidemiology from 108 literature hits 6 studies with 15 publications were included. On costs from 33 references 2 studies were included. A prevalence rate of 5.71% for any PAD in a population >45 years was calculated with more than half (57%) being asymptomatic. For Germany, in total 2.2 Million patients with PAD exist, more than one third of those with at least one additional vascular manifestation. Yearly direct costs for the health care system summarize to estimated 4.7 billion Euros (95% confidence interval in multivariate sensitivity analysis 0.94 to 8.48 billion Euros).

Conclusion: PAD affects a large proportion of the German adult population with not only significant morbidity and mortality but also associated costs for the health care system. A significant proportion of patients is asymptomatic but nevertheless is at risk for vascular events such as myocardial infarction and stroke, therefore screening and therapy strategies to reduce risks should be considered.

Schlüsselworte: *periphere arterielle Verschlusskrankheit, Epidemiologie, Kosten, Gesundheitsökonomie, systematischer Review, Prävalenz, Inzidenz*

Key Words: *peripheral arterial disease; epidemiology, costs, health economics, systematic review, prevalence, incidence*

Einleitung

Artherothrombose und deren Manifestationen zählt zu den häufigsten Erkrankungs- und Todesursachen in der westlichen Welt [1]. Dabei sind die Manifestationen an Herz (koronare Herzerkrankung, KHK) und Gehirn (cerebrovaskuläre Erkrankung, CVD) weit häufiger in der Bevölkerung bekannt als die Manifestation an den Extremitäten (periphere arterielle Verschlusskrankheit, pAVK). Dies steht im Widerspruch dazu, dass die pAVK eine in der älteren Bevölkerung relativ häufige Erkrankung ist [2], die zudem gut diagnostizierbar ist. Das klinische Spektrum der symptomatischen pAVK reicht dabei von belastungsabhängigen Schmerzen beim Gehen (Claudicatio intermittens) bis hin zu kritischer Extremitätenischämie mit Ruheschmerz, Ulzera, Gangrän und letztlich Verlust der Extremität. Häufig ist die pAVK jedoch gänzlich asymptomatisch, es kann mittels ABI Messung eine signifikante Beeinträchtigung des Blutflusses gemessen werden. Dieser Test (der Knöchel-Arm-Index, Ankle-Brachial Index (ABI)) erlaubt eine relativ schnelle und zuverlässige Diagnosestellung. Aufgrund guter Testcharakteristika und einfacher Durchführbarkeit wurde dieses Messverfahren auch in vielen großen „real-life“ Studien wie z.B. getABI und REACH eingesetzt ([3]; [4]), Diese Studien erlauben auch Aussagen über die asymptomatische pAVK in der Bevölkerung. Trotz vorliegender Studien liegen verlässliche Schätzungen zur Epidemiologie und Kosten der pAVK für Deutschland nur sehr bedingt vor. Ziel dieser Arbeit ist es, die Epidemiologie und die Kosten der pAVK für Deutschland systematisch darzustellen.

Methoden

Systematischer Review zur Epidemiologie und Erkrankungskosten

Zur Beantwortung der Frage, hinsichtlich Erkrankungshäufigkeit der pAVK in Deutschland erfolgte eine systematische Literatursuche. In die Bewertung wurden alle Studien einbezogen, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

(Tabelle 1)

Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde am 14.08.2008, die letzte Nachrecherche am 05.11.2008 in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken (spezielle EMBASE Datenbank, die neben vielen weiteren u.a. komplett MEDLINE enthält, verifiziert anhand NCBI NIH MEDLINE)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die genauen Suchstrategien für die Suche in den bibliographischen Datenbanken finden sich im Anhang. Die Suche wurde durch Handsuche anhand der Literaturverzeichnisse der gefundenen Literatur und von Übersichtsarbeiten ergänzt.

Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von zwei Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Mehrfachveröffentlichungen

Die einzuschließenden Publikationen wurden daraufhin durchgesehen, ob sie Mehrfachveröffentlichungen ein und derselben Studie darstellten. Bei Mehrfachveröffentlichungen wurden alle Publikationen den entsprechenden Studien zugeordnet und alle Daten, die auswertbar waren und Informationen zu den oben aufgeführten Zielkriterien bereitstellten, herangezogen.

Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab. Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Zwei Gutachter führten die Datenextraktion unabhängig voneinander durch. Im Anschluss daran erfolgte ein Abgleich der extrahierten Daten für jede Studie.

Informationssynthese und -analyse

Hier werden die Studien anhand der Hauptcharakteristika (Studiendesign, Zielkriterien, Hauptergebnis) beschrieben. Inhaltlich wurde symptomatische pAVK anhand von Patientensymptomen ermittelt, während die Gesamt-Prävalenz der pAVK anhand der ABI-Messung definiert wurde. Aufgrund der Uneinheitlichkeit der bestehenden Studien (Design, Ein-/Ausschlusskriterien) wurde keine weitere Synthese im Sinne einer Meta-Analyse durchgeführt.

Systematischer Review zu den Krankheitskosten

Zur Beantwortung der Frage, hinsichtlich welche Krankheitskosten bei der pAVK in Deutschland auftreten, erfolgte eine systematische Literatursuche. Die Vorgehensweise war dabei analog wie für die Epidemiologie dargestellt. Die Suchstrategie im Detail findet sich im Anhang.

Modellierung der Kostenkonsequenz

Die Modellierung der Kostenkonsequenz erfolgte durch die Verknüpfung der epidemiologischen Daten (Prävalenz) und der jährlichen Kosten der verschiedenen Krankheitsausprägungen. Historische Kostendaten wurden anhand der deutschen Inflationsrate (Verbraucherpreisindex "Gesundheitspflege", Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, Deutschland; www.destatis.de) an das Jahr 2008 angepasst. Als relevante Gesamtbevölkerung für Deutschland wurden 82 Millionen verwendet.

Im Detail wurde die Prävalenz der pAVK auf die beiden Gruppen symptomatische und asymptomatische pAVK aufgeteilt. **Abbildung 1** zeigt schematisch den Modellaufbau.

Für Patienten mit symptomatischer pAVK (d.h. Fontaine Stadien \geq II) konnte die Prävalenz direkt mit den Jahrestherapiekosten [5] verknüpft werden. Dabei beinhaltete die Kostenermittlung dort empirisch erhobene Daten über die stationäre sowie ambulante Versorgung, Rehabilitation, Pflege und Arzneimittel. Zusätzlich besteht, wie aus REACH [4] bekannt ein erhebliches Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse. Dieses tritt vermutlich analog auch bei asymptomatischen pAVK Patienten auf.

Die asymptomatische pAVK (identifiziert anhand der ABI-Messungen) wurde zunächst weiter auf die verschiedenen Krankheitsmanifestationen/-schweregrade aufgeteilt. Dies erfolgte auf der Basis deutscher Daten, die in der get-ABI Studie erhoben wurden: nach Allenberg et al [3] hatten 63% nur eine pAVK, bei 22% fand sich zusätzlich eine KHK, bei 8% eine CVD. In 6% fand sich eine 3-Gefäßerkrankung. Für die asymptomatischen pAVK Patienten wurde angenommen, dass die Kosten lediglich aufgrund entstehender Ereignisse auftreten. Diese sind insbesondere Myokardinfarkt, Apoplex und kardiovaskulärer Tod. Die Häufigkeit dieser Ereignisse wurde für ein Jahr in dem weltweiten REACH Register erhoben [1]. Die europäischen [2] und deutschen [6] Daten weichen nicht wesentlich ab, so dass die

Ereignisratenschätzung aufgrund der höheren Fallzahl und fehlenden Detailanalyse der europäischen Daten an den weltweiten Daten erfolgte. Die an die Epidemiologie angepassten jährlichen Ereignisraten für Deutschland wurden nun mit den Kosten der Ereignisse verknüpft. Basierend auf der Arbeit von Brüggengjürgen et al. [7] wurden für einen Myokardinfarkt 11'672 €, für einen Apoplex 17'864 € und für einen Todesfall 7'867 € angenommen. Dabei beruhen die direkten Todesfall-Kosten auf der Annahme, dass 20% ohne weitere Kosten versterben, während 80% zunächst einer Akuttherapie zugeführt werden (gemittelt aus Myokardinfarkt, Apoplex, sowie Revaskularisierung).

Im letzten Schritt wurde eine multivariate Sensitivitätsanalyse mithilfe des Programms @risk 4.5 (Palisade Corporation, Ithaca, USA) unter Anwendung eines Monte-Carlo-Ansatzes (n = 10 000 Wiederholungen) durchgeführt. Kostendaten wurden mit einer LogNormalverteilung, die Prävalenzen mit einer uniformen Verteilung +/- 20% des Wertes modelliert.

Ergebnisse

Erkrankungshäufigkeit

Abbildung 2 zeigt das Consort Flow-Chart zu den ein- und ausgeschlossenen Studien aus der Literatur-Suche.

Das Ergebnis der Informationssynthese zur Erkrankungshäufigkeit zeigt **Tabelle 2**. Es zeigt sich eine große Heterogenität der Einschlusskriterien, mit entsprechenden Unterschieden in den erhaltenen Prävalenzraten. Diese reichen für die symptomatische pAVK von 1,8 bzw. 0,4% (Männer/Frauen) bis zu 9,2%. Für die mittels ABI Messung ermittelte, asymptotische pAVK ergeben sich Werte zwischen 4,4% und 18%. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass eine klare Altersabhängigkeit für die Prävalenz der pAVK, sowie eine hohe Korrelation mit

anderen artherothrombotischen Manifestationen bestehen – beides Punkte in dem sich hinsichtlich der Einschlusskriterien die Studien unterscheiden.

Wie im Methodenteil beschrieben, wurde für die weiteren Berechnungen eine Prävalenzschätzung für Deutschland verwendet. Diese soll auf einer bevölkerungsbasierten, möglichst repräsentativen Studie beruhen, die auch alle potentiellen Patienten niedrigerer Altersgruppen erfasst. Aufgrund dieses Kriteriums und der höheren Fallzahl sowie Aktualität gegenüber der Monica-Studie wurden die Prävalenzraten der pAVK aus der Heinz-Nixdorf-Studie [7] für die weitere Berechnung als Basisannahme verwendet. Hieraus auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet ergeben sich die in **Tabelle 3** dargestellten Prävalenzraten für Deutschland. In der Summe sind damit ca. 2 Mio. Personen (ab 45 Jahren) von einer pAVK betroffen.

Erkrankungskosten pro Patient

Der systematische Review zu den Erkrankungskosten lieferte primär 33 Publikationen. Nach Ausschluss analog wie oben für die Epidemiologie dargestellt, blieben noch 2 relevante Publikationen zu den Einzelkosten der pAVK und assoziierten Erkrankungen. Im Einzelnen waren 13 Publikationen vor dem Jahr 2000, 17 inhaltlich nicht relevant, eine Publikation [20] basiert auf den Daten der beiden relevanten Arbeiten. In [5] wurden die direkten und indirekten Kosten von pAVK Patienten mit verschiedenen Schweregraden empirisch bestimmt. Eine andere Arbeit [7] ermittelte basierend auf einem Expertenpanel die Ressourcen-Utilization und bewertete diese mit Kosten. In diesem Ansatz finden sich auch Kosten für assoziierte Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Apoplex, wie sie beispielsweise für eine Kosten-Nutzen Modellierung benötigt werden [20]. Der Ansatz über Expertenschätzung ist jedoch weniger evidenzbasiert und wurde deshalb nicht verwendet. Die direkten Kosten pro Patienten und pro Jahr für die symptomatische pAVK wurden aus Holler et al in Höhe von 3.288 € entnommen [5]. Dieser Wert entspricht im Jahr 2008 inflationsbereinigt 3.387 €. Zusätzlich sind Ereigniskosten

auf der Basis der REACH-Risikoschätzer, wie im Detail im Methodenteil beschrieben, zu berücksichtigen. So ergeben die in **Abbildung 3** dargestellten Ein-Jahreskosten pro pAVK Patient.

Krankheitskosten für Deutschland

Basierend auf der Patientenzahl (Tab. 3) und Jahreskosten pro Patient (Abb. 3) wurden die Kosten der pAVK für Deutschland geschätzt. Es ergeben sich Gesamtkosten von etwa 4,67 Mrd. Euro (**Tabelle 4**). Diese verteilen sich auf 2,21 Mrd. € Erkrankungskosten der symptomatischen pAVK und der Rest zusätzliche Ereignisse, sowie Ereignisse bei asymptomatischen Patienten: 292 Mio. € bei nur pAVK, 407 Mio. € mit Zweigefäßerkrankung (pAVK plus KHK oder CVD) und 100 Mio. mit nicht diagnostizierter Dreigefäßerkrankung.

Die multivariate Sensitivitätsanalyse, um die vorhandene Unsicherheit abzuschätzen, ergab mittlere Gesamt-Kosten für pAVK von 4.1 Mrd € mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,94 bis 8,48 Mrd €

Diskussion

Durch Verknüpfung von epidemiologischen Zahlen und den mit der Erkrankung verbundenen Kosten konnten wir den Stellenwert der pAVK für Deutschland darstellen. Es zeigt sich, dass die pAVK nicht nur einen großen Anteil der erwachsenen Bevölkerung betrifft, verbunden mit signifikanter Morbidität und Mortalität, sondern auch mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Über die Hälfte der Patienten sind asymptomatisch und dennoch mit dem Risiko von Komplikationen behaftet.

Eine genaue Diagnostik erfolgte in den im systematischen Review identifizierten Studien mittels ABI-Messung. Dieses Vorgehen könnte die ermittelte Prävalenz über- aber auch unterschätzen.

Die Ermittlung der symptomatischen PAVK mittels Fragebogen dürfte jedoch eher zu einer Unterschätzung der Epidemiologie führen, zumal die asymptomatischen PAVK mittels Fragebogen überhaupt nicht zu identifizieren ist. Jedenfalls bleibt der Epidemiologie eine große Unsicherheit, zumal nur sehr wenige Studien existieren, die ein unselektiertes Kollektiv untersuchen und die ABI Messung anwenden (Tabelle 2). Erschwerend kommt hinzu, dass ein klarer altersabhängiger Anstieg der pAVK bekannt ist [11-14], so dass das Einschlussalter der Studien eine Rolle spielt.

Hinsichtlich der Kosten und Ereignisse stellt sich die Frage, ob bei den asymptomatischen und symptomatischen pAVK-Patienten dasselbe Risiko für Ereignisse anzunehmen ist. Die verwendeten Risiko-Raten die wir aus dem REACH Register annahmen, gelten für symptomatische pAVK-Patienten, während bei asymptomatischer pAVK eventuell niedrigere Ereignisraten auftreten könnten. Hier ist eine Überschätzung der Ereignisraten denkbar, wengleich theoretisch keine großen Unterschiede bestehen sollten [6].

Als risikoreduzierende Strategie wären frühzeitige Diagnostik durch entsprechende Programme und Therapie denkbar. Bei der Therapie sind alle klassischen Risikofaktoren der Atherothrombose zu behandeln, etwa der Bluthochdruck oder eine lipidsenkende Therapie [6]. Eine Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bewirkt eine weitere signifikante Risikoreduktion. Insbesondere die Sekundärprävention mit Clopidogrel führt hier gegenüber ASS zu einer signifikanten Risikoreduktion von Myokardinfarkt und Schlaganfall.[21].

Als Schlussfolgerung kann man festhalten, dass die symptomatische und auch die asymptomatische pAVK und die daraus resultierenden Kosten im Gesundheitswesen einen bedeutenden Stellenwert in Deutschland haben. Trotz zahlreicher groß angelegter Studien besteht eine signifikante Unsicherheit in der Epidemiologie und Ereignisrisiken der einzelnen pAVK Gruppen.

Anhang:

Suchstrategie in Embase zur Epidemiologie der pAVK:

((('incidence'/exp OR 'incidence') OR ('incidence'/exp OR 'incidence')) OR (('prevalence'/exp OR 'prevalence') OR ('prevalence'/exp OR 'prevalence')) AND peripheral AND arterial AND (('disease'/exp OR 'disease') OR ('disease'/exp OR 'disease')) AND (('germany'/exp OR 'germany') OR ('germany'/exp OR 'germany')) AND [2002-2008]/py

Suchstrategie in Embase zu den Kosten der pAVK selbst:

((('cost'/exp) OR 'costs') AND peripheral AND arterial AND (('disease'/exp OR 'disease') OR ('disease'/exp OR 'disease')) AND (('germany'/exp OR 'germany') OR ('germany'/exp OR 'germany'))))

Autorenerklärung

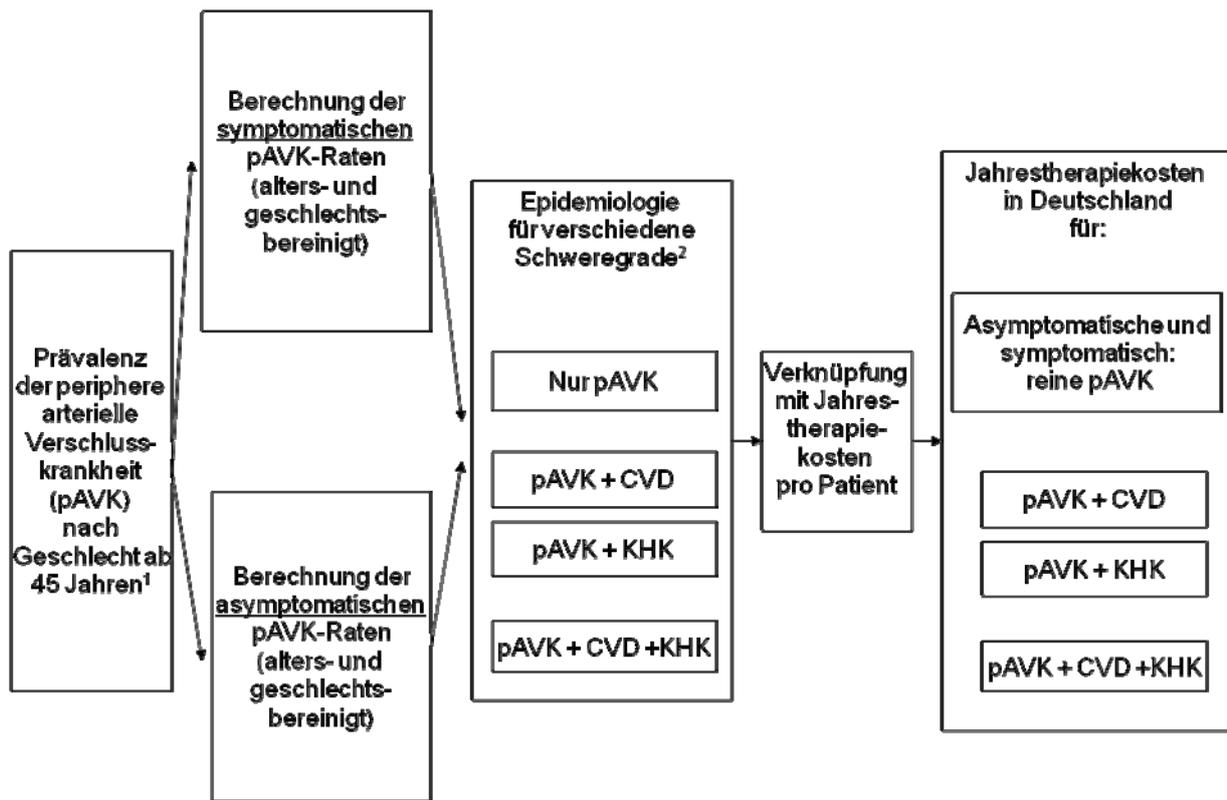
Diese Studie wurde von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (München) unterstützt.

Literatur

1. WHO. The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>;
Accessed 21st Nov 2008 2004
2. Allenberg JR, Trampisch HJ, Darius H, et al. The prevalence, comorbidity and intensity of treatment of peripheral arterial disease in primary care. Results of the getABI study. *Gefasschirurgie* 2004;9:166-171
3. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6880 primary care patients: Cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004;172:95-105
4. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2007;297:1197-1206
5. Holler D, Claes C, Von Der Schulenburg JM. Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease - The German perspective. *Vasa - Journal of Vascular Diseases* 2004;33:145-153
6. Zeymer U, Parhofer KG, Senges J, Röther J. Ambulante Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen. *Deutsches Arzteblatt* 2008;105:769-775
7. Bruggenjürgen B, Rupprecht HJ, Willich SN, et al. Cost of atherothrombotic diseases - Myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease - In Germany. *Journal of Public Health* 2005;13:216-224
8. Rother J, Alberts MJ, Touze E, et al. Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH registry. *Cerebrovascular Diseases* 2008;25:366-374
9. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa - Journal of Vascular Diseases* 2004;33:183-189
10. Lange SF, Trampisch HJ, Pittrow D, et al. Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. *BMC Public Health* 2007;7
11. Erbel R, Mohlenkamp S, Lehmann N, et al. Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Deutsches Arzteblatt* 2008;105:1-8

12. Kroger K. Epidemiology of peripheral arterial disease in Germany. What is evident, what remains unclear? *Hamostaseologie* 2006;26:193-196
13. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *European Journal of Epidemiology* 2006;21:279-285
14. Ladd SC, Debatin JF, Stang A, et al. Whole-body MR vascular screening detects unsuspected concomitant vascular disease in coronary heart disease patients. *European Radiology* 2007;17:1035-1045
15. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *European Heart Journal* 2006;27:2580-2587
16. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al. Ankle-brachial index and peripheral arterial disease. *Gesundheitswesen, Supplement* 2005;67:S57-S61
17. Sander K, Bickel H, Schulze Horn C, et al. Peripheral arterial disease: Predictors and treatment, based on the two-year data of the INVADE study. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008;133:455-459
18. Schulze Horn C, Sander K, Ilg R, et al. Modification of vascular risk factors by intervention on the primary care level. Results of the INVADE project. *Nervenarzt* 2007;78:1413-1419
19. Gysan DB, Latsch J, Bjarnason-Wehrens B, et al. The PreFord Study: A prospective cohort study to evaluate the risk of a cardiovascular event (overall-collective) as well as a prospective, randomized, controlled, multicentre clinical intervention study (high-risk-collective) on primary prevention of cardiovascular diseases in the Ford Motor Company employees in Germany. *Zeitschrift für Kardiologie* 2004;93:131-136
20. Berger K, Hessel F, Kreuzer J, Smala A, Diener HC. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Current Medical Research and Opinion* 2008;24:267-274
21. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339

Abbildungen



¹ Daten der bevölkerungsbezogenen Heinz Nixdorf Recall Studie
² nach GetABI, Allenberg et al

Abb. 1: Schematischer Modelaufbau

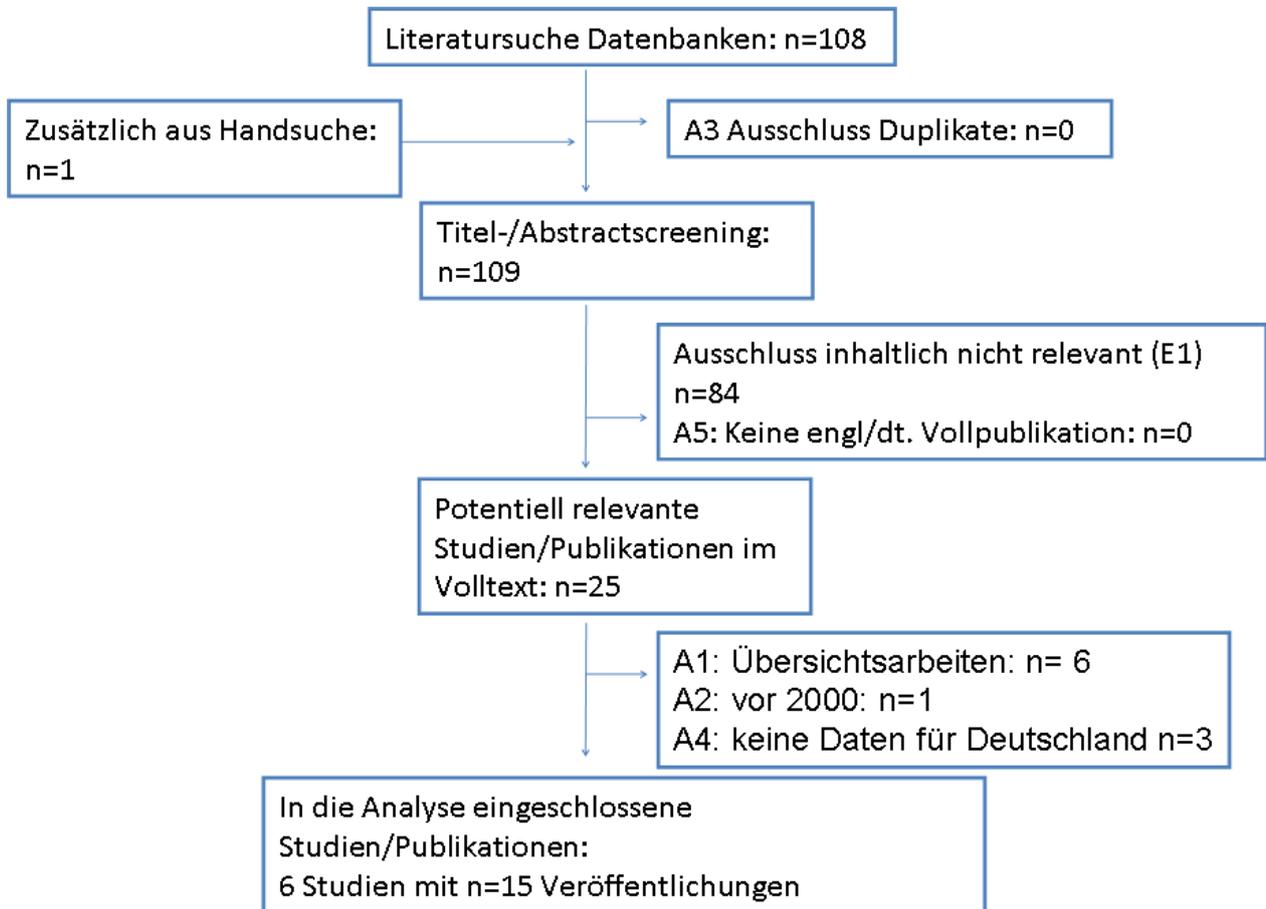


Abb. 2: CONSORT Flow-Chart der systematischen Literatursuche zur Epidemiologie

Kosten pro pAVK Patient und Jahr

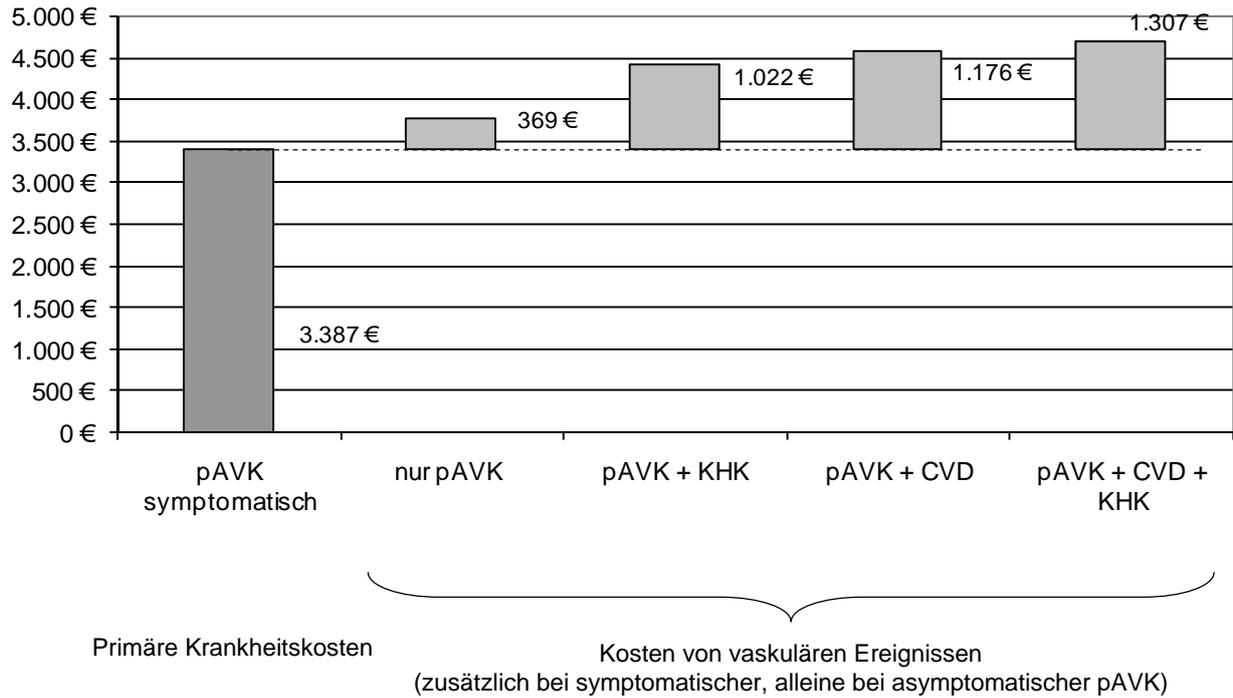


Abbildung 3: Kosten pro Patient und Jahr mit symptomatischer (bzw. asymptomatischer pAVK) in Deutschland

Tabellen

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche zu Epidemiologie und Erkrankungskosten der pAVK

Einschlusskriterien

E1 Inhalt: Epidemiologie (bzw. Erkrankungskosten) der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in Deutschland

Ausschlusskriterien

A 1 Übersichtsarbeiten, Editorials oder Reviews ohne neue inhaltliche Ergebnisse. Studie liefert keine neuen, proprietären Daten zur Fragestellung.

A2 Studien, die ausschließlich auf Zahlen vor 2000 beruhen. Diese Einschränkung erfolgte, um aktuell belastbares Zahlenmaterial zu erhalten.

A3 Doppelpublikationen: Publikation aus der selben Studie ohne relevante Zusatzinformation

A4 Daten nicht spezifisch für Deutschland

A5 Keine Vollpublikation in deutscher oder englischer Sprache verfügbar

Tabelle 2: Erkrankungshäufigkeit der pAVK in Deutschland: Evidenzsynthese aus der systematischen Literatursuche

CVD: cerebrovaskuläre Erkrankung; KHK: koronare Herzerkrankung;

Studie	Studiendesign	Zielsetzung	Jahr, Dauer	Untersuchte Fallzahl/ I Population in Deutschland	Ort der Durchführung	Ermittelte Prävalenz symptomatischer pAVK	Ermittelte Prävalenz der pAVK (mittels ABI Messung)	Andere epidemiologische Ergebnisse /Bemerkungen
REACH[8]	Prospektives Register	Kardiovaskuläre Events bei Patienten mit Arteriosklerose bzw. Risikofaktoren und Alter >=45 J	2003-Nachbeobachtung	ca. 17'142 Westeuropa, ca. 5'594 Deutschland (international >ca. 68'000)	International, multizentrisch über Hausärzte und Internisten	k.A.	Basierend auf [4]: - Nur PAVK 5,0% - Pavk + CVD 1,4% - Pavk + KHK 5,0% - 3 Gefäßkrankung 1,7%	Register schloss primär Risikopatienten ein, Fokus auf Events in der Verlaufsbeobachtung
getABI [2,3,9,10]	Querschnitts-Untersuchung + 3 J Kohortenstudie	Prävalenz und Komorbidität der pAVK in Deutschland; Alter >=65 Jahre	2001; 3 Jahre Nachbeobachtung	6'880 Patienten	Multizentrisch: über 344 Hausarztpraxen (Bevölkerungsstichprobe)	8,7% [3]; 9,2% [10]	Gesamt: 18%, absolut [2]: - Nur PAVK 11,4% - Pavk + CVD 1,5% - Pavk +KHK 4,0% - 3 Gefäßkrankung 1,1%	Eventrisiko in der Nachbeobachtung für Arteriosklerose-Gruppe mit pAVK erhöht
Heinz-Nixdorf Recall [11-14]	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie + Querschnitt;	Prävalenz Kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Bevölkerung; Alter >=45 J.	Einschluss 2000-2003	4'814 (55,8% Teilnahme der ausgewählten Bevölkerungsstichprobe)	Städte im Ruhrgebiet (Bevölkerungsstichprobe)	Männer: 1,8% Frauen: 0,4% [11]	Männer: 6,4% Frauen: 5,1% [13]	pAVK altersabhängig steigend; eine Korrelation zwischen den verschiedenen arteriosklerotischen Risikofaktoren besteht; etwa 50% der Koronar-Patienten haben im MRT nachweisbar auch periphere vaskuläre Erkrankung [14]
MONICA (KORA) [15,16]	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	Kardiovaskuläre Events	1989/90	1'325 mit 13 Jahren Beobachtungsdauer	Augsburg (Bevölkerungsstichprobe)	k.A.	Gesamt 4,4%; Männer: 6,1% Frauen: 2,6%	ABI und Zahl betroffener Gefäßbette starker Prädiktor für Mortalität
INVADE [17,18]	Kohortenstudie; Alter >55 J.	Modifikation von Risikofaktoren durch hausärztliche Intervention	2001-2003;	3'909 mit in der Zwischenauswertung 2 Jahren Nachbeobachtung (aus 10'325 potentiellen Teilnehmern)	Landkreis Ebersberg: AOK-Mitglieder; via 65 Hausärzte	3,7%	Gesamt 16,7%	Hoher Anteil unbekannter pAVK (nur 3,7% bekannt vs. 15,5% ABI)
PräFord [19]	Querschnitt und Kohortenstudie (und randomisierte Intervention)	Risikofaktoren und deren Bedeutung	2003 -	4'234; 10 Jahre Nachbeobachtung geplant	Arbeitnehmer der Ford AG, Visteon GmbH und Deutz AG	k.A.	k.A. (nicht mit ABI erfasst)	

Tabelle 3: Prävalenzraten und errechnete Patientenzahlen in Deutschland mit pAVK

Patientengruppe	Prävalenz > 45 LJ	Geschätzte Patientenzahl Deutschland
Nur pAVK symptomatisch	1,54%	588.907
pAVK + KHK	0,55%	208.967
pAVK + CVD	0,20%	75.988
pAVK + CVD + KHK	0,15%	56.991
Nur pAVK asymptomatisch	2,07%	791.266
pAVK + KHK	0,73%	280.772
pAVK + CVD	0,27%	102.099
pAVK + CVD + KHK	0,20%	76.574
Summe aller pAVK	5,71%	2.181.564

Tabelle 4: Kosten in Deutschland nach Patientengruppen mit pAVK

Patientengruppe		Geschätzte Kosten in Deutschland pro Jahr [Millionen €]
Symptomatisch	Nur pAVK	2.211
	pAVK + KHK	998
	pAVK + CVD	375
	pAVK + CVD + KHK	289
Asymptomatisch (nur Ereignis-Kosten)	pAVK	292
	pAVK + KHK	287
	pAVK + CVD	120
	pAVK + CVD + KHK	100
Alle	Summe	4.673

Bundesärztekammer

Autoren:

Klakow-Franck, Regina, Dr. med.



Vorab per eMail

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
– Institutsleitung –
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Vorläufiger Berichtsplan zur „Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“ (Auftrag G09-02, Version 1.0, Stand 02.06.2010)

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

haben Sie vielen Dank für die Übersendung des vorläufigen IQWiG-Berichtsplans zum Auftrag G09-02 des G-BA für eine „Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom“. Geplant ist eine Kosten-Nutzen-Bewertung über alle versorgungsrelevanten Behandlungsalternativen in den beiden Indikationsbereichen mittels des vom IQWiG entwickelten Effizienzgrenzen-Konzeptes. Zu unserer Kritik an diesem Bewertungsansatz dürfen wir auf unsere Stellungnahmen vom 31.03.2008 und 20.04.2009 sowie unsere ergänzenden Erläuterungen vom 09.06.2009 verweisen.

Ein technischer Anhang zu der im Berichtsplan beabsichtigten Ausgaben-Einfluss-Analyse zur Abschätzung der finanziellen Konsequenzen einer Erstattung des zu bewertenden Arzneimittels wurde unseres Wissens bisher nicht veröffentlicht; dies wäre jedoch aus unserer Sicht wünschenswert. Falls wir eine Publikation zur Methodik der Budget-Impact-Analyse durch das IQWiG übersehen haben sollten, bitten wir um Übersendung.

Für uns ist nicht ersichtlich, inwieweit die Ergebnisse der „Machbarkeitsstudie zur Validitätsprüfung der Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung am Beispiel der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit durch Thrombozytenaggregationshemmer“ von Prof. Wasem in den Berichtsplan eingeflossen sind. Die Ergebnisse der Pilotstudien zur Kosten-Nutzen-Bewertung wurden vor einem Jahr vorgestellt und zeigten unseres Erachtens mögliche methodische Probleme des Effizienzgrenzen-Konzeptes auf. Bisher wurden offenbar die Ergebnisse der drei Pilotstudien nicht veröffentlicht. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns zumindest den Abschlussbericht der Machbarkeitsstudie von Prof. Wasem zur Kenntnisnahme übersenden könnten.

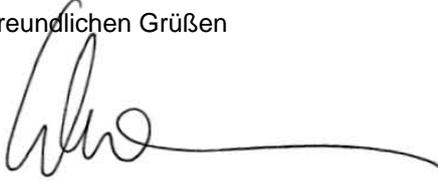


Bitte verstehen Sie dieses Schreiben als lediglich vorläufige Stellungnahme. Eine abschließende Stellungnahme werden wir gegebenenfalls nach Erhalt des Abschlussberichtes zur Machbarkeitsstudie von Prof. Wasem nachreichen; hierfür dürfen wir zur Einreichung schon jetzt um eine Fristverlängerung bitten.

Schreiben der
Bundesärztekammer
vom 08.07.2010

Seite
2 von 2

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'R' followed by a long horizontal line.

Dr. med. Regina Klakow-Franck, M. A.
Leiterin der Dezernate 3 und 4
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Autoren:

Lietz, Christine

Wilken, Matthias

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr. med.

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom (Bewertungsvorhaben G09-02)

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom (Bewertungsvorhaben G09-02) wie folgt Stellung:

1. Auswahl der Komparatoren

Der vorliegende Berichtsplan sieht vor, das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Behandlung

- mit Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit,
- mit Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur Monotherapie mit ASS bei Patienten mit
 - akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) und
 - akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung (STEMI)

zu bewerten.

Entsprechend den Festlegungen zur Auswahl der Vergleichstherapie in den „Allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten“ (S. 15)ⁱ, wonach für die Erstellung der Effizienzgrenze alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen in eine Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden, führt der Berichtsplan (S. 13)ⁱⁱ aus, dass Diagnose- und Therapiestandard in Deutschland sowie Verordnungszahlen insbesondere in Abhängigkeit vom Lebenszyklus der jeweiligen Technologie weitere Kriterien für die Auswahl der Vergleichsinterventionen sind.

Obwohl für die Indikationen der Sekundärprophylaxe und des Akuten Koronarsyndroms versorgungsrelevante Alternativtherapien, nämlich Prasugrel und Dipyridamol vorliegenⁱⁱⁱ, enthält der Berichtsplan keine Ausführungen dazu, warum vorliegend lediglich ASS als Komparator bewertet wird. In diesem Zusammenhang ist zudem darauf hinzuweisen, dass ASS für die Indikation „periphere arterielle Verschlusskrankheit“ gar nicht zugelassen ist.

Außerdem werden sowohl Dipyridamol als auch Prasugrel derzeit vom IQWiG hinsichtlich ihres Nutzens bewertet (Bewertungsvorhaben A09-01 und A09-02). Eine vollständige Kosten-Nutzen-Bewertung entsprechend den Anforderungen des Methodenpapiers kann daher für Clopidogrel zum aktuellen Zeitpunkt gar nicht erfolgen.

2. Perspektive der Kosten-Nutzen-Bewertung

Es ist vorgesehen, die Kosten-Nutzen-Bewertung sowohl aus der GKV-Perspektive als auch aus der Perspektive relevanter Sozialversicherungsträger (GKV, GRV und Pflegeversicherung) durchzuführen. Dies trägt jedoch der Tatsache nicht ausreichend Rechnung, dass die direkten Gesundheitsausgaben, die in den betrachteten Indikationsgebieten erheblich sind, zunehmend durch allgemeine Steuermittel mitfinanziert werden.

Aus diesem Grund sollte die Bewertung vollständig aus der gesellschaftlichen Perspektive erfolgen und daher neben den direkten Kosten- und Nutzenaspekten auch die indirekten und intangiblen Kosten einschließen. Diese beziehen sich u. a. auf volkswirtschaftliche Produktivitätseffekte, die durch eine Erkrankung oder Therapie in Form von Produktivitätsverlusten durch Arbeitsunfähigkeitstage, dauerhafte Arbeitsunfähigkeit oder Tod verursacht werden.

3. Zeithorizont

Die Wahl des zu bewertenden Zeithorizonts (Modellierungszeitraums) wird entgegen den Vorgaben des Methodenpapiers „Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten“ (S. 36)ⁱ, wonach die Wahl des Zeithorizonts sorgfältig dokumentiert und angesichts der Besonderheiten des Indikationsgebietes und der Gesundheitstechnologien detailliert begründet werden muss, nicht begründet.

Darüber hinaus steht die Betrachtung eines verkürzten Behandlungszeitraumes, wie im vorläufigen Berichtsplan vorgesehen (S. 17)ⁱⁱ im Widerspruch zur aktuell geltenden Methodik, wonach nur eine Verlängerung des Modellierungszeitraumes zulässig ist (vgl. Arbeitspapier Modellierung, S.10^{iv}).

4. Ausgaben-Einfluss-Analyse

Ausweislich des Berichtsplans (S. 17/18)ⁱⁱ soll für die Ausgaben-Einfluss-Analyse ein Referenzszenario berücksichtigt werden, das definiert ist durch die aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien (d. h. antithrombotische Therapien) für die betrachtete Population (Patienten mit symptomatischer PAVK und AKS) unter Berücksichtigung der aktuell geltenden Preise für diese Therapien. Nähere Angaben diesbezüglich fehlen. Da jedoch weiter ausgeführt wird, dass die Annahmen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse (insbesondere Population, Prüfinerventionen und Vergleichsinterventionen) sich an den dargestellten Rahmenbedingungen der Kosten-Nutzen-Bewertung orientieren, ist anzunehmen, dass als Vergleichsintervention nur ASS herangezogen werden soll. Dies steht im Widerspruch zu den Vorgaben der Allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung (S. 46)ⁱ, wonach die Ausgaben-Einfluss-Analyse Versorgungsszenarien und keine einzelnen Gesundheitstechnologien vergleichen sollte.

Die Kosten-Nutzen-Bewertung soll lediglich die Entscheidungsfindung bei der Bestimmung von Höchstbeträgen erleichtern. Letztendlich können die Entscheidungsträger aber auch anderweitige Faktoren berücksichtigen (Allgemeine Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertungⁱ, S. 42). Daher kann die Analyse mit einem vom IQWiG empfohlenen Höchstbetrag nicht in den laufenden Prozess einbezogen werden.

Berlin, den 12. Juli 2010



Prof. Dr. Barbara Sickmüller
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



Matthias Wilken M.D.R.A.
Geschäftsfeldleiter Arzneimittelzulassung Europa



Christine Lietz
Justiziarin/Leiterin Stabsstelle Sozialrecht

ⁱ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten.
http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf Version 1.0. 12-10-2009.

ⁱⁱ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [G09-02] Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Vorläufiger Berichtsplan. <http://www.iqwig.de> Version 1.0. 14-6-2010.

ⁱⁱⁱ Van de WF, Bax J, Betriu A et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol 2009; 62(3):293; Diener HC, Putzki N, und Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Kap. 24, 4. Auflage ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.

^{iv} Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Modellierung.
<http://www.iqwig.de> . 12-10-2009

MSD SHARP & DOHME GMBH

Autoren:

Krobot, Karl J., Dr. med., PHD (UNC/Epid.), MPH (UNC)

Michailov, Galin V., Dr. med.

Scheuringer, Monika, Dr.

Berichtsplan G09-02: Stellungnahme der MSD SHARP&DOHME GMBH

Wir sehen im vorgelegten Berichtsplan vier Punkte, die einer wissenschaftlichen Erörterung bedürfen, auch im Hinblick auf künftige Verfahren.

1. Zielgrößen der Kosten-Nutzen-Bewertung

Wir zitieren aus den Allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten, Version 1.0 vom 12.10.2009, S. 16: „*Relevante Zielgrößen in der Kosten-Nutzen-Bewertung sind in der Regel jene, für die in der vorausgegangenen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen oder geringerer Schaden gezeigt wurde*“.

Hierzu sehen wir im vorgelegten Berichtsplan zwei Inkonsistenzen:

- Einerseits müßte die Reduzierung der Insultrate (bei STEMI) in die Kosten-Nutzen-Bewertung aufgenommen werden, denn hier war die Kombinationstherapie der Vergleichstherapie überlegen.
- Andererseits müßten die Zielgrößen Gesamtsterblichkeit (bei PAVK und NSTEMI-AKS) bzw. schwerwiegende Blutungskomplikationen (bei STEMI) eliminiert werden, denn hier gab es keine Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Vergleichstherapie in der vorausgegangenen Nutzenbewertung.

Wir wären daher für Stellungnahme dankbar:

- Nach welchen Kriterien gehen Zielgrößen aus der vorausgegangenen Nutzenbewertung in die Kosten-Nutzen-Bewertung ein bzw. nicht ein? Sind diese Kriterien in der Literatur belegt? Welche Effekte auf die Höchstpreisempfehlung entstehen dadurch?
- Welche Effekte auf die Höchstpreisempfehlung entstehen insbesondere für den Fall, daß Zielgrößen aus der vorausgegangenen Nutzenbewertung eingeschlossen werden, für welche kein Zusatznutzen bzw. kein Schaden gezeigt wurde? Sind diese Effekte durch die Literatur belegt?

2. Kalkulatorische Bestimmung der Höchstpreisempfehlung

Laut Berichtsplan soll die Höchstpreisempfehlung 'kalkulatorisch' aus den insgesamt zehn Effizienzgrenzen der drei Indikationen ermittelt werden.

Wie diese Kalkulation erfolgt, sollte im Berichtsplan ergänzt und belegt werden, einschließlich der zugrundeliegenden internationalen Standards.

Zum Beispiel:

- Sollte geplant sein, die Höchstpreisempfehlung über den Zwischenschritt dreier indikationsspezifischer Empfehlungen abzuleiten: Welche kalkulatorischen Gewichte kommen dann vor und nach diesem Zwischenschritt zur Anwendung? Woher kommen diese Gewichte? Sind sie validiert und publiziert?
- Sollte geplant sein, die Höchstpreisempfehlung ohne Zwischenschritt zu kalkulieren: Welche kalkulatorischen Gewichte kommen dann zum Einsatz? Woher kommen diese Gewichte? Sind sie validiert und publiziert?

3. Auftrag auf der Nutzenachse

Wir zitieren S. 23 des Berichtsplanes: *"Da für die Erstellung der Effizienzgrenze die Effektmaße approximativ kardinal skaliert sein sollten, werden Ereignisraten beispielsweise direkt übernommen, Odds Ratios und Relative Risiken aber durch logarithmische Transformation entsprechend angepasst"*.

Weiterhin ist auf S. 36 des Berichtsplanes ausgeführt: *"Auf der vertikalen Achse (y-Achse) wird der Nutzen (oder ggf. Schaden) abgetragen. Der Nutzen wird dabei wie in Abschnitt 4.2.6 beschrieben über approximativ kardinal skaliert Effektmaße dargestellt, die als solche vorliegen, z. B. Ereignisraten, oder durch logarithmische Transformation von z. B. Odds Ratios erhalten werden"*.

Diese Formulierungen sind in vielfacher Hinsicht unklar. Ein Zitat aus dem Cochrane-Glossar schicken wir voran: "Effektmaß: Maßzahl, um die Stärke eines Effekts zu quantifizieren. Gebräuchliche Effektmaße für dichotome Endpunkte sind das relative Risiko (RR) oder die Odds Ratio (OR), gebräuchliche Effektmaße für kontinuierliche Endpunkte sind in Einzelstudien die standardisierte mittlere Differenz (SMD) und in Meta-Analysen die gewichtete mittlere Differenz (weighted mean difference, WMD)".

Wir bitten um Stellungnahme zu:

- Sollte geplant sein, relative Effekte (z. B. odds ratios) aufzutragen: Wurden solche in der Literatur jemals auf einer Nutzenachse einer Effizienzgrenze aufgetragen? Welche Erfahrungen und Implikationen ergeben sich daraus?
- Sollte geplant sein, logarithmierte relative Effekte (z. B. die Koeffizienten einer logistischen Regressionsanalyse) aufzutragen: Wurden solche in der Literatur jemals auf einer Nutzenachse einer Effizienzgrenze aufgetragen? Wenn ja, welche Erfahrungen und Implikationen ergeben sich daraus?
- Sollte geplant sein, absolute Effekte (z. B. absolute Risikodifferenzen) aufzutragen: Wie werden diese durch "logarithmische Transformation von z. B. odds ratios" erhalten? Warum eine "logarithmische Transformation"? Resultiert daraus eine natürliche oder logarithmische Nutzenachsenskalierung? Im Falle einer logarithmischen Nutzenachsenskalierung: Welche Verformungen der Effizienzgrenze sind zu erwarten? Wie wirken sich diese Verformungen auf das Ergebnis aus? Welche Erfahrungen aus der Literatur existieren hierzu?
- Sollte geplant sein, Maße (z. B. Inzidenzen) aufzutragen: Dann müsste dies klar herausgearbeitet werden. Auch müßte für jeden Endpunkt jeder Indikation individuell ergänzt werden:
 - o Das epidemiologische Maß, z. B. die Inzidenzrate
 - o Die Einheiten, z. B. Ereignisse pro Personenjahr
 - o Die Skalierung, z. B. natürlicher Auftrag
 - o Die Art der Ableitung aus relativen Effekten

Diese Angaben müßten zur wissenschaftlichen Anhörung gestellt werden, und dies bereits auf der Ebene des Berichtsplans.

4. Ausgaben-Einfluss-Analyse

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive der GKV.

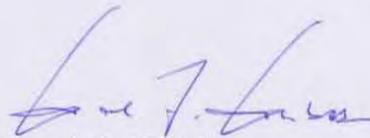
Ergänzungsbedarf sehen wir in folgenden Punkten:

- Welche direkten erstattungsfähigen medizinischen Kosten (z. B. Kosten eingesparter Krankenhausaufenthalte, S. 24) gehen hierbei neben den reinen Arzneimittelkosten der zu vergleichenden Interventionen ein?
- Die Langfristperspektive halten wir für wichtig und richtig; empfehlen jedoch, im Berichtsplan anzugeben, über welchen Zeitraum.
- Wir vermuten, beim Umbruch von Seite 17 auf Seite 18 ging Text verloren.

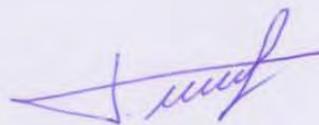
Wir hoffen, diese Überlegungen sind hilfreich, und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

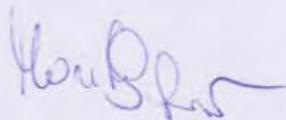
Haar, den 12. Juli 2010



Dr. med. Karl J. Krobot,
PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)
Director Outcomes Research



Dr. med. Galin V. Michailov
Manager Outcomes Research



Dr. hum. biol. Monika Scheuringer, MPH
Manager Outcomes Research

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autoren:

Frick, Markus, Dr. med.

Paar, Dieter, Prof. Dr. med.

**Stellungnahme von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
zum vorläufigen Berichtsplan [G09-02] Version 1.0 vom 02.06.2010:
Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen
Verschlusskrankheit und beim akutem Koronarsyndrom**

09.07.2010

Prof. Dr. med. Dieter Paar
Direktor Medizin
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

[REDACTED]

Dr. med. Markus Frick
Evidenzbasierte Medizin und Gesundheitsökonomie
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

[REDACTED]

Einleitung

Am 14.06.2010 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der vorläufige Berichtsplan [G09-02]: Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akutem Koronarsyndrom im Internet veröffentlicht.¹ Wir führen im Folgenden Diskussions- und Kritikpunkte am vorläufigen Berichtsplan aus. Es erscheint dringend geboten, den Berichtsplan im Rahmen einer mündlichen Anhörung zu erörtern.

A) Allgemeine formale Kritikpunkte

1. Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung

Laut vorläufigem Berichtsplan erfolgt die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses einer Behandlung mit Clopidogrel in der Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder der Kombinationstherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ohne oder mit ST-Streckenhebung) jeweils im Vergleich zur alleinigen Therapie mit ASS (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 15).

Kritik:

In eine Kosten-Nutzen-Bewertung sollen alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen einbezogen werden, wie in „Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten“ zitiert (3.2.1., S. 15): „Neben der zu bewertenden Gesundheitstechnologie sollten für die Erstellung der Effizienzgrenze alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen in eine Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden.“² (S. 15) Eine Begrenzung auf einen selektiven Komparator, wie im vorläufigen Berichtsplan vorgesehen (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 10), führt somit zu einer nicht mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG übereinstimmenden Kosten-Nutzen-Bewertung. Nur einen Ausschnitt der Vergleichstherapien heranzuziehen widerspricht ferner dem Konzept der Effizienzgrenze diametral, so dass eine auf Basis dieser eingeschränkten Selektion konstruierte Effizienzgrenze keine sinnvolle Interpretation zulässt.

Folgende Frage stellt sich, ist im vorläufigen Berichtsplan nicht spezifiziert und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

1. Wie beabsichtigt das IQWiG, mit dieser Inkonsistenz in der Fragestellung bzw. Zielsetzung des Auftrags zwischen vorläufigem Berichtsplan und den allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten umzugehen?

B) Spezielle medizinische Kritikpunkte

1. Betrachtete Patientenpopulation

Die Kosten-Nutzen-Bewertung soll laut Berichtsplan für die nachfolgenden Indikationen erfolgen:

- a. mit Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei Patienten mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit
- b. mit Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei Patienten mit
 1. akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-AKS) und

2. akutem Koronarsyndrom mit ST-Streckenhebung (STEMI).

Kritik:Sekundärprävention von ischämischen Ereignissen

In der Nutzenbewertung A04-01A wurde nur ein Zusatznutzen für die Langzeitbehandlung mit Clopidogrel (Monotherapie) im Vergleich zur Behandlung mit ASS bei Patienten mit symptomatischer PAVK in Bezug auf die Reduktion des Risikos für vaskuläre/thromboembolische Ereignisse attestiert.³ In der dem Vorbericht zugrundeliegenden Nutzenbewertung A04-01A wurde eine sehr umstrittene Bewertung des Designs der CAPRIE Studie zugrunde gelegt und eine post-hoc Subgruppenanalyse verschiedener Atherothrombosemanifestationen durchgeführt, die die Standards der Subgruppenanalytik in ergebnisrelevanter Weise verletzt hat. Dies ist in unserer Stellungnahme vom 02.10.2006 zum Vorbericht ausführlich kommentiert.⁴

Darüber hinaus werden im vorliegenden Berichtsplan verschiedene Patientengruppen nicht ausreichend berücksichtigt, für die eine Sekundärprävention mit Clopidogrel von Experten befürwortet wird und deren Behandlung dem allgemein akzeptierten Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht.

Folgende Fragen stellen sich, sind im vorläufigen Berichtsplan nicht adäquat adressiert und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie will das IQWiG in seiner Kosten-Nutzen-Bewertung bei den nachfolgend genannten Patientenkollektiven verfahren?
- Patienten, bei denen eine „Überlappung“ zwischen Primärprävention und Sekundärprävention besteht (z.B. PAVK-Patienten mit Zustand nach Schlaganfall).
- Patienten, die einen kürzlich zurückliegenden Schlaganfall hatten und / oder neuroradiologisch interventionell behandelt wurden (z.B. Stenting der Arteria Carotis) und bei denen eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und ASS indiziert ist. So empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN): vor, während und nach Stenting eine Prophylaxe mit Clopidogrel (75 mg) plus ASS (100 mg) für 1 bis 3 Monate vorzunehmen.⁵ Die *European Stroke Organization* (ESO) empfiehlt bei Patienten, die im Rahmen der Schlaganfallbehandlung eine Carotisangioplastie und/oder eine Stenting erhalten, eine duale Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und ASS unmittelbar vor und einen Monat nach der Behandlung.⁶ Diese Therapiesituation sollte auch vom IQWiG berücksichtigt werden.
- Patienten mit fokaler Ischämie, bei denen die Leitlinien der DGN eine Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention mit „A“ empfehlen sowie Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko ($\geq 4\%$ pro Jahr) („A“).⁵

Akutes Koronarsyndrom

Der aktuelle Berichtsplan zur Kosten-Nutzenbewertung berücksichtigt nicht die wesentlichen therapeutischen Aspekte bei der Therapie des akuten Koronarsystems mit oder ohne ST-Streckenhebung (STEMI, NSTEMI-AKS).

Es wird, wie bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung A04-01B, nur ein geringer Teil der Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS abgebildet.³ Erneut werden folgende Patientengruppen von der Kosten-Nutzenbewertung nicht berücksichtigt:

Stellungnahme zu [G09-02]

- Patienten, die durch eine **elektive** perkutane Koronarintervention (PCI) revaskularisiert wurden,
- Patienten, die im Rahmen der Akutversorgung von STEMI oder NSTEMI durch Implantation eines Stents (*Bare-Metal-Stent* oder *Drug Eluting Stent*) revaskularisiert wurden.

Wir haben bereits in unseren Stellungnahmen vom 22.10.2008 zum Vorbericht und vom 09.10.2009 an den Gemeinsamen Bundesausschuss ausdrücklich und ausführlich auf die Notwendigkeit hingewiesen, diese wichtigen Therapiesituationen nicht von der Bewertung auszuschließen.^{7, 8} Der aktuelle Stellenwert dieser Therapieoptionen wird durch die Kommentare der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung nachdrücklich unterstrichen.^{9, 10}

Folgende Frage stellt sich, wird vom vorläufigen Berichtsplan nicht beantwortet und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung geklärt werden:

- Wie beabsichtigt das IQWiG mit dem Patientenkollektiv, bei dem nach einer elektiven perkutanen Koronarintervention (PCI) die Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel (75 mg) und Acetylsalicylsäure (ASS 100 mg) indiziert ist bzw. mit den Patienten, bei denen im Rahmen der Akutversorgung eines STEMI durch Implantation eines Stents (*Bare Metal Stent* oder *Drug eluting Stent*) die Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel (75 mg) und ASS (100 mg) zwingend erforderlich ist, umzugehen?

Darüber hinaus stellen Silber et al. im aktuellen Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) folgendes fest: „Für die Initialdosis von 600 mg Clopidogrel haben die ESC-STEMI-Leitlinien den Evidenzlevel der ESC-PCI-Leitlinien von „I“ übernommen.“¹⁰ Das IQWiG hat bisher die Betrachtung der Initialdosis ignoriert, sollte diesen Aspekt aber in den Berichtsplan der Kosten-Nutzen-Bewertung mit aufnehmen.

Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG in seinem Berichtsplan aktuelle wissenschaftliche Publikationen zur Therapie mit Clopidogrel offensichtlich systematisch ausblendet. Derzeit werden folgende Themenfelder intensiv diskutiert und haben auch bereits zu Änderungen der Fachinformation von Clopidogrel geführt (siehe aktuelle FI, Stand 04/2010):

- Interindividuelle Variabilität der Clopidogrelwirkung,
- Potentielle Interaktionen mit Co-Medikation (z.B. Protonenpumpenhemmer),
- Monitoring der Plättchenfunktion.

Um dem IQWiG eine Einarbeitung in die Thematik zu ermöglichen, fügen wir eine aktuelle Übersichtsarbeit bei, die die relevanten Literaturstellen aufführt.¹¹

2. Komparatoren

Im vorläufigen Berichtsplan legt sich das IQWiG für alle Indikationen auf die Monotherapie mit ASS als einzige Vergleichstherapie fest (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 13).

Kritik:

In eine Kosten-Nutzen-Bewertung sollen alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen einbezogen werden: „Neben der zu bewertenden Gesundheitstechnologie sollten für die Erstellung der Effizienzgrenze alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten

Interventionen in eine Kosten- Nutzen- Bewertung einbezogen werden“ (S. 15).² Somit widerspricht die unter Punkt 2 des vorläufigen Berichtsplans „Ziele der Untersuchung“ formulierte Eingrenzung bereits den IQWiG-eigenen methodischen Vorgaben (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 10).

Die derzeit für die untersuchten Indikationsgebiete zugelassenen und versorgungsrelevanten Arzneimittel:

- a. Dipyridamol zur Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA
- b. Ticlopidinhydrochlorid: Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischen neurologischem Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.
- c. Prasugrel in Kombination mit ASS, angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI)

werden bei der vorliegenden Kosten-Nutzen-Bewertung nicht beachtet.

Folgende Frage stellt sich, wird durch den vorläufigen Berichtsplan nicht beantwortet und muss im Rahmen einer mündlichen Anhörung geklärt werden:

- Wie geht das IQWiG mit den in der Praxis gängigen Komparatoren für die Indikationen der Sekundärprophylaxe und des Akuten Koronarsyndroms um, wenn man die versorgungsrelevanten Interventionen betrachtet?

Da sich sowohl Dipyridamol (A09-01) als auch Prasugrel (A09-02) derzeit in einer vom IQWiG bisher noch nicht abgeschlossen Nutzenbewertung befinden, ist nicht davon auszugehen, dass die Kosten-Nutzen-Bewertung vollständig erfolgen kann. Im Folgenden soll dies näher ausgeführt werden:

STEMI – Komparator Prasugrel

- Die Leitlinien der *European Society of Cardiology* empfehlen als Alternative zur Thrombozytenfunktionshemmung mit Clopidogrel und ASS nach primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) auch den Einsatz von Prasugrel.¹²

Sekundärprävention ischämischer Ereignisse - Komparator retardiertes Dipyridamol

- Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen als Alternative zum Einsatz von Clopidogrel in der Monotherapie die Verwendung von retardiertem Dipyridamol plus ASS in der Sekundärprävention des Schlaganfalls.⁵
- Bei fokaler Ischämie betrachten die Leitlinien der DGN die Thrombozytenfunktionshemmung als wirksam und empfehlen gleichwertig die Behandlung mit ASS (50-150 mg), die Kombination aus retardiertem Dipyridamol (2 x 200 mg) plus ASS (2 x 25 mg) oder Clopidogrel (75 mg).⁵

- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko für einen ischämischen Schlaganfall ($\geq 4\%$ pro Jahr) wird die zweimal tägliche Gabe der fixen Kombination aus 25 mg ASS und 200 mg retardiertem Dipyridamol oder Clopidogrel 75 mg empfohlen.⁵

3. Endpunkte

a) PAVK

Im vorläufigen Berichtsplan sollen in die Kosten-Nutzen-Bewertung für die PAVK die Endpunkte Gesamtmortalität und kombinierter Endpunkt: Myokardinfarkt, ischämischer Insult, vaskulär bedingter Tod berücksichtigt werden. Das IQWiG sieht vor, soweit möglich, auf Grundlage der vorhandenen Daten die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes separat zu betrachten.

Auf S. 23 des Berichtsplans steht: „Der Nutzen (oder ggf. Schaden) wird quantifiziert. Diese Daten bilden die Grundlage für die weitere gesundheitsökonomische Evaluation. Da für die Erstellung der Effizienzgrenze die Effektmaße approximativ kardinal skaliert sein sollten, werden Ereignisraten beispielsweise direkt übernommen, Odds Ratios und Relative Risiken aber durch logarithmische Transformation entsprechend angepasst“ (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 23).

Kritik:

Diese Beschreibung lässt offen, ob ggf. nur der kombinierte Endpunkte oder nur die Einzelkomponenten betrachtet werden oder evtl. doch kombinierte Endpunkte und Einzelkomponenten. Es ist nicht definiert, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit Einzelkomponenten isoliert betrachtet werden können. Das IQWiG sollte im Berichtsplan dafür die Kriterien festlegen. Grundsätzlich hat die Aussage eines präspezifizierten oder sogar primären kombinierten Endpunktes eine höhere Validität als die der Einzelkomponenten, wenn deren Auswertungen nicht in gleicher Weise präspezifiziert wurden. Regelhaft ist auch die statistische Power der Einzelkomponenten geringer als die des kombinierten Endpunktes, so dass die Verwendung der Einzelkomponenten zu einer erhöhten Gefahr „falsch negativer“ Bewertungsergebnisse führt. Es stellt sich die Frage, wie dieses Risiko im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ausgeglichen werden kann und soll.

Kombinierte Endpunkte wie auch deren Komponenten sind in der Regel dichotom. Für die zu Grunde liegenden Binomialwahrscheinlichkeiten stellt sich auf Grund der Beschränkung auf das Intervall $[0; 1]$ und der damit verbundenen Ceiling-Problematik die Frage, mit welcher Link-Funktion relative Häufigkeiten transformiert werden sollen, um einen kardinal skalierten Nutzen im Kosten-Nutzen-Diagramm auftragen zu können.

b) Akutes Koronarsyndrom

1. NSTE-AKS

Das IQWiG betrachtet im vorläufigen Berichtsplan nur die Endpunkte Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, schwerwiegende Blutungskomplikationen und nicht schwerwiegende Blutungskomplikationen (vgl. vorläufiger Berichtsplan S. 14/15).

Kritik:

In die Nutzenbewertung A04-1B wurden die kombinierten Endpunkte der zugrundeliegenden Studie CURE ausgewertet.³ Ein primärer Endpunkt ist die Kombination aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt und Insulten nach 3-12 Monaten. Der zweite primäre

Endpunkt ist das erste Ereignis einer Kombination aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache, Myokardinfarkt, Insulten und refraktären Ischämien nach 3 - 12 Monaten.

Es stellt sich die Frage, warum das IQWiG bei der PAVK einen kombinierten Endpunkt betrachtet, bei NSTEMI-AKS jedoch Einzelkomponenten, ohne auf die kombinierten Endpunkte einzugehen, und warum ferner die Insultrate nicht betrachtet wird.

2. STEMI

Bei der Bewertung des STEMI sollen laut Berichtsplan folgende Endpunkte berücksichtigt werden: Gesamtmortalität, Re-Myokardinfarkte.

Kritik:

Die Studie CLARITY betrachtet lediglich den kombinierten Endpunkt aus Tode oder Re-Infarkt oder TIMI-Fluss 0-1 (Patienten mit Angiographie) oder den kombinierten Endpunkt „Tod oder Re-Infarkt“ (Patienten ohne Angiographie). Die Studie COMMIT betrachtet den kombinierten Endpunkt „Gesamtmortalität, Re-Infarkt und Insult“.

Auch hier stellt sich die Frage, warum das IQWiG nicht, wie schon in der Nutzenbewertung A04-1B analysiert, die Insultrate und die kombinierten Endpunkte in die Betrachtung mit einbezieht.

Der Nutzen und damit auch die Effizienzgrenzen können für die einzeln betrachteten Endpunkte unterschiedlich sein. Es fehlt damit die Methodik zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten bei multidimensionalem Nutzen (z.B. Conjoint Analysis, Analytic Hierarchy Process).

Folgende Fragen stellen sich und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Werden in der PAVK ggf. kombinierte Endpunkte und Einzelkomponenten analysiert?
- Welche kombinierten Endpunkte kommen in der Indikation AKS in Betracht?
- Warum wird der zweifelsfrei Patienten-relevante Endpunkt zerebrale Ischämie in der Indikation AKS nicht betrachtet?
- Mit welcher Methodik soll ein übergreifendes Urteil gebildet werden, wenn sich für verschiedene Endpunkte bzw. deren Kombination unterschiedliche Kosten-Nutzen-Bewertungen ergeben?
- Welche Link-Funktion soll für die Transformation relativer Häufigkeiten zu dichotomen Endpunkten zur Anwendung kommen, bevor sie in das Kosten-Nutzen-Diagramm eingetragen werden? Wie wird diese Wahl begründet?

4. Behandlungsdauer:

Das IQWiG vermischt im vorliegenden Berichtsplan die Begrifflichkeiten des Zeithorizonts im Sinne der klassischen Pharmaökonomie und die Behandlungsdauer für die Medikation im Rahmen der Studien.

Die *European Stroke Organization* (ESO) empfiehlt bei Patienten, die im Rahmen der Schlaganfallbehandlung eine Carotisangioplastie und/oder eine Stenting erhalten, eine duale Plättchenbehandlung mit Clopidogrel und ASS unmittelbar vor und einen Monat nach der Behandlung.⁶ Diese Therapiesituation sollte auch vom IQWiG berücksichtigt werden.

Akutes Koronarsyndrom

Das IQWiG setzt im primären Szenario für die Dauer der Behandlung des STEMI einen Behandlungszeitraum von maximal 28 Tagen als Betrachtungszeitraum fest.

Kritik:

Im Leitlinienkommentar der Klinischen Kommission der Deutschen Fachgesellschaft wird folgendes festgestellt: „Zur Vereinheitlichung der Handhabung von Patienten nach Herzinfarkt mit oder ohne Streckenhebung sowie zur Vermeidung von Verwirrungen nach Implantation von DES haben die ESC-STEMI Leitlinien im Expertenkonsensus ebenfalls die Gabe von Clopidogrel für 12 Monate empfohlen (IIa C).“

Die wesentlichen Publikationen, die den Expertenkonsensus von Silber et. al (2010) zugrunde liegen, wurden bereits in unserer Stellungnahme zum Vorbericht A04-01B dem IQWiG übermittelt.^{7, 10}

C) Allgemeine methodische Kritikpunkte**1. Perspektive der Kosten- Nutzen- Bewertung**

Nach dem vorliegenden Berichtsplan wird die Kosten-Nutzen-Bewertung primär aus Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft durchgeführt, wird aber ergänzt um die Perspektive relevanter Sozialversicherungsträger (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 15).

Kritik:

In den betrachteten Indikationsgebieten handelt es sich um chronische Erkrankungen, die mit Ereignissen assoziiert sind, die eine erhebliche und anhaltende Krankheitslast nach sich ziehen, welche zum großen Teil von anderen Sozialversicherungsträgern getragen werden müssen (im Wesentlichen Pflegeversicherung und Rentenversicherung), zum Teil aber auch von den Arbeitgebern oder den Patienten selbst.¹³ Diese sektorale Untergliederung ist ein zentrales Problem der Ressourcenallokation im deutschen Sozialversicherungswesen, da Krankenversicherung, Pflegeversicherung, usw. jeweils nach einer Optimierung des eigenen Budgets streben, was das Erreichen eines gesamtwirtschaftlichen oder volkswirtschaftlichen Optimums erschwert. Aus diesem Grund sollte eine vollständige gesellschaftliche Perspektive eingenommen werden, die neben den direkten Kosten- und Nutzenaspekten auch die indirekten und intangiblen einschließt.¹⁴ Dafür spricht auch, dass die direkten Gesundheitsausgaben durch zunehmende Mitfinanzierung durch allgemeine Steuermittel nicht mehr rein durch die gesetzliche Krankenversicherung getragen werden. Auch die Perspektive relevanter Sozialversicherungsträger trägt dem nicht ausreichend Rechnung, da das IQWiG dabei nur die direkten Kosten berücksichtigt, die von anderen Sozialversicherungsträgern zu leisten sind sowie die sogenannten Transferzahlungen.

Folgende Fragen stellen sich, bleiben im vorläufigen Berichtsplan unbeantwortet und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- In welcher Weise plant das IQWiG, in ausreichender Form die Angemessenheit und Zumutbarkeit der Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft zu berücksichtigen, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Steuerfinanzierung gesundheitsbezogener Leistungen?

- Wie lässt sich die Inkonsistenz erklären, dass nach dem gültigen Methodenpapier V. 1 zwar die Zuzahlungen („out-of-pocket“) von Patienten berücksichtigt werden sollen, andererseits eben diese Patientenperspektive bei ökonomischen Krankheitsfolgen unberücksichtigt bleibt?²

2. Zeithorizont der Kosten-Nutzen-Bewertung und Behandlungszeit mit der untersuchten Intervention

Unter der Überschrift „4.1.5. Zeithorizont“ wird definiert, dass die Kosten-Nutzen-Bewertung in einem primären Szenario über den durch RCTs belegten Zeitraum erfolgen soll. Das bedeutet für

- PAVK eine Behandlungsdauer mit Clopidogrel für maximal 36 Monate,
- NSTE-AKS eine Behandlungsdauer mit Clopidogrel plus ASS für maximal 12 Monate und
- STEMI eine Behandlungsdauer mit Clopidogrel plus ASS für die Dauer des stationären Aufenthaltes, maximal für 28 Tage (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 16).

Für ein zweites Szenario ist eine Anpassung der betrachteten Behandlungsdauer vorgesehen, und zwar für

- PAVK eine Behandlungsdauer mit Clopidogrel als Monotherapie über die gesamte Lebenszeit
- NSTE-AKS die Beibehaltung des Zeithorizonts von 12 Monaten mit einer verkürzten Behandlungsdauer mit Clopidogrel über lediglich 3 Monate
- STEMI ein Zeithorizont von 12 Monaten mit einer Behandlungsdauer mit Clopidogrel lediglich für die Dauer des stationären Aufenthaltes. (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 17)

Das heißt, dass für die NSTE-AKS im zweiten Szenario der Zeithorizont des ersten Szenarios beibehalten, die betrachtete Behandlungsdauer jedoch virtuell verkürzt wird.

Kritik:

a) Im vorläufigen Berichtsplan (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 16/17) werden die Begriffe Zeithorizont und Behandlungszeitraum nicht scharf genug voneinander abgegrenzt. Teilweise wird von Zeithorizont gesprochen, wenn Behandlungsdauer gemeint ist. Die Ausführungen beziehen sich weitgehend auf die Wahl des Behandlungszeitraumes, Begründungen für die Wahl des eigentlichen Modellierungszeitraumes fehlen. Dies steht im Widerspruch zur Allgemeinen Methodik, Zitat: „Die Wahl des Zeithorizonts muss sorgfältig dokumentiert und angesichts der Besonderheiten des Indikationsgebietes und der Gesundheitstechnologien detailliert begründet werden“ (S. 36).²

b) Im allgemeinen Methodenpapier des IQWiG wird festgelegt, dass die „... Kosten-Nutzen-Bewertung grundsätzlich sowohl über den durch randomisierte kontrollierte Studien belegten Zeitraum erfolgen (soll) als auch, als sekundäres Szenario, über diesen studienbelegten Zeitraum hinausgehen (soll), soweit dies für die Entscheidungsfindung relevant ist.“ Es wird festgestellt, dass dieser Zeithorizont dem Krankheitsbild angemessen und ausreichend langfristig gewählt sein muss, und dass der Zeithorizont für viele chronische Krankheiten identisch mit der Lebenserwartung der betroffenen ist (S. 35/ 36).²

Die ISPOR Task Force on Good Research Practices unterstreicht die Forderung nach ausreichend langen Modellierungszeiträumen, um wichtige Unterschiede zwischen langfristigen Konsequenzen und Kosten der unterschiedlichen Alternativen ausreichend zu berücksichtigen.

So wird festgestellt, dass häufig lebenslange Zeiträume adäquat sind, insbesondere bei Alternativtherapien mit unterschiedlichen Überlebensraten.¹⁵

c) Die Betrachtung eines verkürzten Behandlungszeitraumes, wie im vorläufigen Berichtsplan vorgesehen („Weiterhin kann auch ein Zeithorizont mit einer verkürzten Behandlungsdauer berücksichtigt werden, sofern es aus Studien Belege gibt, dass derselbe Effekt über einen kürzeren Behandlungszeitraum erzielt werden kann (sekundäres Szenario)“ (vgl. Berichtsplan S.17), ist gemäß der aktuell geltenden Methodik nicht vorgesehen. So erlauben die allgemeinen Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung nur eine Verlängerung des Modellierungszeitraumes: „Sekundäres Szenario: Der Zeitraum der Modellierung geht über die o. g. Studiendauer hinaus, wenn dies für den Entscheidungsträger relevant ist.“ (vgl. Arbeitspapier Modellierung, S.10).¹⁶

d) Verlaufen die Überlebenszeitkurven unter Behandlung ab einem bestimmten Zeitpunkt parallel, kann daraus nicht geschlossen werden, dass keine Wirksamkeit mehr gegeben ist, so dass die Kurvenverläufe ohne Behandlung unverändert blieben. Die zentrale Modellierungsannahme, die Kurven würden nach frühzeitigem Absetzen unverändert getrennt bleiben ist von keiner Evidenz gedeckt..

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie begründet das IQWiG die Wahl der Modellierungszeiträume?
- Wie begründet das IQWiG die mangelnde Verlängerung des Modellierungszeitraumes für akutes Koronarsyndrom im zweiten Szenario?
- Wie wird das IQWiG mit dieser freiwillig geschaffenen Inkonsistenz verschiedener Bewertungszeiträume bei verschiedenen Indikationen umgehen angesichts des Zieles, einen gemeinsamen Höchsterstattungsbetrag für verschiedene Indikationen zu identifizieren ?
- Wie geht das IQWiG mit der Betrachtung einer verkürzten Behandlungsdauer und damit der Inkonsistenz zwischen vorläufigem Berichtsplan und allgemeiner Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung um?
- Wie soll ggf. belegt werden, dass derselbe Effekt nachhaltig über einen kürzeren Behandlungszeitraum erzielt werden kann, das heißt nach verkürzter Behandlung fortbestehen bleibt?

3. Ausgaben-Einfluss-Analyse

Laut vorläufigem Berichtsplan werden die finanziellen Konsequenzen der Erstattung von Clopidogrel im Vergleich zu einem Referenzszenario evaluiert, welches definiert wird durch die aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien für die betrachtete Population. Dabei sollen die aktuell gültigen Preise berücksichtigt werden und die Annahmen bezüglich Population, Prüfintervention und Vergleichsintervention aus der Kosten-Nutzen-Bewertung übernommen werden. In einem zweiten Szenario soll die Analyse unter Berücksichtigung eines empfohlenen Höchstbetrages durchgeführt werden (vgl. Berichtsplan, S. 17/18).

Kritik:

a) Das Referenzszenario wird im vorläufigen Berichtsplan nicht genauer definiert. Wenn in Anlehnung an die Kosten-Nutzen-Bewertung als Vergleichsintervention nur ASS herangezogen wird, steht dies im Widerspruch zur Vorgehensweise, wie sie in den allgemeinen Methoden zur Kosten-Nutzen-Bewertung formuliert wird: „Die Ausgaben-Einfluss-Analyse sollte

Versorgungsszenarien und keine einzelnen Gesundheitstechnologien vergleichen. Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse vergleicht Versorgungsszenarien - jedes definiert durch eine Zusammenstellung von Gesundheitstechnologien – anstatt spezifische einzelne Technologien“ (S. 46).²

b) Die Analyse mit einem empfohlenen Höchstbetrag im zweiten Szenario wirft zwei Problemen auf:

1. Die Empfehlung eines Höchstbetrages ist die zentrale Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung, kann also als logische Konsequenz nicht in den laufenden Prozess einbezogen werden. Dies trifft insbesondere zu, als die Kosten- Nutzen- Bewertung nur die Entscheidungsfindung bei der Bestimmung von Höchstbeträgen erleichtern soll, die Entscheidungsträger aber letztendlich auch anderweitige Faktoren berücksichtigen können. (S. 42).²
2. Aufgrund der unterschiedlichen betrachteten Indikationsgebiete und einem patientenrelevanten Nutzen für mehrere Endpunkte innerhalb eines Indikationsgebietes wird eine Herleitung mehrerer Effizienzgrenzen erwartet (S. 38).² Dies wurde im vorläufigen Berichtsplan nicht thematisiert. Auch das weitere Vorgehen in Bezug auf Festsetzung eines Höchstbetrages in Bezug auf mehrere Effizienzgrenzen bzw. eine Gewichtung der einzelnen Endpunkte und der damit verbundenen Effizienzgrenzen wurde bislang weder in den allgemeinen Methoden der Kosten- Nutzen- Bewertung noch im vorläufigen Berichtsplan näher erläutert, geschweige denn präspezifiziert. Somit wäre ein verwendeter Höchstbetrag rein spekulativ und nicht im Einklang mit dem Anspruch einer transparenten ökonomischen Bewertung (vgl. § 35b, SGB V).

Folgende Fragen stellen sich, bleiben durch den vorläufigen Berichtsplan unbeantwortet und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie definiert das IQWiG das Referenzszenario unter Berücksichtigung der in den allgemeinen Methoden geforderten Versorgungsszenarien anstatt einzelner Technologien?
- Ein Höchstbetrag, welcher in der Konsequenz der erfolgten ökonomischen Bewertung vom Spitzenverband Bund der Krankenkassen festgelegt werden soll, wird bereits in der laufenden *Budget-Impact-Analyse* als fiktiver Höchstbetrag verwendet. Wie ist dies vereinbar mit einer transparenten Methodik einer ökonomischen Bewertung?
- Mit der Ableitung eines Höchstbetrages aus verschiedenen Effizienzgrenzen und damit einer normativen Entscheidung bezüglich der Gewichtung unterschiedlicher Endpunkte geht das IQWiG über den Auftrag der ökonomischen Bewertung hinaus. Wie ist dies mit dem gesetzlichen Auftrag zu vereinbaren?

4. Ergänzung der Nutzen- Bewertung

Im vorläufigen Berichtsplan ist beschrieben:

- „Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Erweiterung der Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit überprüft. In die Informationsbewertung werden folgende Aspekte einbezogen: Verblindung, Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie Anteil nicht ausgewerteter Probanden. Auf

Grundlage dieser Kriterien wird das Verzerrungspotential der Studien als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.“ (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 22).

- „Die Bewertung der allgemeinen Qualität einer systematischen Übersicht bzw. eines HTA-Berichts erfolgt anhand der Kriterien von Oxman und Guyatt. Das Verzerrungspotenzial der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Primärstudien sollte von den Autoren der Übersichten zumindest an Hand der oben aufgeführten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.3) bewertet worden sein“ (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 22).
- „In der Informationsanalyse und -synthese werden die Ergebnisse aus den systematischen Übersichten bzw. aus den Einzelstudien zusammengeführt. Sofern erforderlich und aufgrund der Datenlage möglich, werden auch indirekte Vergleiche entsprechend der in den Allgemeinen Methoden des IQWiG zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen [36] beschriebenen Vorgehensweisen durchgeführt“ (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 23).

Kritik:

Mit Blick auf den Anteil nicht ausgewerteter Patienten sind keine Kriterien für die Einschätzung des Verzerrungspotentials im Berichtsplan präspezifiziert.

Einen etablierten Standard zur Informationsbewertung von systematischen Übersichten gibt es nach unseren Recherchen offenbar nicht. Die Arbeit von Oxman und Guyatt zu diesem Thema aus dem Jahre 1991 wird vor allem in IQWiG-Veröffentlichungen zitiert.¹⁷

Für die Durchführung von indirekten Vergleichen bei der Kosten-Nutzen-Bewertung sind Nutzenbewertungen der Komparatoren erforderlich.

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Welche Kriterien werden für die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf den Anteil nicht ausgewerteter Patienten angewendet?
- Welche aktuellen Kriterien der Informationsbewertung von systematischen Übersichten neben den genannten von Oxman und Guyatt können akzeptiert werden?
- Für welche Komparatoren gibt es geeignete Nutzenbewertungen? Wie wird vorgegangen, wenn derartige Nutzenbewertungen nicht verfügbar sind?
- Im Rahmen des Effizienzgrenzenmodells werden die „Nutzen“ aus verschiedenen Bewertungen aggregiert. Dies erfordert eine einheitliche Güte aller Bewertungen. Wie geht das IQWiG damit um, dass einerseits die Ergebnisse erfolgter Nutzenbewertungen einfließen, andererseits „Nutzen“ einfließt, der ohne solche prozedural-methodischer Qualität definiert wird.

5. Bestimmung der Kosten

a) Ressourcenidentifikation

Als Konsequenz der gewählten Perspektiven plant das IQWiG, nur die direkten Kosten der GKV-Versichertengemeinschaft und der Patienten bzw. zusätzlich die direkten Kosten der anderen

Sozialversicherungsträger bzw. sog. Transferzahlungen zu berücksichtigen. Die berücksichtigten Kostenparameter sind in zwei Tabellen zusammengefasst (S. 24/ 25).²

Kritik:

Wie bereits ausgeführt, ist die gesellschaftliche Perspektive die ökonomisch sinnvolle, im internationalen Vergleich gebräuchlichste und am regelhaft geforderte Perspektive. Daher sollten auch sogenannte indirekte Kosten in die Analyse einbezogen werden. Diese beziehen sich unter anderem auf volkswirtschaftliche Produktivitätseffekte, die durch eine Erkrankung oder Therapie in Form von Produktivitätsverlusten durch Arbeitsunfähigkeitstage, dauerhafte Arbeitsunfähigkeit oder Tod verursacht werden.¹⁸ Problematisch ist die Nicht-Berücksichtigung indirekter Kosten auch im Fall der Lebensverlängerung durch die medizinisch überlegene Therapie. So werden im Zeitraum der Lebensverlängerung für die medizinisch überlegene Therapie zwar die Kosten, die mit der Therapie in Verbindung stehen, gewertet, andererseits werden aber nicht die indirekte Kosten berücksichtigt, die die unterlegene Therapie durch früheres Ableben verursacht. Dies führt gewissermaßen zu einer zweifachen Benachteiligung der medizinisch überlegenen Therapie. Besonders bemerkenswert ist die im Rahmen der Sensitivitätsanalytik geplante Berücksichtigung nicht-interventionsassoziierter Kosten im Fall des längeren Überlebens durch die medizinisch überlegene Therapie. Dies benachteiligt die lebensverlängernde Therapie systematisch und erscheint ethisch höchst problematisch.

Insgesamt ist die Auflistung der betrachteten Kostenparameter eher allgemein gehalten und spiegelt die Einzelheiten der Kostenerfassung nicht in angemessener Weise wider. Eine ausreichende Definitionstiefe und Präspezifizierung ist wissenschaftlicher Standard.

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Welche Kosten im Detail plant das IQWiG in die Berechnung einzubeziehen?
- Wie steht das IQWiG dazu, entgegen international gebräuchlicher Methodik indirekte Kosten nicht zu berücksichtigen?
- Wie geht das IQWiG damit um, dass die überlegene Therapie durch fehlende Berücksichtigung indirekter Kosten in systematischer Weise benachteiligt wird?
- Welche Erkenntnis ergibt sich für das IQWiG aus der Berücksichtigung nicht therapieassoziierter Kosten, die im Rahmen des durch die überlegene Therapie verlängerten Lebens auftreten ?

b) Mengenerfassung der Ressourcen

Bei der Mengenerfassung der Ressourcen sollen Anwendungshäufigkeit, Anteil der relevanten Patientenpopulation und die Dauer der Inanspruchnahme auf Basis aktueller Daten bestimmt werden (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 25/26).

Kritik:

In Anbetracht der gewählten Modellierungsmethodik und der vom IQWiG festgelegten virtuellen Behandlungsdauer mit Clopidogrel stellt dies insbesondere für die Betrachtung des akuten Koronarsyndroms ein Problem dar, da die aktuelle Versorgung eher mit in Leitlinien definierten Behandlungszeiträumen konform ist als mit den vom IQWiG in der Nutzen-Bewertung definierten verkürzten.

Folgende Frage stellt sich und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie bewertet das IQWiG Ergebnisse, bei denen die Prädefinitionen des IQWiG evtl. nicht mit der Versorgungswirklichkeit bzw. mit aktuellen Leitlinien übereinstimmen?

c) Bewertung der Ressourceneinheiten und Bestimmung der Kosten

Gemäß vorläufigem Berichtsplan sollen für die Bewertung von Rehabilitationsleistungen gewichtete Mittelwerte verwendet werden. Für die Bewertung der Medikamentenkosten werden Apothekenabgabepreise unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte herangezogen (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 26). „Bei der Bestimmung der Kosten sollen aktuelle Daten ab 2005 berücksichtigt werden, um zum einen die aktuelle Versorgung abzubilden und zum anderen um Veränderungen der Vergütung (...) zu berücksichtigen“ (vgl. Berichtsplan, S. 27). Zur Vorgehensweise bei der Diskontierung wird im Berichtsplan eine Diskontierungsrate von 3% festgelegt (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 26). Im Folgenden führt eine Tabelle die Einschlusskriterien auf, anhand derer die Bestimmung der Kosten erfolgt. Man konzentriert sich dabei auf die aufgeführten Wirkstoffe (ASS und Clopidogrel), wobei die Publikationen als Volltext verfügbar sein müssen (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 27/ 28).

Kritik:

Klar ist nicht, wie bei der Bewertung der Rehabilitationsleistungen die unterschiedlichen Vergütungssätze der verschiedenen Träger im Einzelnen berücksichtigt werden sollen.

Bei den Kosten für Clopidogrel wird im Rahmen der Studien zu Krankheitskosten auf eine Studie aus dem Jahr 2004 verwiesen, und die allgemeine Kostenbestimmung soll auf Daten ab dem Jahr 2005 erfolgen. Bezüglich der Diskontierung empfiehlt der Hannoveraner Konsens in Anlehnung an die meisten internationalen Vorgaben einen Diskontsatz von 5%, wobei auch die Möglichkeit einer Koppelung an die Zinsrate langfristiger Staatsanleihen eingeräumt wird.¹⁸ Daher kann man einen Diskontsatz von 3% unter den gegebenen Bedingungen niedriger Leitzinsen als durchaus realistisch betrachten, sollte jedoch bei Kosten-Nutzen-Bewertungen in der Zukunft wieder neu überprüft werden.

Analog zu unseren obigen Ausführungen muss eine Erweiterung der Einschlusskriterien erfolgen. Für den Ressourcenkonsum muss nicht nur der aufgeführten Wirkstoffe (ASS und Clopidogrel) berücksichtigt werden, sondern auch der der anderen Komparatoren innerhalb des jeweiligen Indikationsgebietes (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 27 und 28, EK2a und EK2b). Ferner sollten auch Daten berücksichtigt werden, für die nicht zwingend eine Vollpublikation verfügbar ist.

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie sollen bei Rehabilitationsleistungen die unterschiedlichen Vergütungssätze der unterschiedlichen Träger gewichtet werden?
- Wie geht das IQWiG damit um, dass sich im aktuellen Preisgefüge Clopidogrel in einem generischen Umfeld bewegt und eine Vielzahl von individuellen Rabatten vorliegt?
- Welche Gründe führt das IQWiG an, nur Texte in Vollpublikation für die Bestimmung der Kosten heran zu ziehen?

6. Zusammenführung der Daten zu Kosten und Nutzen/ Effizienzgrenze

a) Entscheidungsproblem

In zwei Diagrammen werden die Einflussfaktoren auf das Entscheidungsproblem in der Modellierung für die entsprechenden Indikationen dargestellt (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 30-31).

Kritik:

Im Einflussdiagramm, das im vorläufigen Berichtsplan skizziert ist, wird nicht berücksichtigt, dass auch weitere Therapien, z. B. Revaskularisierungen einen entscheidenden Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte (Morbidität, Mortalität und Lebensqualität) haben können. Stattdessen werden nur die damit verbundenen Kosten berücksichtigt. Unter dem Aspekt, dass das gesamte Indikationsgebiet in der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet werden soll (s. oben), stellt dies eine starke Vereinfachung der komplexen Wirklichkeit im Modell dar. Effekte können somit fälschlicherweise der einen oder anderen Therapie zugeschlagen werden und eine Verfälschung des gesamten Ergebnisses der Kosten-Nutzen-Bewertung verursachen. Unter weitere Therapie sollten wie ebenfalls bereits ausgeführt, nicht nur Revaskularisierungen, sondern auch andere medikamentöse Therapien subsummiert werden. Dies gilt sowohl für den Fall der PAVK als auch des akuten Koronarsyndroms.

Folgende Frage stellt sich und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- In welcher Form stellt das IQWiG sicher, dass Effekte von Interventionen wie z. B. Revaskularisierungen, die einen Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte haben können, die Effekte von den betrachteten Interventionen (ASS und Clopidogrel) nicht überlagern?

b) Modellierungstechnik

Im vorläufigen Berichtsplan wird festgestellt, dass die Modellierungstechnik nicht im Voraus erfolgt, sondern in Abhängigkeit von der Datenlage (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 31).

Kritik:

Zum Zeitpunkt des vorläufigen Berichtsplans sollte bereits ein grober Überblick über die Datenlage und das Indikationsgebiet vorhanden sein, so dass unter Berücksichtigung der jeweiligen Vor- und Nachteile der verfügbaren Modellierungstechniken bereits die Entscheidung für eine Technik gefällt werden könnte. Eine ausreichende Definitionstiefe und Präspezifizierung der Modellierung ist ein methodisch kritischer Aspekt. Um eine wissenschaftliche Anhörung materiell zu ermöglichen, und die Gefahr datengetriebener Auswertungen zu minimieren, müssen die Kenngrößen und Grundannahmen der Modellierung prädefiniert werden.

Folgende Frage stellt sich und sollte im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Welche Modellierungstechnik plant das IQWiG unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage zu verwenden?

c) Kriterien für Einschluss von epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Daten

Im vorläufigen Berichtsplan sind in mehreren Tabellen die Einschlusskriterien für epidemiologische und gesundheitsökonomische Daten aufgelistet. Es werden nur Daten in

Vollpublikation berücksichtigt und mit den zuvor definierten Interventionen (ASS und Clopidogrel) (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 32/33).

Kritik:

Zusätzlich zu Vollpublikationen bei Studien sollten auch andere wissenschaftliche Veröffentlichungen einbezogen werden. Ferner sollten nicht nur die Studien eingeschlossen werden, die als Intervention eine Behandlung mit Clopidogrel oder ASS aufweisen, sondern auch mögliche alternative Therapien innerhalb des Indikationsgebietes. Bei der Formulierung der Einschlusskriterien für gesundheitsökonomische Evaluationen des akuten Koronarsyndroms sollte das erste Einschlusskriterium (EGö1b) nicht lauten „Patienten mit KHK“, sondern „Patienten mit akutem Koronarsyndrom“.

d) Sensitivitätsanalysen

Im vorläufigen Berichtsplan heißt es: *„Im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung sind strukturelle Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die in Abschnitt 4.2.3. beschriebene Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ wird hierfür verwendet“* (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 35).

Ferner wird im Berichtsplan die Verwendung deterministischer univariater und multivariater Sensitivitätsanalysen festgelegt.

Kritik:

Bei der univariaten Sensitivitätsanalyse wird nur eine Variable verändert und die übrigen Variablen konstant gehalten, wodurch der Einfluss dieser Variablen quantifiziert werden kann. Multivariate Sensitivitätsanalysen sind jedoch problematisch, da bei gleichzeitiger Veränderung mehrerer Variablen eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten besteht, weshalb die Interpretation der Ergebnisse schwierig ist. Aus diesem Grund wird die multivariate Sensitivitätsanalyse in der Praxis selten durchgeführt.¹⁴

Bezüglich struktureller Sensitivitätsanalysen werden im vorläufigen Berichtsplan keine weiteren Angaben gemacht. Wünschenswert wäre eine Spezifizierung der Parameter, die dabei untersucht werden sollen.

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Welche Szenarien sollen bei der Durchführung einer multivariaten Sensitivitätsanalyse gebildet werden?
- Wie werden diese gegebenenfalls begründet?
- In welcher Form wird eine strukturelle Sensitivitätsanalyse durchgeführt, und wie wird eine quantitativ annähernd gleich große Variation der Verzerrungspotentiale in zwei Richtungen erreicht?

e) Gesamtdarstellung der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung

Laut vorläufigem Berichtsplan wird die Effizienzgrenze konstruiert, indem alle Interventionen nach Nutzen oder Schaden als annähernd kardinalsskalierte Effektmaße und nach Kosten in ein Koordinatensystem eingetragen werden. Dabei soll für jeden Endpunkt eine separate

Effizienzgrenze erstellt werden und der Höchstpreis aus den Effizienzgrenzen der drei Indikationen berechnet werden (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 36).

Kritik:

Aufgrund der Anzahl der betrachteten Indikationen und Endpunkte müsste laut vorläufigem Berichtsplan eine Vielzahl an Effizienzgrenzen gebildet werden. Es werden weder im vorläufigen Berichtsplan noch in den Allgemeinen Methoden der Kosten-Nutzen-Bewertung Angaben dazu gemacht, wie die einzelnen Effizienzgrenzen zueinander in Beziehung gebracht bzw. gewichtet werden. Somit ist die formale Voraussetzung für eine transparente Bildung eines möglichen Höchstbetrages bislang noch nicht gegeben. Ein Vergleich und damit eine Gewichtung über die unterschiedlichen Indikationen hinweg würde notgedrungen auf subjektiven Einschätzungen oder Wertentscheidungen beruhen müssen, welche das IQWiG eigenen Aussagen zufolge durch die geltende Methodik vermeiden möchte. Ferner ist bei der Entscheidung bezüglich eines Höchstbetrages nicht klar, in welcher Form und Quantität beispielsweise Forschungs- und Entwicklungskosten des Herstellers berücksichtigt werden sollen (S. 13).¹⁹ Ebenfalls ist bislang nicht geklärt, in welcher Form die Extrapolation der Effizienzgrenze erfolgen soll. In den allgemeinen Methoden ist dies so formuliert: „(...) *solche Preise als angemessen angesehen, die gemessen an der Effizienzgrenze nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in einem gegebenen Indikationsgebiet führen. Die Empfehlung des Instituts wird (...) daher einen Betrag nennen, der nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in dem gegebenen Indikationsgebiet führt*“ (S. 43). Bei Betrachtung eines Indikationsgebietes und der diversen Therapieoptionen ist nicht klar, welches inkrementelle Nutzenverhältnis und damit welche Steigung der Effizienzgrenze für die Beurteilung der Effizienz der betrachteten Intervention angesetzt werden soll.

Ein weiterer kritischer Aspekt ist die Vorgabe der Methodik, bei Sinken der Kosten z.B. durch Preisveränderungen bei Arzneimitteln, die Effizienzgrenzen anpassen zu wollen. Das Konzept der Effizienzgrenze basiert implizit auf einem *Willingness-to-pay*-Ansatz, weil die Zahlungsbereitschaft aus den tatsächlich in der Vergangenheit von der GKV erstatteten Kosten im Verhältnis zum damit erkauften Nutzen als Maß der akzeptablen Relation von Kosten und Nutzen extrapoliert wird. Sinken aber die Kosten im weiteren Verlauf, ändert dies nichts an der auf Basis der höheren Kosten erwiesenen Zahlungsbereitschaft. Aus diesem Grund widerspricht es dem Effizienzgrenzenkonzept, bei sinkenden Kosten die Effizienzgrenze anzupassen.

Schließlich wird im vorläufigen Berichtsplan keine Aussage dazu getroffen, wo der Nullpunkt bzw. der Bezugspunkt für die Erstellung der Effizienzgrenze gesetzt werden soll (keine Intervention bzw. Placebo?).

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- In welcher Weise sollen die einzelnen Effizienzgrenzen zueinander in Beziehung gebracht bzw. gewichtet werden?
- Wie geht das IQWiG damit um, mit einer Gewichtung der Endpunkte zur Bildung eines Höchstbetrages gleichzeitig eine normative Einschätzung der Endpunkte und der Indikationsgebiete abzugeben?
- In welcher Weise sollen Forschungs- und Entwicklungskosten des Herstellers berücksichtigt werden?
- In welcher Form erfolgt die Extrapolation der Effizienzgrenze, insbesondere, wenn außer ASS keine Vergleichstherapie betrachtet wird?

- Mit welcher Begründung sollen sinkende Kosten zu einer Anpassung der jeweiligen Effizienzgrenze führen ?
- Wo wird der absolute Nullpunkt angesetzt?

f) Darstellung der Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse

Im vorläufigen Berichtsplan ist es vorgesehen, die Ausgaben-Einfluss-Analyse unter Berücksichtigung des empfohlenen Höchstbetrages durchzuführen (vgl. vorläufiger Berichtsplan, S. 37).

Kritik:

Wie bereits ausgeführt, ist es als problematisch anzusehen, einen antizipierten Höchstbetrag, der eigentlich Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung sein soll, schon in die laufende Evaluation einzubeziehen. Hinzu kommt, dass der eigentliche Höchstbetrag von den Entscheidungsträgern unter Berücksichtigung zusätzlicher Aspekte und dazu notwendiger gesellschaftlicher Werturteile festgesetzt wird.

Folgende Fragen stellen sich und sollten im Rahmen einer mündlichen Anhörung erörtert werden:

- Wie geht das IQWiG damit um, dass es im laufenden Verfahren einen Höchstbetrag verwendet, der in letzter Instanz von Entscheidungsträgern unter Berücksichtigung gesellschaftlicher Werturteile gebildet wird?
- Wie ist dieses Vorgehen vereinbar mit der geforderten Transparenz der Kosten-Nutzen-Bewertung?

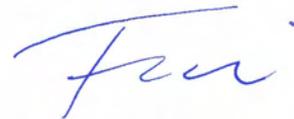
Mit unserer Stellungnahme haben wir unsere Fragen und Kritikpunkte gegenüber dem vorläufigen Berichtsplan zu G09-02 herausgearbeitet. Wir möchten noch einmal darauf hinweisen, dass wir es als wichtig erachten, den vorläufigen Berichtsplan in einer mündlichen Anhörung zu diskutieren.

Berlin, *9.7.10*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH



ppa. Prof. Dr. med. W. Dieter Paar



i.V. Dr. med. Markus Frick

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [G09-02] Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Vorläufiger Berichtsplan. <http://www.iqwig.de> Version 1.0. 14-6-2010.
Ref Type: Electronic Citation
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. http://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf Version 1.0. 12-10-2009.
Ref Type: Electronic Citation
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A04-01B] Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht. <http://www.iqwig.de> Version 1.0. 28-1-2009.
Ref Type: Electronic Citation
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH zum Vorbericht "Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen" (Auftrag A04-01A) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das IQWiG. 24-4-2004.
Ref Type: Personal Communication
5. Diener HC, Putzki N, und Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie". Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 4. Auflage ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
6. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. eso-stroke.org 16.03.008. 2009.
Ref Type: Electronic Citation
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A04-01B]: Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht. <http://www.iqwig.de> Version 1.0. 28-1-2009.
Ref Type: Electronic Citation
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stellungnahme von sanofi-aventis zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom vom 20. August 2009 und zu Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom vom 20. August 2009. 9-10-2009.
Ref Type: Personal Communication

9. Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Der Kardiologe* 2009;1-16.
10. Silber S, Borggrefe M, Hasenfuß G et al. Kommentare zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI). *Der Kardiologe* 2010; 4:84-92.
11. Zürn, CS, Geisler T, Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalised pharmacotherapy? *Thrombosis and Haemostasis* 2010;496-506.
12. Van de WF, Bax J, Betriu A et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(3):293.
13. Brüggjenjürgen B, Rupprecht HJ, Willich SN et al. Cost of atherothrombotic diseases—myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease—in Germany. *J Public Health* 2005; 13:216-224.
14. Greiner W., Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Springer Berlin Heidelberg, editor. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 3 ed. 2007 p. 167-191.
15. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6(1):9-17.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier Modellierung. <http://www.iqwig.de> . 12-10-2009.
Ref Type: Electronic Citation
17. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11):1271-1278.
18. Schulenburg GvdJ, Vauth C, Mittendorf T, Greiner W. Methoden zur Ermittlung von Kosten-Nutzen-Relationen für Arzneimittel in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag* 2007; 12:3-25.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kosten und Nutzen in der Medizin: Die Analyse von „Effizienzgrenzen“: Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten. <http://www.iqwig.de> . 19-10-2009.
Ref Type: Electronic Citation

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Autoren:

Kauschat-Brüning, Dörte, Dr.

Rosenfeld, Stephanie, Dr. med.

Wahler, Steffen, Dr. med.

**Stellungnahme des vfa zum vorläufigen Berichtsplan [G09-02]
Version 1.0 vom 02.06.2010: Kosten-Nutzen-Bewertung von
Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
und beim akutem Koronarsyndrom
Einleitung**

Am 14.06.2010 wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der vorläufige Berichtsplan [G09-02]: Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akutem Koronarsyndrom im Internet veröffentlicht. Wir führen im Folgenden Diskussions- und Kritikpunkte am vorläufigen Berichtsplan aus. Es erscheint dringend geboten, den Berichtsplan im Rahmen einer mündlichen Anhörung zu erörtern.

Analyse des Berichtsplans

Vergleichsinterventionen und Indikationen

Das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung soll nach dem Methodenpapier des IQWiG in der Bestimmung einer Effizienzgrenze dargestellt werden [2: S. 31 ff.]; entsprechend sieht auch der vorläufige Berichtsplan die Konstruktion einer Effizienzgrenze vor [1: S. 36]. Für den vom IQWiG schließlich empfohlenen Erstattungshöchstbetrag ist der Verlauf der Effizienzgrenze von zentraler Bedeutung; wird doch im diesem Konzept der Verlauf der Effizienzgrenze „verlängert“, um über die Steigung der verlängerten Effizienzgrenze den Höchstpreis des zu evaluierenden Arzneimittels beurteilen zu können. Daher kommt der Frage, welche Arzneimittel (und andere therapeutische Interventionen) in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingeschlossen werden, fundamentale Bedeutung zu – je nachdem, welche Interventionen eingeschlossen werden, ergeben sich unterschiedliche Verläufe der Effizienzgrenze und damit auch unterschiedliche Steigungen in der Verlängerung der Effizienzgrenze. Der Ein- und Ausschluss von Interventionen kann Einfluss auf das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Bewertung haben. Das Methodenpapier des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung sieht vor „alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen“ in die Untersuchung einzubeziehen [2: S. 15]. Eine nähere Definition des Kriteriums der „Versorgungsrelevanz“ wird nicht gegeben; sofern der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dieses Kriterium im jeweiligen Auftrag nicht spezifiziert, bleibt daher die Gefahr einer Auswahlwillkür bestehen. Im konkreten Fall der Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel betont der vorläufige Berichtsplan entsprechend, es gelte die Effizienzgrenze „über alle versorgungsrelevanten Handlungsalternativen“ zu erstellen [1: S. 12]. Hierfür soll eine Ergänzung der Ergebnisse der Nutzenbewertung erfolgen. Diese Ergänzung beschränkt sich jedoch auf den

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin



Einschluss der Behandlung mit Placebo als Vergleichsintervention in beiden angeführten Indikationen nicht jedoch auf weitere Komparatoren [1: S. 19ff]. Zudem wird nach dem vorläufigen Berichtsplan für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel in beiden Indikationen (periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und akutes Koronarsyndrom (AKS)) nur jeweils die Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) als Vergleichsintervention betrachtet, nicht jedoch ein Vergleich gegen Placebo [1: S. 13]. Diese Auswahl wird weder im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG noch in den Tragenden Gründen zum Beschluss des GBA [10] begründet und erscheint insoweit willkürlich. Der Umstand, dass die Monotherapie mit ASS die Vergleichstherapie bei den beiden abgeschlossenen Nutzenbewertungen des IQWiG zu Clopidogrel war [3, 4], kann jedenfalls keine hinreichende Begründung darstellen, da dies dem konkreten diesbezüglichen Auftrag des G-BA geschuldet war [5]. Auch, dass der G-BA für die Kosten-Nutzen-Bewertung die Monotherapie mit ASS als Komparator benannt hat [6], kann allenfalls das Minimum der einzuschließenden Komparatoren benennen. Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung im Rahmen des Konzeptes einer Effizienzgrenze muss es aber – wie ausgeführt – darum gehen, umfassend sämtliche Therapiealternativen zu untersuchen, da jede von ihnen einen Punkt auf der Effizienzgrenze darstellt. Somit ist auch die Erweiterung der Nutzenbewertung in keinem Fall ausreichend um alle relevanten Komparatoren einzuschließen.

Die Beschränkung auf den Komparator ASS ist darüber hinaus auch inhaltlich problematisch: Auch Ticlopidin, Dipyridamol, Cilostazol und Sulfinpyrazon kommen bei der pAVK als therapeutische Alternativen in Betracht. Diese Frage der einzuschließenden Komparatoren stellt sich auch vor dem Hintergrund, dass in den dargestellten Einflussdiagrammen [1: S. 30f] von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) im Allgemeinen die Rede ist und nicht von einer vorab definierten Auswahl an TAH. Zudem ist zu beachten, dass ein nicht unwesentlicher Teil der Patienten, für die eine der zugelassenen Indikationen von Clopidogrel als Kombinationstherapie gilt, auch an symptomatischer pAVK erkrankt sein dürfte, so dass auch bei der pAVK die Kombinationstherapie „Clopidogrel + ASS“ nicht aus der Untersuchung ausgeklammert werden sollte, obwohl Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Anwendung bei Patienten mit symptomatischer pAVK in Deutschland nicht zugelassen und daher mit dieser Indikation auch nicht verordnungsfähig ist. Beim AKS müsste auch die Kombination von Prasugrel und ASS als Komparator Berücksichtigung finden, da diese Kombinationstherapie nicht vollständig von der Versorgung der GKV-Versicherten ausgeschlossen ist. Fraglich ist auch, wie mit der Indikation „Anwendung von Clopidogrel nach elektivem Einsatz von beschichteten oder unbeschichteten Stents“ verfahren werden sollte. Auch in dieser Anwendung weist Clopidogrel möglicherweise gegenüber anderen Prophylaxeoptionen einen Zusatznutzen auf. Jedoch ist

der Einsatz von Clopidogrel bei elektiver Stent-Implantation, also ohne Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, von der Zulassung nicht gedeckt, weswegen das IQWiG diese Indikation nicht berücksichtigt. Andererseits wird nach einem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie die Anwendung von Clopidogrel bei elektivem Drug Eluting Stent (DES)-Stenting für einen Zeitraum von 6-12 Monaten empfohlen [7]. Auch die Tatsache, dass nach Auskünften des Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) bei Verordnungen bis zu 6 Monaten keine Regressforderungen oder Prüfanträge bekannt sind, kann so interpretiert werden, dass dies in dieser Indikation als bestimmungsgemäßer Gebrauch anzusehen ist. Umgekehrt gilt, dass das IQWiG – gemäß Beauftragung durch den G-BA [6] – die Behandlung mit ASS als Komparator zu berücksichtigen hat, obwohl ASS in Deutschland zur Thrombozytenaggregationshemmung bei pAVK-Patienten nicht zugelassen ist. Ein zulassungskonformer Einsatz von ASS liegt bei diesen Patienten nur vor, soweit sie bereits einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten oder sich einem gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriff wie z. B. einer Koronarangioplastie unterzogen haben, da dies zugelassene Indikationen für niedrig dosiertes ASS sind. Für Patienten, auf die diese Voraussetzung nicht zutrifft, ist der Einsatz von ASS Off-label. Eine Off-label-Anwendung ist aber im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Regel nicht ordnungsfähig. Damit müsste für diese Patienten ASS als Behandlungsalternative ausgeklammert werden. Es erscheint aber naheliegend, die Anwendung von ASS zur Sekundärprävention atherothrombotischer Ereignisse als bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch zu bewerten, da ASS bei dieser Indikation zum Therapiestandard gehört und in verschiedenen internationalen Leitlinien für diese Indikation empfohlen wird, ohne dass Hersteller diesen Empfehlungen ausdrücklich widersprochen hätten; ganz im Gegenteil werden neuerdings die Ergebnisse der CLIPS-Studie von Pharma-Unternehmen zur Bewerbung von ASS als Arzneimittel zur Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse bei pAVK-Patienten genutzt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Anwendung von ASS bei pAVK-Patienten unter zulassungsrechtlichen Gesichtspunkten unproblematisch ist. Wenn aber ein für diese Indikation nicht zugelassenes Arzneimittel im Berichtsplan des IQWiG als Komparator gewählt wird, stellt sich die Frage nach der Nicht-Berücksichtigung anderer, zugelassener Vergleichstherapien um so stärker. Dies sind – um dies noch einmal zu betonen – keine rein theoretischen Überlegungen, sondern in der Welt der Effizienzgrenzenkonstruktion kommt ihnen erhebliche praktische Bedeutung zu, da der Verlauf der Effizienzgrenze (und damit auch ihre Verlängerung) von den einbezogenen Komparatoren abhängt. Für Clopidogrel mag also – überspitzt formuliert – der festzusetzende Erstattungshöchstbetrag wesentlich davon abhängen, welche Komparatoren das IQWiG ein- oder ausgeschlossen hat. Die Nicht-Begründung der im Berichtsplan gewählten Vorge-

hensweise ist unter dieser Perspektive in hohem Maße problematisch: Werden nur ASS und ggf. Placebo als Vergleichstherapien zugelassen, ergibt sich möglicherweise insbesondere eine deutlich andere Steigung des (für die Verlängerung im Rahmen der Beurteilung der Kosteneffektivität relevanten) letzten Abschnitts der Effizienzgrenze vor der Verlängerung.

Seite 4/14

Nutzenbewertung

In der Kosten-Nutzen-Bewertung, mit der der G-BA das IQWiG beauftragt hat, ist für die in die Untersuchung einbezogenen Interventionen eine Ergänzung der Nutzenbewertung durchzuführen. Der vorläufige Berichtsplan geht davon aus, dass Basis zunächst einmal die beiden Nutzenbewertungen zu Clopidogrel in Bezug auf die Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen und das Akute Koronarsyndrom sind, die es zu ergänzen gilt [1: S. 12]. Wird davon abgesehen, dass die Methodik – und demzufolge auch die Schlussfolgerungen – der Nutzenbewertung zur Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen umstritten war [8], ist dies grundsätzlich zutreffend.

Hinsichtlich der Methodik zur Nutzenbewertung ist zu diskutieren warum nicht weitere Interventionen, die zur Bildung der Effizienzgrenze notwendig wären (vgl. dazu den vorangegangenen Abschnitt) in der ergänzenden Nutzenbewertung aufgenommen werden. Zudem besteht bei den zu berücksichtigenden Endpunkten und wie diese in der Nutzenbewertung erfasst werden Klärungsbedarf. In den Einflussdiagrammen findet sich unter dem Punkt patientenrelevante Endpunkte u. a. der Begriff „Lebensqualität“. Für die Bewertung der Lebensqualität wurde bislang in den vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertungen keine Evidenz gefunden. Auch wenn vom IQWiG formuliert wird, dass „Sofern sich im Rahmen der Ergänzung der Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, soweit sie den im SGB V festgelegten Kriterien für den Patientennutzen entsprechen, können diese berücksichtigt werden.“ [1: S. 15], bleibt in der später dargestellten methodischen Vorgehensweise offen, wie zusätzliche Informationen gefunden werden wollen, da in den Tabellen 2-5 als Einschlusskriterium formuliert wird; „zumindest einer der in Abschnitt 4.1.3 formulierten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet“. Hier finden sich allerdings nur patientenrelevante Endpunkte für die in der vorausgegangenen Nutzenbewertung bereits Evidenz gefunden wurde. Unter Verwendung dieses Einschlusskriteriums können somit keine neuen relevanten Endpunkte identifiziert werden. Bestenfalls werden Studien zu den bestehenden Endpunkten identifiziert. Endpunkte zu denen in der vorausgegangenen Nutzenbewertung keine Evidenz gefunden wurden, bleiben auch in der ergänzenden Nutzenbewertung unberücksichtigt, z. B. die Lebensqualität. Das IQWiG beabsichtigt nach dem vorläufigen Berichtsplan eine

Erweiterung sowie eine Aktualisierung der Nutzenbewertung. Die Erweiterung der Nutzenbewertung sieht in der Indikation pAVK die Prüfinterventionen 1) Clopidogrel als Monotherapie 2) ASS als Monotherapie im Vergleich zu Placebo vor. Entsprechend wird für die Nutzenbewertung in der Indikation AKS als Erweiterung die (1) Kombinationstherapie Clopidogrel mit ASS und (2) die Monotherapie mit ASS im Vergleich zur Behandlung mit Placebo festgelegt. Das IQWiG verwendet hierbei zwei unterschiedliche Vorgehensweisen: Für den Vergleich von ASS vs. Placebo und den Vergleich von Clopidogrel (plus ASS) vs. Placebo sollen ausschließlich systematische Übersichten berücksichtigt werden, während für eine Aktualisierung des Vergleichs von Clopidogrel mit ASS neuere (seit Erscheinen der beiden IQWiG-Berichte zu Clopidogrel publizierte) Primärstudien berücksichtigt werden sollen [1: S. 19]. Anschließend sollen die Ergebnisse beider Vorgehensweisen in einer Informationssynthese zusammen geführt werden [1: S. 23]. Dies erscheint problematisch. Für die Konstruktion der Effizienzgrenze sind alle identifizierten Vergleiche relevant. Daher muss auch das Niveau der Suchstrategie für alle Vergleiche gleich sein – insbesondere ist nicht auszuschließen, dass bei der genannten Beschränkung auf systematische Übersichtsarbeiten Studienergebnisse aus relevanten Primärstudien nicht identifiziert werden können – und damit den Verlauf der Effizienzgrenze möglicherweise entscheidend beeinflussen. In der methodischen Vorgehensweise muss zu dem sichergestellt werden, dass in den systematischen Übersichten nicht aufgrund von dort definierten Recherchezeiträumen ein Ausschluss von Studien erfolgt, die älteren Datums sind. Insbesondere für den Vergleich von ASS gegen Placebo muss damit gerechnet werden, dass Studien zeitlich weit zurückliegen. Der vorläufige Bericht sollte außerdem anführen, wie mit Studienergebnissen (z. B. dem Eintreten eines tödlichen Ereignisses) umgegangen werden sollen, die in Studien berichtet werden, die in Bezug auf ihr Publikationsdatum weit auseinander liegen. Die Versorgung von Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall hat sich im Verlauf der letzten 20-30 Jahre in Deutschland dramatisch verändert, so dass sich unterschiedliche berichtete Ereignisraten nicht zwangsläufig auf eine verbesserte medikamentöse Therapie zurückführen lassen.

Kostenerhebung

Während die Nutzenbewertung der Kosten-Nutzen-Bewertung partiell auf den vorangegangenen Nutzenbewertungen des IQWiG aufsetzt, ist die Kostenerhebung vollständig originär durchzuführen. Die methodische Vorgehensbeschreibung zur Bestimmung der Kosten [1: S. 24ff] gliedert sich in die fünf Abschnitte „Ressourcenidentifikation“, „Mengenerfassung der Ressourcen“, „Bewertung der Ressourceneinheiten“, „Systematische Recherche nach Daten im Rahmen der Bestimmung der Kosten“ und „Zusammenfassende Bewertung und Dar-

stellung der Ergebnisse der Kostenbestimmung“. Die Kostenerhebung berücksichtigt nach dem vorläufigen Berichtsplan zwei Perspektiven: die der GKV-Versichertengemeinschaft und die Perspektive der Sozialversicherungsträger. Damit setzt der vorläufige Berichtsplan eine entsprechende Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss um, der basierend auf § 10b Nr. 3 seiner Verfahrensordnung [9], die Vorgabe gemacht hat, die Perspektive „primär auf die Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung auszurichten“ [6] und das IQWiG darüber hinaus beauftragt hat „zu prüfen, ob in diesem Auftrag ausnahmsweise die Perspektive auf andere Sozialversicherungsträger auszuweiten ist“ [10]. Die Berücksichtigung von Kosten, die aus der Perspektive der Versichertengemeinschaft entstehen erscheint unvollständig: Während des Bezugs von Krankengeld entsteht Beitragsfreiheit (§ 224 SGB V); damit entgehen der Versichertengemeinschaft Beiträge.

Nach dem Arbeitspapier Kostenbestimmung des IQWiG (Version 1.0 vom 12.10.2009) ist dieser Beitragsausfall bei der Kostenerhebung zu berücksichtigen [11: S. 27]. Gleiches gilt für die Beitragszahlungen an die Rentenversicherung, Pflegeversicherung und Arbeitslosenversicherung, die (häufig) zulasten der Krankenversicherung, und damit der Versichertengemeinschaft, bei Bezug von Krankengeld erfolgt. Im vorläufigen Berichtsplan des IQWiG werden diese Kosten jedoch offensichtlich nicht berücksichtigt. Im Zusammenhang mit der eingenommenen Perspektive der Versichertengemeinschaft fehlt auch jede Aussage zur Behandlung von im Wege der Selbstmedikation eingenommenen Arzneimitteln. Die Kosten-Informationen werden – darauf weist der vorläufige Berichtsplan zutreffender Weise hin – aus unterschiedlichen Bezugsjahren stammen (können). Der vorläufige Berichtsplan möchte Kosten „ab 2005“ berücksichtigen [1: S. 27]. Dies ist allerdings eine sehr grobe Festlegung, die dem IQWiG sehr weiten Spielraum lässt, welche Kostendaten es auswählt. Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, weil sich die Strukturen der Vergütungssysteme und die Preise der eingesetzten Ressourcen in unterschiedlichen Jahren teilweise erheblich unterscheiden mögen. Dies soll beispielhaft verdeutlicht werden:

Das DRG-System ist kontinuierlich verändert worden. Je nach Kalenderjahr, für welches Krankenhausleistungen eingestuft werden, ergeben sich daher möglicherweise andere DRGs und damit andere Kosten. Zudem gibt der vorläufige Berichtsplan keine Auskunft darüber, nach welchem Verfahren bei Auswahl mehrerer DRGs die jeweils berücksichtigte DRG ausgewählt werden soll – so können Schlaganfall und Herzinfarkte mehreren DRGs zugeordnet werden. Je nach gewähltem Bezugsjahr für den DRG-Katalog und gewähltem Verfahren für die Auswahl der relevanten DRG können unterschiedliche Kosten resultieren. Damit aber ergibt sich eine unterschiedliche Verortung

einer untersuchten Intervention entlang der X-Achse (Kostenseite) im Effizienzgrenzenkonzept, so dass unterschiedliche Empfehlungen für Erstattungshöchstbeträge resultieren können. Die Auswahlentscheidungen haben also unmittelbaren Einfluss auf die Erstattungshöchstbeträge, mit denen die pharmazeutischen Hersteller konfrontiert werden. Vor diesem Hintergrund ist es unakzeptabel, dass der vorläufige Berichtsplan keine konkretisierenden Angaben macht und somit einen weiten Ermessensspielraum in der Auswahl methodischer Vorgehensweisen lässt, die zur Gewährung der erwünschten Verfahrenstransparenz im Rahmen des vorläufigen Berichtsplans diskutiert werden sollten.

Das Vergütungssystem für niedergelassene Ärzte ist mehrfach seit 2005 verändert worden. Die ärztlichen Leistungen werden in unterschiedlichen Vergütungssystem-Jahren daher unterschiedlich vergütet und es entstehen für die GKVVersichertengemeinschaft unterschiedliche Kosten. Der vorläufige Berichtsplan schweigt sich darüber aus, wie damit umgegangen werden soll. Mit dem ab 2008 geltenden Vergütungssystem hat der Pauschalierungsgrad der Vergütungen erheblich zugenommen. Es ist daher zu entscheiden, ob die Pauschalen in den relevanten Fällen hinsichtlich der zur Rede stehenden vertragsärztlicherseits erbrachten einzelnen Leistungen aufgeteilt oder ob die komplette Pauschale berücksichtigt werden soll – dazu trifft der vorläufige Berichtsplan jedoch keine Feststellungen. Unterschiedliche Handhabungen führen aber letztlich zu unterschiedlichen Kosten, einer unterschiedlichen Positionierung im Effizienzgrenzenschema und damit unterschiedlichen Beschlüssen zum Erstattungshöchstbetrag der gesetzlichen Krankenversicherung. Es ist daher zu fordern, dass der vorläufige Berichtsplan hier sehr viel detailliertere Festlegungen trifft, damit nicht im Nachhinein der Vorwurf erhoben werden könnte, das IQWiG habe seine Auswahl unter verschiedenen Möglichkeiten auch „vom Ergebnis her“ getroffen.

Arzneimittelpreise sind nicht konstant. Etwa ändern sie sich, neben allgemeinen Marktentwicklungen, erheblich, wenn Arzneimittel generikafähig werden. Auch sind in dem relevanten Indikationsspektrum seit 2005 neue Arzneimittel auf den Markt bekommen, die (z. B. bei der Abbildung der Kosten der Behandlung von Herzinfarkten) berücksichtigt werden müssten. Der vorläufige Berichtsplan macht zu diesem im Zeitablauf variablen Verordnungsmuster („seit 2005“) keine näheren Angaben; auch wird die zu verwendende Quelle der Arzneimittelpreis nicht definiert. Es wird weiterhin nicht ausgeführt, wie mit Rabatten, die pharmazeutische Hersteller mit einzelnen Krankenkassen vereinbaren, umgegangen werden soll. Je nach gewählter Vorgehensweise können letztlich unterschiedliche Erstattungshöchstbeträge für die von der Kosten-Nutzen-Bewertung betroffenen pharmazeutischen Hersteller resultieren. Es ist daher zu fordern, dass der vorläufige

fige Berichtsplan eine hinreichende eine hinreichende Bestimmtheit hinsichtlich der gewählten Vorgehensweise aufweist.

Seite 8/14

Die voranstehenden Ausführungen gelten für die Ressourcenverbräuche bei Heil und Hilfsmitteln entsprechend. Bei der Erhebung der Mengen verbrauchter Ressourcen sind große Unterschiede möglich, so dass die Verortung einer Intervention auf der Effizienzgrenze (und die daraus resultierende Festsetzung eines Erstattungshöchstbetrages) in starkem Maße von dem detaillierten Vorgehen abhängt. Es muss den pharmazeutischen Herstellern daher im Stellungnahmeverfahren zum vorläufigen Berichtsplan möglich sein, zu dem beabsichtigten Vorgehen Stellung zu nehmen. Das IQWiG führt jedoch zu dem beabsichtigten Vorgehen lediglich aus: „Soweit sinnvoll und in Abhängigkeit von der Datenlage möglich, wird der Ressourcenverbrauch einzelner relevanter Kostenkomponenten (z. B. nicht erstattungsfähige Kosten) detailliert nach dem Micro-Costing-Ansatz erfasst. Sofern dies nicht möglich ist, erfolgt die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums nach dem Macro-Costing-Ansatz.“ [1: S. 25f]. Dies ist in keinerlei Hinsicht eine konkrete Beschreibung dessen, was gemacht wird. So wird etwa hinsichtlich des Micro-Costing nicht einmal deutlich, inwieweit das Institut auf eigens erhobene Daten im Vergleich zu Literaturdaten Bezug nehmen wird. Dies setzt sich bei den Tabellen 6 und 7 [1: S. 24f] fort: Was wird bei einem ambulanten Arzt-Kontakt abgefragt? Welche Medikamente werden berücksichtigt? Welche Heilmittel sind relevant? Die Aussagen im vorläufigen Berichtsplan lassen dem IQWiG jeglichen Gestaltungsspielraum. Daher ist die vorliegende Fassung des vorläufigen Berichtsplanes nicht für das Stellungnahmeverfahren geeignet.

Neben der Therapie der pAVK und des AKS kommt den Kosten von Ereignissen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt erhebliche Bedeutung bei der beauftragten Kosten-Nutzen-Bewertung zu. Diese Ereignisse fehlen jedoch in den relevanten Tabellen 8 und 9 des vorläufigen Berichtsplans. Ein Einschluss nur von Studien für Patienten mit pAVK oder AKS wird hier nicht zu geeigneten Ergebnissen führen, vielmehr müssen auch Studien für Schlaganfall oder Herzinfarkt aus anderen Patientenkollektiven mit eingeschlossen werden. Die Kostenanalyse wird sich auch mit den Kosten von Patienten zu befassen haben, die im modellierten Zeitraum versterben. Der vorläufige Berichtsplan enthält (wie übrigens auch das Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung selber) keine Aussagen, wie mit den todesbedingten Kosten umgegangen werden soll. Fehl geht der vorläufige Berichtsplan bei der notwendigen Inflationierung auf ein gemeinsames Basisjahr. Hier sieht der vorläufige Berichtsplan vor: Die Inflationsanpassung „erfolgt auf Grundlage spezifischer Inflationsraten für Gesundheitsleistungen in Deutschland (die vom Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt werden)“ [1: S. 26]. Die spezifischen Inflationsraten

für Gesundheitsleistungen in Deutschland sind jedoch nicht zur Abbildung der Preisentwicklung geeignet. Sie bilden in erster Linie die Preisentwicklung der vom Privatverbraucher out of pocket erworbenen Gesundheitsleistungen ab, sind aber für Gesundheitsleistungen, die von den Krankenkassen gezahlt werden ungeeignet. Entsprechend hatte – zutreffend – das IQWiG-Methodenpapier zur Kosten-Nutzen-Bewertung formuliert, falls eine Inflationierung erforderlich sei, sollte „die reale Preissteigerungsrate für die betreffende medizinische Dienstleistung angesetzt werden. Ist dies nicht möglich, kann auf die allgemeine Preissteigerungsrate, wie sie vom Statistischen Bundesamt jährlich für das Vorjahr zur Verfügung gestellt wird, zurückgegriffen werden“ [2: S. 25].

Der vorläufige Berichtsplan möchte auch „durch den G-BA übermittelte Unterlagen“ [1: S. 29] Kostendaten auswerten. Hier fehlt eine Ausführung zur öffentlichen Zugänglichkeit dieser Daten. Wird die Effizienzgrenze aufgrund von Daten, die nicht öffentlich zugänglich sind, gezeichnet, muss der Hersteller einen Erstattungshöchstpreis gegen sich gelten lassen, dessen informationelle Grundlagen nicht überprüfbar sind.

Modellierung

Die Zusammenführung der Daten zu Kosten und des Nutzens wird in der Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG unter Verwendung eines entscheidungsanalytischen Modells erfolgen. Dabei werden zwei unterschiedliche Zeithorizonte den Berechnungen zugrunde liegen. Das primäre Szenario umfasst den Zeitraum, für den Evidenz aus randomisierten klinischen Studien (RCT) vorliegt, das sekundäre Szenario einen längerfristigen Zeitraum. Entsprechend dem vorläufigen Berichtsplan erfolgt die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik nicht im Voraus sondern in Abhängigkeit der Datenlage [1: S. 31]. In Abhängigkeit der Verfügbarkeit von individuellen Patientendaten wird entschieden ob eine Simulation auf Individualebene oder eine Kohortensimulation durchgeführt wird. Dem Methodenpapier des IQWiG folgend [2: S. 28] soll bei der Auswahl der Modellierungstechnik die wissenschaftliche Fragestellung sowie die Charakteristika der zu bewertenden Technologie, der entsprechenden Erkrankung und die Rahmenbedingungen bedacht werden. Im Arbeitspapier Modellierung des IQWiG wird dieser Punkt aufgegriffen und erweitert um den Punkt „Der geeignete Prozess zur Entwicklung eines Modells, das alle relevanten Bewertungsprobleme berücksichtigt, erfordert vorab, das Modellkonzept vollständig zu konstruieren und zu verstehen, die verfügbaren Daten zu erheben und die funktionalen Beziehungen zu erfassen. Erst dann sollte eine Modellierungstechnik gewählt werden. Die vom IQWiG im Einzelfall eingesetzte Modellierungstechnik wird pro-

jektspezifisch im vorläufigen Berichtsplan beschrieben und zur Diskussion gestellt.“ [12: S. 19]

Seite 10/14

Im vorläufigen Berichtsplan wird die Auswahl der verwendeten Modellierungstechnik hingegen nicht berichtet und nicht begründet. Insofern kann das zentrale methodische Instrument in der Zusammenführung von Kosten und Nutzen im Rahmen dieser Stellungnahme nicht diskutiert werden. Als einziges Kriterium, das der Auswahl der Modellierungstechnik zugrunde liegt wird, wird die Datenverfügbarkeit genannt. Somit bleibt der vorläufige Berichtsplan an dieser Stelle den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG zurück. Auf weitere Entscheidungskriterien, wie sie auch vom IQWiG selbst genannt werden sollte in der Begründung der Auswahl der Modellierungstechnik durch das IQWiG eingegangen werden. Des Weiteren sollte eindeutig formuliert werden, ob für beide Indikationen ein gemeinsames Modell entwickelt und berechnet wird oder für jede Indikation ein separates Modell. Bislang ist in den Ausführungen des vorläufigen Berichtsplans nur von einem Modell die Rede [1: S.31]. In Anbetracht der unterschiedlichen Endpunkte, die für jede Indikation betrachtet werden sollen, wäre die Entwicklung nur eines Modells doch befremdlich. Die dargestellten Einflussdiagramme [1: S. 30f] führen Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als relevanten Aspekt in den betrachteten Entscheidungsproblemen an. Die weiteren Ausführungen gehen auf die Abbildung von UAW im entscheidungsanalytischen Modell nicht weiter ein. Es bleibt somit offen, ob und in welcher Form UAW im entscheidungsanalytischen Modell berücksichtigt werden. Wünschenswert wäre eine klare Abgrenzung der Begriffe „UAW“ und „Schaden“, die im vorläufigen Berichtsplan verwendet werden. Ferner sollte eindeutig dargestellt werden, an welchen Stellen die Schaden und UAW in der Festsetzung des Höchstpreises eingehen. So weit aus dem vorläufigen Berichtsplan entnommen werden kann, wird der Schaden als Endpunkt alleine bei der Kombinationstherapie als Blutungskomplikationen berücksichtigt. Weiterer Schaden oder UAW werden demnach weder auf der Effektseite noch auf der Kostenseite eingehen. Entsprechend den tragenden Gründen des G-BA soll in der Kosten-Nutzen-Bewertung auch ein Zeitraum berücksichtigt werden, der über die Dauer der in der Nutzenbewertung einbezogenen Studien hinausgeht, da die Auswirkungen der Behandlung eines AKS und einer pAVK von längerfristiger Natur sind [10]. Dies impliziert nach Auffassung der Autoren dieses Gutachtens, dass neben dem studienbelegten Zeithorizont auch ein längerfristiger Zeithorizont betrachtet werden soll. Entsprechend wird im vorläufigen Berichtsplan für das primäre Szenario ein Zeithorizont für die Behandlung mit Clopidogrel von 36 Monaten veranschlagt und für das sekundäre Szenario ein lebenslanger Zeithorizont. Aus dem Abschlußbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung von Clopidogrel konnte sich der Zeithorizont von 36 Monaten nicht verifizieren lassen, da die in erster Linie herangezoge-

ne CAPRIE-Studie eine mittlere Beobachtungsdauer von 1,9 Jahren nennt und die berichteten Ereignisraten auf diese Beobachtungsdauer bezieht. „Die geplante Behandlungszeit in der CAPRIE-Studie betrug 1 bis 3 Jahre, die tatsächliche mittlere Beobachtungszeit lag, unabhängig vom betrachteten Ereignis zwischen 1,6 und 1,9 Jahren.“ [4].

Seite 11/14

Bildung der Effizienzgrenze

Entsprechend dem vorläufigen Berichtsplan wird für jeden betrachteten Endpunkt eine separate Effizienzgrenze erstellt und diese dem Entscheidungsträger zur Verfügung gestellt. „Der zu empfehlende Höchstpreis wird kalkulatorisch aus den Effizienzgrenzen der 3 separaten Indikationen ermittelt und mit einem Maximum und Minimum ausgewiesen.“ [1: S. 36]. Sollten sich aus der ergänzenden Nutzenbewertung Informationen zu weiteren relevanten Endpunkten ergeben, dann können diese aufgenommen werden.

Betrachtete Endpunkte sind für die symptomatische pAVK [1: S. 14]:

Gesamtmortalität

Kombinierter Endpunkt; Myokardinfarkt, ischämischer Insult, vaskulär bedingter Tod

für NSTEMI-AKS [1: S. 15]:

Gesamtmortalität

Myokardinfarkt

Schwerwiegende Blutungskomplikation

Nicht schwerwiegende Blutungskomplikation

für STEMI [1: S. 15]:

Gesamtmortalität

Re-Myokardinfarkt

Schwerwiegende Blutungskomplikation

Nicht schwerwiegende Blutungskomplikation

Somit ist mit 10 separaten Effizienzgrenzen zu rechnen, die in die kalkulatorische Festlegung des Höchstpreises eingehen. Zwei der Effizienzgrenzen beziehen sich auf eine Monotherapie mit Clopidogrel, 8 auf die Kombinationstherapie. Bezieht man das primäre Szenario und sekundäre Szenario mit ein, dann erhöht sich die Zahl der Effizienzgrenzen auf 16. Nicht eingerechnet sind abweichende Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung die sich aus den angeführten Sensitivitätsanalysen ergeben und durchaus in weiteren Effizienzgrenzen resultieren können. Der vorläufige Berichtsplan lässt folgende diskussionsbedürftige Punkte bzgl. der Bildung einer Effizienzgrenze und der kalkulatorischen Ermittlung eines empfohlenen Höchstpreises offen: Auf welchen relevanten Endpunkt bezieht sich die kalkulatorische Festsetzung des Höchstpreises?

Die kalkulatorische Ermittlung des Erstattungshöchstbetrages müsste auf der Effizienzgrenze zur Gesamtmortalität basieren, da dies der einzige relevante Endpunkt ist, in dem die drei Indikationen einer Therapie mit Clopidogrel vergleichbar sind. Alternativ müsste diskutiert werden, welchen Einfluss die Wahl eines anderen Endpunktes auf die Festsetzung des Erstattungshöchstbetrages hat. Allerdings ist im vorläufigen Berichtsplan nicht eindeutig begründet warum im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung bei pAVK die Gesamtmortalität als Endpunkt aufgenommen wird, wenn vorab berichtet wird, dass es keinen Beleg eines Zusatznutzens für eine Reduktion der Gesamtsterblichkeit gibt [1: S. 14]. Wie wird die kalkulatorische Ermittlung methodisch vorgenommen? Dem vorläufigen Berichtsplan fehlen gänzlich Informationen wie der Erstattungshöchstbetrags kalkulatorisch methodisch ermittelt wird. Dieser zentrale Aspekt sollte im vorläufigen Berichtsplan, der zur Diskussion gestellt wird detaillierter ausgeführt werden, da er wesentlichen Einfluss auf die Festsetzung des Erstattungshöchstbetrages hat. Erfahrungsgemäß können sich die Kosten für die Vermeidung eines Myokardinfarktes, eines kombinierten Endpunktes, einer Blutungskomplikation und der Gesamtmortalität stark von einander abweichen. Neben den verschiedenen Endpunkten ist ein Abweichen aufgrund unterschiedlicher Indikationen und auch von unterschiedlichen Modellannahmen (Sensitivitätsanalysen) zu erwarten. Neben den genannten Punkten sollte der vorläufige Berichtsplan darüber informieren, wie bei der kalkulatorischen Ermittlung des Höchstpreises mit „fehlenden“ Interventionen umgegangen wird und mit Verschreibungen die in den Bereich „off-label“ gehen. Weiterhin ist darauf einzugehen, wie in einer Empfehlung des Höchstpreises dem Umstand Rechnung getragen wird, dass einmal eine Clopidogrel Monotherapie und einmal eine Kombinationstherapie Clopidogrel und ASS und zudem die Therapie unter unterschiedlich langen Zeithorizonten bewertet wird. Positionierung des Bezugspunktes ASS in der Effizienzgrenze? ASS Monotherapie ist sowohl Vergleichsintervention für die Monotherapie Clopidogrel bei pAVK als auch der Kombinationstherapie mit ASS bei AKS. Insofern werden sowohl unterschiedliche Effekte als auch unterschiedliche Kosten für ASS resultieren, die als ein Punkt in der Effizienzgrenze abgebildet werden müssten. Der Berichtsplan sieht weder diese Herausforderung, noch entwickelt er einen Lösungsansatz.

Fazit

Die vorangegangenen Ausführungen haben deutlich gemacht, dass im vorläufigen Berichtsplan die methodischen Angaben zu wenig differenziert dargestellt sind als dass sie den Beteiligten ein transparentes Bild über die anstehenden Arbeiten geben können. Die allgemein gehaltene, teilweise fehlerhafte Beschreibung der methodischen Vorge-

hensweise räumt dem IQWiG in der Kosten-Nutzen-Bewertung einen weiten Spielraum ein. Eine projektspezifische Darstellung der gewählten Methoden lässt sich in weiten Teilen nicht erkennen, mögliche Auswirkungen der gewählten methodischen Vorgehensweisen auf das Endergebnis werden unzureichend diskutiert oder begründet. Damit aber kann eine angemessene (rechtlich eingeräumte) Beteiligung der Betroffenen im Rahmen der Erstellung des Berichtsplanes nicht realisiert werden. Zu fordern ist daher, dass das IQWiG nunmehr nicht etwa einen finalen Berichtsplan vorlegt, sondern zunächst einen überarbeiteten vorläufigen Berichtsplan, der überhaupt zu einer Stellungnahme befähigt.

Referenzen

1. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Kosten-Nutzen-Bewertung von Clopidogrel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und beim akuten Koronarsyndrom. Vorläufiger Berichtsplan. Version 1.0. Stand: 02.06.2010. 2010: Köln.
2. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen. Version 1.0 vom 12.10.2009. 2009: Köln.
3. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom: Abschlussbericht. Auftrag A04-01B. 2009, IQWiG-Bericht Band 43. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01B_AB_Clopidogrel_plus_ASS_bei_akutem_Koronarsyndrom.pdf.
4. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen: Abschlussbericht. Auftrag A04-01 A. 2006, IQWiG-Bericht Band 10. URL: http://www.iqwig.de/download/A04-01A_Abschlussbericht_Clopidogrel_versus_ASS_in_der_Sekundaerprophylaxe.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss vom 15.12.2004. Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure. 2004.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des

Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Vom 17.12.2009.

<http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1077/2009-12-17-IQWiG-DMPClopidogrel.pdf>. 2009.

7. Silber, S., et al., Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamente freisetzenden Koronarstents (DES). Der Kardiologe, 2007. 1(2/2007):p. 84-111.

8. Hasford, J., et al., Inconsistent trial assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence and IQWiG: standards for the performance and interpretation of subgroup analyses are needed. Journal of Clinical Epidemiology, 2009.
doi:10.1016/j.jclinepi.2009.10.009.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 17. Dezember 2009 (veröffentlicht im Bundesanzeiger 2010, S. 968). http://www.gba.de/downloads/62-492-422/VerfO_2009-12-17.pdf. 2009.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Clopidogrel in Kombination mit SS im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei akutem Koronarsyndrom sowie von Clopidogrel als Monotherapie im Vergleich zur ASS-Monotherapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1122/2009-12-17-IQWiGDMP-Clopidogrel_TrG.pdf. 2009: Berlin.

11. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0. 12.10.2009. 2009: Köln.

12. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Arbeitspapier Modellierung. Version 1.0. 12.10.2009. 2009: Köln.

9. Juli 2010