

# **Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom**

## **Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A04-01B  
Version 1.0  
Stand: 13.03.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.12.2004

**Interne Auftragsnummer:**

A04-01B als Teil des Auftrags A04-01 „Nutzenbewertung von Clopidogrel bei kardialen und / oder vaskulären Erkrankungen“

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Die vorliegende Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A04-01B. Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Fragestellung des Berichts.....</b>	<b>2</b>
2.2.1	Clopidogrelbehandlung nach Implantation eines Koronarstents .....	2
2.2.2	Vergleich von Clopidogrel plus ASS vs. Placebo.....	3
2.2.3	Vergleich von Clopidogrel vs. Clopidogrel plus ASS .....	4
2.2.4	Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung .....	4
<b>2.3</b>	<b>Einbeziehung von Patienten mit instabiler Angina pectoris .....</b>	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b>Zielgrößen .....</b>	<b>5</b>
2.4.1	Refraktäre Ischämie.....	5
2.4.2	Stentthrombosen.....	5
2.4.3	Therapiezufriedenheit.....	6
2.4.4	Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen.....	6
2.4.5	Bewertung des Schadenpotenzials .....	6
<b>2.5</b>	<b>Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) .....</b>	<b>7</b>
2.5.1	Beste verfügbare Evidenz.....	7
2.5.2	Externe Validität .....	8
2.5.3	Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen .....	10
2.5.4	Studien zur Indikation STEMI .....	11
<b>2.6</b>	<b>Berücksichtigung von Meta-Analysen anderer Arbeitsgruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.7</b>	<b>Durchführung von Meta-Regressionen .....</b>	<b>13</b>
<b>2.8</b>	<b>Einbeziehung von Fachgesellschaften .....</b>	<b>13</b>
<b>2.9</b>	<b>Subgruppenanalysen für verschiedene Dosierungen von ASS .....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen .....</b>	<b>22</b>
4.2.1	AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverband e.V. und Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e.V. ....	22

4.2.2	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	25
4.2.3	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	31
4.2.4	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA).....	42
<b>4.3</b>	<b>Stellungnahmen von Einzelpersonen.....</b>	<b>48</b>
4.3.1	PD Dr. Peter Bramlage.....	48
4.3.2	Nick Freemantle, PhD .....	54
4.3.3	Dr. Marlis Herbold .....	57
4.3.4	Prof. Dr. Walter Lehmacher .....	59
4.3.5	Prof. Dr. Wegscheider .....	62
<b>5</b>	<b>Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>64</b>

## 1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 19.09.2005 wurde der Berichtsplan zur Nutzenbewertung der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure (ASS) bei akutem Koronarsyndrom in der Version 1.0 veröffentlicht. Im Anschluss wurden 2 Amendments zum Berichtsplan veröffentlicht, Amendment 1 am 11.07.2006 und Amendment 2 am 27.06.2007. Der Berichtsplan einschließlich der beiden Amendments wurde nach Veröffentlichung des zweiten Amendments zur Anhörung gestellt. Bis zum 25.07.2007 konnten schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Unklare Aspekte der schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 21.08.2007 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung findet sich in Kapitel 5 des vorliegenden Dokuments.

Aufgrund der Anhörung kam es zu folgenden Änderungen des Berichtsplans:

- Überarbeitung der Aussagen zum dosisabhängigen Blutungsrisiko von ASS
- Verwendung des Oberbegriffs „NSTE-AKS“ für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; unter diesem Oberbegriff werden die beiden Entitäten „instabile Angina pectoris“ und „Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt“ subsumiert
- Explizite Erwähnung des Endpunkts „refraktäre Ischämien“ in der Auflistung patientenrelevanter Zielgrößen
- Aufnahme der Zielgröße „Therapiezufriedenheit“ in die Auflistung patientenrelevanter Zielgrößen
- Ergänzung des Begründungstextes für die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien
- Darlegung des Umgangs mit publizierten Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten im Abschnitt „Meta-Analysen“
- Aufnahme einer zusätzlichen Subgruppenanalyse „ASS-Dosierung“

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc. angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

### **2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans**

In einer Stellungnahme fanden sich Kommentare, die sich auf Aussagen zum dosisabhängigen Blutungsrisiko von ASS im Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans bezogen. In diesem Zusammenhang wurden auch zwei neuere systematische Übersichten zitiert [1,2]. Die Aussagen zum dosisabhängigen Blutungsrisiko von ASS wurden entsprechend überarbeitet.

### **2.2 Fragestellung des Berichts**

In mehreren Stellungnahmen wurden verschiedene Vorschläge für eine Erweiterung bzw. Änderung der Fragestellung eingebracht. Diese werden im Folgenden diskutiert.

#### **2.2.1 Clopidogrelbehandlung nach Implantation eines Koronarstents**

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass unklar sei, ob im Rahmen des Berichts auch eine Bewertung der Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten mit Koronarstents erfolge. Insbesondere wurde die Befürchtung geäußert, dass sich die Bewertung möglicherweise auch auf Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit erstrecke und demnach die Bewertung des Einsatzes von Clopidogrel außerhalb der Zulassung (off label) Gegenstand des Berichts sei. Der Begriff „off label“ wurde in einer Stellungnahme auch im Zusammenhang mit der Zulassungserweiterung für Patienten mit Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung genannt unter Verweis darauf, dass für diese Indikation, im Gegensatz zum Einsatz bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, der mögliche Einsatz von Clopidogrel bei zusätzlicher Stentimplantation nicht explizit genannt werde. Im Rahmen des Gesamt-Behandlungskonzepts könnten Stents jedoch sehr wohl innerhalb der Clopidogrel-Zulassung für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt beurteilt werden [3-6].

Zur Frage, inwieweit die Behandlung mit Clopidogrel bei Patienten nach Stentimplantation Gegenstand des Berichts ist, ist anzumerken, dass der Berichtsplan an dieser Stelle eindeutig ist. Entscheidend für den Studieneinschluss ist die zugrunde liegende Erkrankung (Abschnitt 4.1 „Population“). Wie sich diesem Abschnitt entnehmen lässt, ist die Bewertung der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS bei stabiler KHK und damit eine Off-

Label-Behandlung nicht Gegenstand des Berichts. Die Bewertung bei Patienten mit Stentimplantation ist in Form von Subgruppenanalysen vorgesehen (Abschnitt 4.4.3 des Berichtsplans, Unterpunkt „Begleitinterventionen“).

Der durch Zulassungsänderung erfolgte explizite Verweis darauf, dass bei Patienten ohne ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt die Behandlung mit Clopidogrel auch dann zugelassen ist, wenn eine Stentimplantation durchgeführt wird, ist nicht als Zulassungserweiterung zu verstehen, sondern als Klarstellung. Diese Auffassung wurde auf Nachfrage vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit Schreiben vom 25.6.2007 bestätigt. Insofern ist das Fehlen einer solchen Klarstellung bei der Indikation „Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung“ nicht als Zulassungseinschränkung auf Patienten ohne Stentimplantation zu sehen.

Zusammenfassend ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

### **2.2.2 Vergleich von Clopidogrel plus ASS vs. Placebo**

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass die Kombinationsbehandlung von Clopidogrel und ASS gegenüber Placebo bewertet werden sollte. Dies sei notwendig, da von einer Wirksamkeit bzw. Sicherheit von ASS nicht ausgegangen werden könne [7]. Zudem gebe es hinreichende Evidenz für Interaktionen zwischen ASS und ACE-Hemmern, die zur Minderung der ACE-Hemmer-Effekte bei kardialen Patienten führten [8,9].

In dem Artikel von Cleland 2002, der zur Unterstützung des ersten Arguments (Wirksamkeit bzw. Sicherheit von ASS nicht belegt) angeführt wurde, werden die Aussagen insbesondere auf 2 Hypothesen gestützt [7]:

1. ASS habe keinen Effekt auf die Mortalität in einzelnen Studien sowie in der metaanalytischen Zusammenfassung solcher Studien.
2. Die Ergebnisse der ISIS-2-Studie [10], die bei Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurde, seien nicht robust.

Zu Punkt 1 werden dabei insbesondere die 3 Studien PARIS-I [11], PARIS-II [12] und AMIS [13] hervorgehoben, bei denen es jeweils zu einer höheren Rate plötzlicher Herztode unter ASS gekommen sei. Keine dieser Studien wurde jedoch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführt. Darüber hinaus gab es in der PARIS-II-Studie keinen Behandlungsarm, in dem ASS als Monotherapie gegeben wurde.

Bezüglich Punkt 2 hat sich im Nachgang zum Artikel von Cleland 2002 die Studiengruppe der ISIS-2-Studie geäußert und die Robustheit der Ergebnisse der ISIS-2-Studie dargelegt [14,15]. Der Argumentation der Studiengruppe kann gefolgt werden.



Das zweite Argument des Stellungnehmenden (Interaktion von ASS mit ACE-Hemmern) stützt die Forderung eines Placebovergleichs insofern nicht, als dass gerade bei der Anwendung von ASS in beiden Behandlungsarmen dieser vermeintliche ASS-spezifische Effekt einen zu vernachlässigenden Einfluss auf das Studienergebnis hat. Dies wäre bei einem Placebovergleich eben nicht gegeben.

Zusammenfassend stützt weder die zum ersten Argument angeführte Literatur noch das zweite Argument die Forderung nach einem Placebovergleich. Darüber hinaus ist die Bewertung der additiven Gabe von Clopidogrel bei bestehender ASS-Behandlung im Vergleich zur alleinigen Gabe von ASS explizit Auftragsgegenstand des G-BA.

Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich daher nicht.

### **2.2.3 Vergleich von Clopidogrel vs. Clopidogrel plus ASS**

In einer der Stellungnahmen wurde gefordert, einen Vergleich zwischen Clopidogrel (Monotherapie) und Clopidogrel plus ASS vorzunehmen. Als Begründung wurde angeführt, dass die Therapie mit Clopidogrel in Kombination mit ASS zu einem höheren Blutungsrisiko führe, selbst wenn Blutungskomplikationen unter einer Clopidogrel-Monotherapie seltener aufträten als unter einer ASS-Monotherapie.

Zum einen hat der Auftrag des G-BA die Nutzenbewertung von Clopidogrel zum Ziel. Bei einem Vergleich von Clopidogrel plus ASS vs. Clopidogrel lassen sich möglicherweise Aussagen zum Nutzen einer additiven Gabe von ASS treffen, nicht jedoch zum Nutzen einer additiven Gabe von Clopidogrel. Zum anderen liegt für die vorgeschlagene Vergleichsintervention (Clopidogrel-Monotherapie) für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms keine Zulassung vor, sodass sich die in den Stellungnahmen vorgeschlagene Bewertung auf den Off-Label-Bereich erstreckt. Für die Bewertung von Clopidogrel im Off-Label-Bereich hat das IQWiG keinen Auftrag erhalten.

Zusammenfassend führen die Argumente nicht zu einer Änderung des Berichtsplans.

### **2.2.4 Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung**

In einer der Stellungnahmen wurde die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung gefordert.

Das IQWiG wurde nicht beauftragt, eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchzuführen. Gegenstand des Auftrags ist die Nutzenbewertung von Clopidogrel. Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich daher nicht.

### **2.3 Einbeziehung von Patienten mit instabiler Angina pectoris**

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Definition des akuten Koronarsyndroms im Berichtsplan, insbesondere bei den Ein- und Ausschlusskriterien, unzureichend sei. Patienten mit instabiler Angina pectoris seien nicht gesondert genannt und daher bei formaler Auslegung der Ein- und Ausschlusskriterien auch nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt. Patienten mit instabiler Angina pectoris seien jedoch ebenfalls dem Oberbegriff „akutes Koronarsyndrom“ zuzuordnen. Es wurde vorgeschlagen, für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung den Oberbegriff „NSTE-ACS“ (non ST elevation acute coronary syndrom) zu verwenden und unter diesem die Krankheitsentitäten „instabile Angina pectoris“ und „Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt“ zu subsumieren.

Auch wenn die Einbeziehung von Patienten mit instabiler Angina pectoris vorgesehen war, so sind die Anmerkungen in den Stellungnahmen doch berechtigt. Der Vorschlag, einen Oberbegriff für das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTE-AKS) wie oben dargestellt zu verwenden, erscheint zur Klarstellung sinnvoll. Entsprechend wurde der Berichtsplan an verschiedenen Stellen geändert.

### **2.4 Zielgrößen**

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Zielgrößen. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte zu den einzelnen Zielgrößen werden nachfolgend diskutiert.

#### **2.4.1 Refraktäre Ischämie**

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, den Endpunkt „refraktäre Ischämie“ zu berücksichtigen. Als Beleg wurde insbesondere angeführt, dass dieser Endpunkt auch von der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA empfohlen werde [16].

Es ist geplant, die Ergebnisse zum Endpunkt „refraktäre Ischämie“ im Bericht darzustellen und hinsichtlich ihrer Wertigkeit zu diskutieren. Der Endpunkt wurde unter der Zielgröße „andere vaskuläre Ereignisse“ subsumiert. Zur Klarstellung wurde der Berichtsplan dahingehend geändert, dass der Endpunkt „refraktäre Ischämie“ explizit erwähnt wurde.

#### **2.4.2 Stentthrombosen**

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, den Endpunkt „Stentthrombosen“ zu berücksichtigen. Die Begründung hierfür sei zum einen, dass die Stentimplantation im Rahmen des allgemeinen Behandlungskonzepts des akuten Koronarsyndroms häufig durchgeführt werde, und zum anderen, dass Stentthrombosen zu Re-Eingriffen und zum Tode führen könnten.

Der geplante Bericht hat die Nutzenbewertung von Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom zum Ziel. Wie in Abschnitt 2.2.1 der vorliegenden Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen dargelegt, steht die Bewertung von Clopidogrel nach Stentimplantation nicht im Fokus des Berichts, sondern erfolgt im Rahmen einer Subgruppenanalyse (sofern möglich). Von primärer Relevanz für den Patienten sind nicht die Stentthrombosen selber, sondern Komplikationen, die sich durch Stentthrombosen ergeben können, wie z.B. erneute Eingriffe und Todesfälle. Diese sind durch die im Berichtsplan beschriebenen patientenrelevanten Zielgrößen bereits abgedeckt. Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich daher nicht.

### **2.4.3 Therapiezufriedenheit**

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, die Zielgröße „Therapiezufriedenheit“ zu berücksichtigen. Zum einen sei dies ein wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt, zum anderen sehe das Methodenpapier des IQWiG die Einbeziehung dieser Zielgröße grundsätzlich bei der Nutzenbewertung vor.

Der Einwand in den Stellungnahmen ist berechtigt. Die Zielgröße „Therapiezufriedenheit“ wurde daher im überarbeiteten Berichtsplan in die Auflistung der relevanten Zielgrößen aufgenommen.

### **2.4.4 Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen**

In mehreren Stellungnahmen wurde die im Berichtsplan angeführte patientenrelevante Zielgröße „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ hinterfragt. Diese sei „international unüblich“.

Es ist unklar, worauf die Stellungnehmenden ihre Behauptung, die Zielgröße „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ sei international unüblich, stützen. Dessen ungeachtet ist aus inhaltlichen Gesichtspunkten nicht nachvollziehbar, warum diese Zielgröße hinterfragt wird. Es erscheint durchaus patientenrelevant, ob unter einer medikamentösen Behandlung gehäuft therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen auftreten oder nicht. Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich daher nicht.

### **2.4.5 Bewertung des Schadenpotenzials**

In einer Stellungnahme wurde hinterfragt, ob die Bewertung des Schadenpotenzials im Rahmen der Nutzenbewertung Aufgabe des IQWiG sei. Als Begründung wurde angeführt, dass es ein etabliertes Pharmakovigilanzsystem auf nationaler und europäischer Ebene gebe. Aussagen zur Arzneimittelsicherheit könnten nur nach Rücksprache mit und Autorisierung durch die Bundesoberbehörde getroffen werden.

Der Argumentation des Stellungnehmenden kann insgesamt nicht gefolgt werden. Die Bewertung des Schadenpotenzials ist international üblicher Bestandteil der systematischen

Bewertung medizinischer Interventionen. Der Verzicht auf die Darstellung negativer Aspekte der zu vergleichenden Interventionen ergäbe ein grob verzerrtes und für die weitere Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht geeignetes Bild. Darüber hinaus widerspricht der Vorschlag in der Stellungnahme geltendem Recht, da mit dem GKV-WSG (die Reduktion von) Nebenwirkungen als patientenrelevante Zielgrößen für die Nutzenbewertung explizit benannt wurden. Der Verweis auf ein etabliertes Pharmakovigilanzsystem auf nationaler und europäischer Ebene ist in diesem Zusammenhang ebenfalls irrelevant. Pharmakovigilanzsysteme verfolgen insbesondere die Detektion bislang unbekannter Risiken im Rahmen des breiten Einsatzes eines Medikaments. Demgegenüber ist im Rahmen der Nutzenbewertung eine möglichst ergebnissichere, quantitative, vergleichende Aussage über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der zu evaluierenden Interventionen erforderlich. Dies können die Pharmakovigilanzsysteme aufgrund der ihnen zugrunde liegenden Methodik nicht leisten.

Zusammenfassend ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

## **2.5 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)**

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt wird. Dabei wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Gründe für die aus ihrer Sicht notwendige Einbeziehung nichtrandomisierter Studien angeführt. Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nichtrandomisierter Studien als notwendig erscheinen, so dass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf des Berichtsplans ergibt. Zur Klarstellung wurde der Begründungstext für die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien im Berichtsplan ergänzt. Davon unabhängig besteht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht generell die Möglichkeit, auf qualitativ angemessene Studien zu verweisen, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden eine valide Beantwortung der Fragestellung des Berichts ermöglichen.

Die vorgebrachten Argumente sind in den nachfolgenden Abschnitten nach Themen geordnet dargestellt.

### **2.5.1 Beste verfügbare Evidenz**

In einigen Stellungnahmen wurde vorgebracht, dass das IQWiG nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin die jeweils beste verfügbare Evidenz zu berücksichtigen habe. Dies bedeute, dass in Fällen, in denen RCTs nicht durchgeführt worden oder nicht realisierbar seien, auf Studien niedriger Evidenz zurückzugreifen sei. Allerdings wurde im Rahmen der Anhörung von anderen Stellungnehmenden vorgebracht, dass RCTs wichtig seien bzw. es nachvollziehbar sei, dass die Bewertung allein auf Basis von RCTs (bzw. systematischen Übersichten und Meta-Analysen solcher Studien) durchgeführt werde.

Zunächst müssen die Aufgaben des IQWiG (Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als Entscheidungsgrundlage für Richtlinien des G-BA) von denen des praktisch tätigen Arztes (individuelle Therapieentscheidung) unterschieden werden. Dies allein bedingt unterschiedliche Anforderungen an die Ergebnissicherheit der Daten einerseits und die Notwendigkeit der Einbeziehung ergebnisunsicherer Informationen andererseits.

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung bekannter und unbekannter Confounder auf die Interventionsgruppe(n) sowie die Kontrollgruppe(n) sichergestellt werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen 2 Therapieoptionen beobachtet werden, diese auf die entsprechende Intervention zurückgeführt werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wider, in denen i. d. R. RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs für die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard.

Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet wird. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [17]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstiger Aspekte des Patientennutzens [17].

Bei der vorliegenden Fragestellung ist die Durchführung von RCTs sinnvoll und möglich. Keine der im Berichtsplan angeführten Zielgrößen erfordert zwingend die Durchführung einer nichtrandomisierten Studie.

### **2.5.2 Externe Validität**

In einigen Stellungnahmen wurde angeführt, dass randomisierte kontrollierte Studien nur eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag gewährleisten. Aus diesen Gründen sei auch die Einbeziehung von nichtrandomisierten Studien notwendig. In diesem Zusammenhang wurde auf verschiedene Publikationen zu Registerdaten verwiesen [18-20].

Bei der Diskussion um die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf „die Versorgungsrealität“ sind verschiedene Argumentationsebenen voneinander zu trennen. Dem

in einzelnen Stellungnahmen vorgebrachten Hinweis darauf, dass die in RCTs eingeschlossenen Patienten häufig nicht repräsentativ sind für diejenigen Patienten, die in Deutschland aufgrund der jeweiligen Erkrankung tatsächlich behandelt werden, kann selbstverständlich gefolgt werden. Die daraus abgeleitete Schlussfolgerung, dass deswegen nichtrandomisierte Studien (insbesondere Registerdaten) für die Nutzenbewertung herangezogen werden müssten, wird jedoch nicht geteilt.

Ziel der Nutzenbewertung ist die Beantwortung der Fragestellung, ob die Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS einen höheren Nutzen hat als die Therapie mit ASS alleine. Der Begriff „Nutzen“ geht dabei mit einer kausalen Beziehung zwischen Therapie und Ergebnis einher [21]. Notwendige Voraussetzung dafür, dass diese Frage mit hinreichender Ergebnissicherheit beantwortet werden kann, ist, dass der Vergleich der beiden Therapieoptionen fair sein muss. Fair bedeutet in diesem Zusammenhang, dass sonstige Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen könnten, bei beiden Therapieoptionen in vergleichbarem Ausmaß zum Tragen kommen müssen. Dies bezieht sich jedoch nicht nur auf Populationsmerkmale (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen etc.), sondern u.a. auch auf weitere Therapiemerkmale (Begleittherapie, Behandlungsintensität, Behandlungskompetenz etc.). Randomisierung, idealerweise verknüpft mit Verblindung, ist die wesentliche Methode um Fairness herzustellen, weil bekannte und unbekannte Faktoren gleichmäßig auf die Gruppen verteilt werden. Das Design einer RCT verlangt zunächst einmal nur das Vorhandensein einer adäquaten Kontrollgruppe sowie die randomisierte Zuteilung der Patienten zu den betrachteten Gruppen. Zu trennen von diesen beiden Designcharakteristika ist die Selektion z.B. bestimmter Patientengruppen, die Vorgabe strikt definierter Behandlungen oder die engmaschige Nachverfolgung von Patienten. Der Verlauf der Studien kann einen „beobachteten Behandlungsalltag“ darstellen, in dem weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt noch definierte Studienvisiten vorgegeben werden. RCTs, die den Behandlungsalltag abbilden, werden auch international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [22-26]. Es sind RCTs denkbar und so auch bereits durchgeführt worden, die das Patientenkollektiv und das Behandlungssetting so wählen, dass die im Allgemeinen vorhandenen Begleitmorbiditäten und Behandlungssituationen berücksichtigt werden. Die Behauptung in einer der Stellungnahmen, es sei ein grundsätzliches methodisches Problem, dass RCTs eine im Vergleich zu anderen Studienformen eingeschränkte geringere externe Validität besäßen, ist daher falsch und damit auch die daraus abgeleitete zwingende Notwendigkeit der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien. Aber selbst wenn sich Patientengruppen und Behandlungssettings eines RCTs von den Bedingungen des „Versorgungsalltags“ unterscheiden, muss das die externe Validität des Ergebnisses nicht zwingend in Frage stellen. Es ist weniger interessant, ob die Patienten und Bedingungen des „Versorgungsalltags“ sich von denen der Studien unterscheiden. Entscheidend ist die Frage, ob zu erwarten ist, dass der Therapieeffekt in einer anderen Population bzw. unter geänderten Bedingungen anders ist (Effektmodifikation).

In nichtrandomisierten Studien kann mittels Adjustierung der Ergebnisse durch geeignete und methodisch adäquat eingesetzte statistische Verfahren eine Strukturgleichheit hergestellt werden, allerdings nur hinsichtlich der beobachteten und in die Adjustierung eingeflossenen Merkmale. Diese sind mit Blick auf potenziell relevante Faktoren i.d.R. nicht vollständig und das Ergebnis damit immer potenziell verzerrt. Beispielsweise sind in bei der in den Stellungnahmen zitierten Auswertung des deutschen ACOS-Registers [20] wesentliche Effektmodifikationen nicht berücksichtigt worden. Dies betrifft u.a. Patientenmerkmale (z.B. pulmonale Begleiterkrankungen, bekannte Neoplasien, sozioökonomischer Status), wesentliche Merkmale für die Indikationsstellung einer kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. gastrointestinale Erkrankungen, Blutungskomplikationen in der Vorgeschichte) sowie zentrumsspezifische Aspekte (z.B. Behandlungsvolumina, personelle und technische Ausstattung der beteiligten Kliniken). Diese (und andere, insbesondere auch unbekannt) Merkmale haben potenziellen Einfluss auf den Behandlungserfolg und ihre Nichtberücksichtigung führt zu einem Effektschätzer unklarer Validität. Auch bei der in einer der Stellungnahmen zitierten Analyse zur externen Validität klinischer Studien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist zu konstatieren, dass selbst bekannte und erhobene potenzielle Einflussfaktoren bei der Adjustierung nicht berücksichtigt wurden (z.B. zentrumsspezifische Merkmale) [27]. Für solche Studien ist mit Blick auf die Nutzenbewertung die Frage nach der externen Validität zweitrangig, da bereits der Effektschätzer selbst potenziell verzerrt und damit nicht interpretierbar ist und die Studien in Folge nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Zusammenfassend sind für nichtrandomisierte Studien gleichermaßen wie für randomisierte Studien Fragen der Effektmodifikation bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu beachten. Der Studientyp bestimmt nicht per se die Übertragbarkeit. Aufgrund unzureichender interner Validität würde der Einbezug nichtrandomisierter Studien in die vorliegende Nutzenbewertung zu einem nicht interpretierbaren Effektschätzer führen. Ob dieser potenziell falsche Schätzer in einer repräsentativen Population und unter Bedingungen des „deutschen Versorgungsalltags“ erhoben wurde, ist dann ohne Bedeutung, da dies an der fehlenden Interpretierbarkeit nichts ändert. Statt der Einbeziehung nichtrandomisierter Studien ist die Durchführung von „Real World“-RCTs zu fordern, da solche Studien die Grundvoraussetzung einer validen Effektschätzung erfüllen.

### **2.5.3 Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

In einer der Stellungnahmen wurden speziell für die Beantwortung von Fragen der Arzneimittelsicherheit RCTs als ungeeignet bezeichnet. In diesem Zusammenhang wurde auch erwähnt, dass sich von unerwünschten Ereignissen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen nur dann zurückschließen lasse, wenn sich durch vergleichende Untersuchungen aus Unterschieden in den Inzidenzen oder ggf. auch Prävalenzen ein erhöhtes Risiko ergebe oder aber eine pharmakologische Plausibilität existiere.

Die Behauptung, dass RCTs für die Beantwortung von Fragen der Arzneimittelsicherheit ungeeignet seien, wurde nicht mit wissenschaftlicher Literatur belegt. Ihr kann davon unabhängig auch nicht gefolgt werden. Auch für unerwünschte Ereignisse bieten RCTs aus den bekannten Gründen die höchste Ergebnissicherheit. Gerade die im Weiteren vom Stellungnehmenden genannten und oben skizzierten Argumente zur Klassifizierung unerwünschter Ereignisse als unerwünschte Arzneimittelwirkungen unterstützen die Forderung, auch Schadenaaspekte in RCTs zu untersuchen.

#### **2.5.4 Studien zur Indikation STEMI**

In einigen Stellungnahmen wurde hinterfragt, ob der Nutzen der Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS bei akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung überhaupt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien untersucht werden kann. Zum einen sei es aus Sicht eines Stellungnehmenden ethisch nicht vertretbar, für die Indikation STEMI vergleichbare Untersuchungen wie für die Indikation NSTEMI durchzuführen. Als wesentliches Argument wurde dabei angeführt, dass die beiden Indikationen STEMI und NSTEMI 2 klinische Manifestationen einer Krankheitsentität darstellten und die Ergebnisse zur Indikation NSTEMI auf die Indikation STEMI übertragbar seien. Zum anderen wurde argumentiert, dass Langzeitstudien zur Indikation STEMI nicht vorlägen und deshalb auf Registerstudien längerer Laufzeit zurückgegriffen werden müsse. In diesem Zusammenhang wurde auf 2 entsprechende Registerstudien verwiesen [18,20].

Der Argumentation, dass die Indikationen NSTEMI und STEMI 2 klinische Manifestationen einer Krankheitsentität darstellten und die Ergebnisse von Studien bei Patienten mit NSTEMI deshalb auf Patienten mit STEMI übertragen werden könnten, kann nicht gefolgt werden. Allein die Tatsache, dass die Europäische Zulassungsbehörde die Kombinationsbehandlung von Clopidogrel plus ASS bei STEMI erst nach Vorlage einer entsprechenden Studie zugelassen hat, obwohl die Zulassung einschließlich entsprechender Studien für NSTEMI bereits vorlag, spricht gegen diese Annahme. Auch in nationalen und internationalen Leitlinien spiegelt sich die Unterscheidung dieser Krankheitsbilder wider, da in der Regel für beide Entitäten separate Leitlinien erstellt werden (z.B. [3,28] sowie [29,30]) und diese auch unterschiedliche Therapieempfehlungen enthalten. In diesem Zusammenhang kann auch dem Argument, dass das Fehlen von Langzeit-RCTs den Rückgriff auf andere Studientypen erfordere, nicht gefolgt werden. Die Begründung dafür, dass im vorliegenden Fall ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien als ausreichend ergebnissicher und damit geeignet für einen etwaigen Nutzenbeleg angesehen werden, wird durch das mögliche Fehlen von Langzeitstudien solchen Designs nicht außer Kraft gesetzt.

#### **2.6 Berücksichtigung von Meta-Analysen anderer Arbeitsgruppen**

In einigen der Stellungnahmen wurde bemängelt, dass publizierte systematische Übersichten und / oder Meta-Analysen nicht in die Nutzenbewertung einfließen. Zum einen stellten solche Analysen die höchste Form der Evidenz dar und seien damit häufig höher zu bewerten als die



Ergebnisse von Einzelstudien, auf die sich die Bewertung des IQWiG stütze. Sollten solche Analysen nicht einbezogen werden, so negiere das IQWiG systematisch die beste Evidenz. Zum anderen sei eine besondere Form von Meta-Analysen, nämlich Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten (anstatt auf Basis bereits aggregierter Daten), als „Goldstandard“ anzusehen [25].

Den Nutzenbewertungen des IQWiG liegt, dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin folgend, eine fragestellungsbezogene systematische Recherche nach relevanten Primärstudien zugrunde. Sofern sinnvoll und möglich, werden die Ergebnisse der identifizierten Einzelstudien mittels einer Meta-Analyse zusammenfassend bewertet. Dies ist auch für den vorliegenden Bericht so vorgesehen (siehe Abschnitt 4.2 des Berichtsplans). Insofern kann der Kritik, das IQWiG negiere systematisch die höchstmögliche Evidenz, zunächst nicht gefolgt werden.

Das IQWiG hat allerdings in der Regel lediglich Zugriff auf aggregierte Daten von Primärstudien auf Basis der jeweiligen Publikation oder des zur Verfügung gestellten Studienberichts. Es gibt Situationen, in denen Meta-Analysen, die auf Basis der individuellen Patientendaten der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben, nämlich dann, wenn neben dem alleinigen Interventionseffekt die Evaluation weiterer Faktoren, die den Interventionseffekt möglicherweise beeinflussen (Interaktion zwischen Interventionseffekt und Kovariablen), von Interesse ist. Hier liefern diese Meta-Analysen im Vergleich zu auf aggregierten Daten beruhenden Metaregressionen im Allgemeinen eine höhere Ergebnissicherheit, d. h. präzisere und unverzerrtere (ökologischer Bias) Ergebnisse [31]. Solche Analysen können daher im Einzelfall zu genaueren Schlussfolgerungen führen, insbesondere bei Vorliegen heterogener Ergebnisse, die möglicherweise auf unterschiedliche Ausprägungen von Patientenmerkmalen zurückgeführt werden können. Von einer erhöhten Validität von Meta-Analysen basierend auf individuellen Patientendaten kann man allerdings nur dann ausgehen, wenn solche Analysen auch tatsächlich auf die Fragestellung der IQWiG-Nutzenbewertung ausgerichtet sind und zudem eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen. Für die Beurteilung der Ergebnissicherheit solcher Analysen ist eine maximale Transparenz Grundvoraussetzung. Dies bezieht sich sowohl auf die Planung als auch die Durchführung der Analysen. Diesbezüglich wesentliche, für die Durchführung von Meta-Analysen allgemeingültige Aspekte sind z. B. in einem Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde EMA beschrieben [32].

Für den vorliegenden Bericht wird das IQWiG publizierte Meta-Analysen auf Basis individueller Patientendaten einbeziehen, sofern sie (Unter-)Fragestellungen des Berichts, die durch Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten nicht ausreichend sicher beantwortet werden können, adressieren und von einer hohen Ergebnissicherheit der jeweiligen Analyse ausgegangen werden kann. Eine entsprechende Formulierung wurde in den Berichtsplan 2.0 im Abschnitt „Meta-Analysen“ aufgenommen.

## **2.7 Durchführung von Meta-Regressionen**

In einigen der Stellungnahmen wurde die Durchführung von Meta-Regressionen angeregt, insbesondere weil sich diese als sehr nützlich für potenzielle Effektmodifikationen erweisen könnten [33,34].

Die Durchführung von Meta-Regressionen ist durch den Berichtsplan nicht ausgeschlossen. Im Abschnitt „Subgruppenanalysen“ sind verschiedene potenzielle Einflussfaktoren beschrieben, bezüglich derer gesonderte Analysen geplant sind, sofern dies aufgrund der Datenlage sinnvoll und möglich ist. Im Einzelfall ist dabei zu prüfen, welches statistische Verfahren sinnvollerweise zur Anwendung kommt. Eine Änderung des Berichtsplans ergibt sich daher durch die Stellungnahmen nicht.

## **2.8 Einbeziehung von Fachgesellschaften**

In einigen Stellungnahmen wurde kritisiert, dass mit dem Amendment 2 zum Berichtsplan auf die im Berichtsplan zunächst vorgesehene Anfrage an deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaften für Kardiologie und Neurologie sowie an die entsprechenden europäischen Dachorganisationen verzichtet wurde. Es wurde dargelegt, dass die Einbeziehung der Expertise der Fachgesellschaften sowohl aus inhaltlichen Gründen als auch aufgrund der gesetzlichen Vorgaben erforderlich sei.

Mit den im Amendment 2 formulierten Änderungen wird lediglich auf eine dezidierte, gesonderte Anfrage nach relevanten Studien zu dem Thema verzichtet. Es ist davon auszugehen, dass durch die umfangreiche Informationsbeschaffung mittels Suche in bibliografischen Datenbanken, Studienregistern, öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen, Literaturverzeichnissen systematischer Übersichten und Anfragen an die Hersteller von Clopidogrel die relevanten Studien zum Thema identifiziert werden. Im Stellungnahmeverfahren sowohl zum Berichtsplan als auch zum Vorbericht können nationale wie internationale Fachgesellschaften auf nicht publizierte bzw. nicht vom Institut identifizierte Studien hinweisen.

Die sowohl aus inhaltlichen Gründen sinnvolle als auch aufgrund der gesetzlichen Vorgaben notwendige Einbeziehung der Fachgesellschaften wird durch die Möglichkeit der Stellungnahme zur Methodik (Berichtsplan und Amendments) sowie zu den Ergebnissen (Vorbericht) gewährleistet. Es steht den Fachgesellschaften wie allen anderen interessierten Kreisen frei, diese Möglichkeiten wahrzunehmen. Die im Amendment 2 formulierte Änderung beschränkt diese Möglichkeiten nicht.

Zusammenfassend ergibt sich keine Änderung des Berichtsplans.

## **2.9 Subgruppenanalysen für verschiedene Dosierungen von ASS**

In einer der Stellungnahmen wurde ausgeführt, dass das Risiko für Blutungsereignisse gerade bei der Kombinationstherapie von Clopidogrel plus ASS von der ASS-Dosierung abhängig sei. Es wurde daher gefordert, das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf die jeweilige Acetylsalicylsäure-Dosis zu beurteilen.

Aus der vorgebrachten Literatur [1,2] lässt sich die Hypothese ableiten, dass das Risiko für Blutungsereignisse mit steigender ASS-Dosierung zunimmt. Insofern ist es möglich, dass die in den einzelnen Studien verwendete ASS-Dosis Einfluss auf die Blutungsrate hat. Dem Vorschlag, das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Bezug auf die jeweilige Acetylsalicylsäure-Dosis zu beurteilen, wird daher in Form der Planung einer zusätzlichen Subgruppenanalyse (ASS-Dosierung) gefolgt. Der Berichtsplan wurde dementsprechend angepasst.

### 3 Literatur

1. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297(18): 2018-2024.
2. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95(10): 1218-1222.
3. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(1): 72-90.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update; endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19): 2363-2372.
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-1660.
6. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115(6): 813-818.
7. Cleland JG. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ* 2002; 324(7329): 103-105.
8. Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10(5): 625-631.
9. Jones CG, Cleland JG. Meeting report: the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(4): 425-431.
10. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.
11. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 1980; 62(3): 449-461.
12. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study; part II: secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(2): 251-269.

13. Schoenberger JA. The aspirin myocardial infarction study: final results. *Circulation* 1980; 62(Suppl 5): V79-V84.
14. Baigent C, Collins R, Peto R. Article makes simple errors and could cause unnecessary deaths. *BMJ* 2002; 324(7330): 167.
15. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316(7141): 1337-1343.
16. European Medicines Agency. Points to consider on the clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segment elevation [Online]. 17.02.2000 [Zugriff am 20.08.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/057098en.pdf>.
17. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess* 2003; 7(34): iii-x,1-64.
18. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1409-1417.
19. Tebbe U, Messer C, Stammwitz E, The GS, Dietl J, Bischoff KO et al. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: erste Ergebnisse des SAMI-Registers. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132(30): 1559-1566.
20. Zeymer U, Gitt AK, Jünger C, Heer T, Wienbergen H, Koeth O 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; 27(22): 2661-2666.
21. Windeler J. Bedeutung randomisierter klinischer Studien mit relevanten Endpunkten für die Nutzenbewertung. In: Gesundheitsforschungsrat des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (Ed). *Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen: Begriffsdefinitionen und Einführung; Dokumentation des 1. gemeinsamen Workshops von GFR und IQWiG am 4. September 2007 in Berlin*. Bonn: Gesundheitsforschungsrat; 2007. S. 26-31.
22. Fransen GA, Van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME et al. Pragmatic trials in primary care: methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* [Online] 2007; 7: 16. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-7-16.pdf>.
23. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
24. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity.

BMC Med Res Methodol [Online] 2003; 3: 28. URL:

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2288-3-28.pdf>.

25. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.

26. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290(12): 1624-1632.

27. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr et al. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 68-73.

28. Hamm CW. Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS); Teil 2: akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 2004; 93(4): 324-341.

29. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): e1-e157.

30. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society; endorsed by the American Academy of Family Physicians. *Circulation* 2008; 117(2): 296-329.

31. Simmonds MC, Higgins JP. Covariate heterogeneity in meta-analysis: criteria for deciding between meta-regression and individual patient data. *Stat Med* 2007; 26(15): 2982-2999.

32. European Medicines Agency. Points to consider on validity and interpretation of meta-analyses, and one pivotal study [Online]. 19.10.2000 [Zugriff am 20.08.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099den.pdf>.

33. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273): 1371-1376.

34. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318(7200): 1730-1737.

## 4 Dokumentation der Stellungnahmen

### 4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverband e.V. und Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e.V.	Manfred Pfeiffer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Christiane Binz	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	PD Dr. Aljoscha S. Neubauer	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Michael Krekler	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Bernd Winterhalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Markus Frick	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	PD Dr. W. Dieter Paar	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Heinz Riederer	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Dr. Tatjana Heinen-Kammerer	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Dr. Steffen Wahler	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

### Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. Peter Bramlage	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Nick Freemantle, PhD	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Marlis Herbold	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Prof. Dr. Walter Lehmacher	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Karl Wegscheider	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein



Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, 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?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

## **4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

### **4.2.1 AVK-Selbsthilfegruppen Bundesverband e.V. und Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e.V.**

**Autoren:**

Manfred Pfeiffer

**Adresse:**

AVK-SHG BV e.V. und DGVP e.V.

An der Oberhecke 34

55270 Sörrenloch / Mainz

= > V. K

EINGEGANGEN 12. Juli 2007

GESCHÄFTSSTELLE:

Manfred Pfeiffer  
An der Oberhecke 34  
D-55270 Sörngenloch/Mainz  
Tel.: 06136 / 92 40 50  
Fax: 06136 / 92 52 51

anerkannt vom Finanzamt Neuss  
Nr. 125 / 5860 / 0693  
e.V. beim Vereinsregister Neuss

AVK – SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V. D-41460 Neuss

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
z.H. Herrn Prof. Dr. Peter T. Sawicki / IQWiG  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

Tel.: 0221\*35685-0  
Fax: 0221\*35685-1  
Mail: Berichte@iqwig.de

**AVK**  
SELBST  
HILFE  
GRUPPE  
BUNDESVERBAND

BÜROZEITEN:

Montag – Donnerstag:  
9.00 – 13.00 Uhr

Sörngenloch/Mainz, 10. Juli 2007/mpf  
Iqwig/clopidogrel001/2007

**A 04-01B als Teil des Auftrags A04-01 „Nutzenbewertung von Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen“**

Guten Tag, sehr geehrter Herr Professor Dr. Sawicki,

wie beziehen uns auf die Mail – Information vom 28.06.2007 und den Internetauftritt und geben zum o.a. Auftrag als AVK-SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V. folgende ergänzende Stellungnahme ab:

Auf den Einsatz von Clopidogrel bei einer bestehenden peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sind wir bereits mit unserer Stellungnahme vom 28.04.2006 ausführlich eingegangen. Die Bewertung durch das IQWiG im vorläufigen Abschlussbericht ist aus unserer Sicht richtiger Weise positiv ausgefallen, so dass Patienten mit peripheren arteriellen Verschlüssen auch weiterhin mit Clopidogrel zu Lasten der GKV therapiert werden dürfen.

Leider wurde die Therapie mit Clopidogrel bei Patienten mit bestehender Koronarerkrankung und einem Apoplex vom Institut nicht zugelassen. Wenn wir in dieser Sache erneut intervenieren, dann deshalb, weil es uns nicht erklärlich ist, weshalb zwischen der Behandlung von AVK-Patienten und Koronar-sowie Apoplex-Patienten ein willkürliche Grenze gezogen wird.

Patienten mit einer bestehenden arteriellen Verschlusskrankheit haben etwa zu mehr als 50 % auch eine bestehende Koronarerkrankung bzw. eine Einengung der Karotiden. Aus diesem Grund müssen nach unserer Einschätzung Patienten mit Koronarerkrankungen und Patienten mit einer erkrankten Hauptschlagader auch in die Therapie mit Clopidogrel einbezogen werden.

Um einer weiteren Ausbreitung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zu begegnen, müssen Patienten mit einer Koronarerkrankung und Erkrankung der Karotiden, bei denen noch keine akute bzw. chronische Erkrankung der Beinarterien nachzuweisen ist, in die Therapie mit Clopidogrel einbezogen werden. Diese Aussage begründet sich darauf, dass Patienten mit Koronarerkrankungen und Apoplex im Laufe der Zeit erfahrungsgemäß pAVK-Patienten werden.

12

**Neue Bankverbindung:**  
**Commerzbank Neuss, BLZ 300.400.00 Konto 7403330**

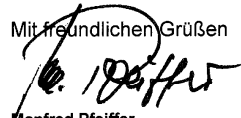
2

Da die periphere arterielle Verschlusskrankheit als Markererkrankung für das gesamte Herz-Kreislauf-System in der medizinischen Wissenschaft Anerkennung findet, ist unsere Einschätzung sicher als richtig zu bewerten.

Die Therapie für die periphere arterielle Verschlusskrankheit, der Koronarkrankheit und der Apoplexie ist ganzheitlich und nicht sektoral durchzuführen.

Der AVK-SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V. erwartet deshalb dringend für seine Mitglieder und alle Patienten mit einer bestehenden pAVK und gleichzeitiger Koronarerkrankung sowie Erkrankung der Karotiden die Freigabe der Therapie mit Clopidogrel. Für eine weitergehende Diskussion stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



**Manfred Pfeiffer**  
Bundesgeschäftsführer & Gesundheitspolitischer Sprecher  
AVK-SELBSTHILFEGRUPPEN Bundesverband e.V.

Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e.V.  
Vorstandsmitglied – Koordination SHG-Gruppen- & Pressesprecher

#### **4.2.2 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**

**Autoren:**

Dr. Bernd Winterhalter

PD Dr. Aljoscha Neubauer

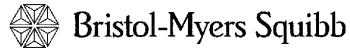
Dr. Michael Krekler

**Adresse:**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Sapporobogen 6-8

80637 München



**Stellungnahme zum Berichtsplan A04-01B „Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“ Version 1.0 vom 9. September 2005, Amendment 1 vom 30.06.2006 und Amendment 2 „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ vom 21.06.2007**

Nach Begutachtung des Berichtsplans und der Amendments dürfen wir folgendes ausführen:

1. Unsere Stellungnahme, die wir am 18. Oktober 2005 bereits informell per Brief dem IQWiG zugestellt haben, gilt weiterhin uneingeschränkt und ist u. a. im Folgenden referiert. Darüber hinaus haben wir weitere Ausführungen gemacht.
2. Zu Amendment 1, das den Zeitplan mit der Begründung „Sichtung umfangreicher, bislang unveröffentlichter Daten“ geändert hat, ist eine Konkretisierung der Begründung in der Nutzenbewertung aus Gründen der Transparenz erforderlich. Einer weiteren Kommentierung bedarf Amendment 1 unsererseits nicht.
3. In Amendment 2 wird die neue Indikation zum ST Hebungsinfarkt Gegenstand der erweiterten Nutzenbewertung.

Detaillierte Ausführungen zu den einzelnen Punkten folgen:

**Ad 1.**

**1.1. Abweichung der Zielgrößen von internationalen Standards**

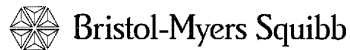
Die unter 3.3 des Berichtsplans definierten Zielgrößen weichen von den international empfohlenen Zielgrößen ab und bedürfen unserer Einschätzung nach einer eingehenden Begründung.

Die EMEA (CPMP/EWP/570/98) empfiehlt in den „Points to consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) without Persistent ST-Segment Elevation“ neben den Effektivitätskriterien Gesamt mortalität, neuer Myokardinfarkt, auch den Endpunkt „refraktäre Ischämie“. Die EMEA hat in diesem Zusammenhang klare Voraussetzungen definiert („genaue Präspezifikation der Kriterien für diesen Endpunkt „refraktäre Ischämie“ im Prüfplan“) (1).

In dem in 2004 vorgelegten HTA des NICE (National Institute for Clinical Excellence) zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Clopidogrel in Kombination mit Aspirin im Vergleich zu Aspirin allein zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken Hebung wird der Endpunkt „refraktäre Ischämie“ berücksichtigt (2).

Andererseits wird im Berichtsplan unter „Reduktion vaskulär bedingter Morbidität“ „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ als Zielgröße aufgeführt. Wir möchten Sie um eine inhaltliche Begründung bitten, warum im Berichtsplan einerseits international akzeptierte Zielgrößen nicht berücksichtigt sind, andererseits neue einführt werden.

Die willkürliche Nichtberücksichtigung akzeptierter Endpunkte bzw. Neufestlegung von Endpunkten im Berichtsplan darf nicht dazu führen, dass Studien aufgrund deren Ergebnisse die Therapie mit Clopidogrel in Kombination mit ASS bei NSTEMI (Myokardinfarkt ohne ST-Hebung) und instabiler Angina pectoris durch die EMEA (European Medical Evaluation A-



gency) und die FDA (Food and Drug Administration) zugelassen wurde, in Deutschland keinen Eingang in die Bewertung finden. Wir fordern das Institut dazu auf, die Beweggründe für das gewählte Vorgehen darzulegen.

### 1.2. Einschlusskriterien des Berichtsplans nicht klar definiert

Des Weiteren ist sowohl in dem Berichtsplan als auch den Amendments keine Klarstellung zur Definition des Akuten Koronarsyndroms und im Speziellen der Bewertung der instabilen Angina pectoris enthalten. Die Verfasser sprechen die instabile Angina pectoris zwar immer wieder an, allerdings fällt sie bei den gewählten Einschlusskriterien durch das Raster, da im Berichtsplan nur der NSTEMI (Myokardinfarkt ohne ST-Strecken Hebung) gewählt wird. Korrekterweise muss es heißen NSTEMI-ACS (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung) oder NSTEMI und instabile Angina pectoris, da durch den Myokardinfarkt nur die akuten Koronarsyndrome abgedeckt werden, die mit einer Erhöhung der myokardialen Enzyme (CK-MB, Troponin T bzw. Troponin I) einhergeht. Um hier eindeutig zu sein muss die Nomenklatur entsprechend richtig wiedergegeben werden und die instabile Angina in die Einschlusskriterien aufgenommen werden.

### 1.3. Blutungskomplikationen unter verschiedenen Dosierungen von Acetylsalicylsäure

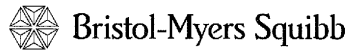
Im Abschnitt Hintergrund des Berichtsplans wird die Dosierung von Acetylsalicylsäure in Zusammenhang mit dem Risiko für Blutungskomplikationen gebracht. Es wird behauptet, Tagesdosen zwischen 75 mg und 325 mg unterschieden sich in der Dauertherapie nicht im protektiven Nutzen und dem Risiko für Blutungskomplikationen. In der zitierten Quelle 11 des Berichtsplans aus dem British Medical Journal der Antithrombotic Trialists' Collaboration wurde aber diese generelle Aussage zu Blutungskomplikationen gar nicht getroffen. Sie hat nur Aussagen zu schweren extrakraniellen Blutungen gemacht. Des Weiteren wurden nur Studien eingeschlossen, die vor September 1997 publiziert waren.

Eine kürzlich publizierte systematische Übersichtsarbeit (3) die Studien bis Februar 2007 eingeschlossen hat kommt zu dem Schluss, dass gegenwärtig verfügbare klinische Daten eine Langzeittherapie in Dosierungen von Acetylsalicylsäure von mehr als 75 – 81 mg/Tag zur Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen nicht stützen. Höhere Dosierungen wie etwa 325 mg, die häufig in USA noch verschrieben werden, führen zu keinem besseren Schutz sind aber assoziiert mit einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Eine wesentliche Arbeit, die Blutungskomplikationen nach unterschiedlichen Dosierungen von Acetylsalicylsäure analysiert hat, reflektiert 192.036 Patienten aus 31 randomisierten klinischen Studien (4). Trotz substantieller Unterschiede in der Art der Auswertung von Blutungskomplikationen in den verschiedenen Studien ist Acetylsalicylsäure (< 100mg) mit dem niedrigsten Risiko verbunden. Acetylsalicylsäure (100 – 200 mg) verursachte verhältnismäßig hohe Blutungsraten, speziell in Bezug auf leichte, gastrointestinale und Gesamtblutungen sowie Schlaganfälle.

Die Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure ist in der CURE Studie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. Myokardinfarkt ohne ST Streckenhebung untersucht worden. Acetylsalicylsäure wurde in dieser Studie in der im jeweiligen Land üblichen Dosierung angewendet. In einer späteren retrospektiven Analyse wurde die Fragestellung untersucht, ob die Blutungskomplikationen in der CURE Studie mit der Dosierung der Acetylsalicylsäure korrelieren (5). Diese Analyse weist darauf hin, dass höhere Acetylsalicylsäure Dosierungen mit einem signifikant höheren Blutungsrisiko assoziiert sind. Dies wird gegenwärtig nun prospektiv in der OASIS-7 (CURRENT) Studie (6) untersucht, die 2 verschiedene Acetylsalicylsäure Dosierungen randomisiert, und die voraussichtlich im März 2008 im Rahmen des ACC vorgestellt wird.





Wir dürfen ausführen, dass eine Assoziation zwischen der Acetylsalicylsäure Dosis und Blutungskomplikationen nach der einschlägigen Literatur gegeben ist. Insbesondere bei der Kombination von mehreren Hemmstoffen der Thrombozytenfunktion ist diese Tatsache wesentlich. Dies führt zu der Notwendigkeit, in der geplanten Nutzenbewertung Studien, die unterschiedliche Dosierungen von Acetylsalicylsäure in Kombination mit Clopidogrel verwandt haben, daraufhin zu analysieren, wie das Nutzen-Risiko Verhältnis in Bezug auf die jeweilige Acetylsalicylsäure Dosis zu beurteilen ist.

#### 1.4. Koronare Stents zur Revaskularisierung

Es wird darauf hingewiesen, dass eine Analyse des Nutzens von Clopidogrel bei Stents nur bedingt möglich ist. Zunächst gilt es festzustellen, dass im ursprünglichen Berichtsplan bereits der Stent (Bare Metal Stent und Drug Eluting Stent) genannt war, also im Rahmen der Indikation Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI-ACS).

Die Änderung der Zulassung mit expliziter Nennung des Stents in der Fachinformation (7) wird 2007 gegeben, und zwar für die Indikation Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung, also eines Teils der Anwendungsgebiete für Clopidogrel.

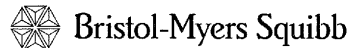
Die Zulassung für den Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung, die Gegenstand des Amendment 2 ist, enthält nicht explizit die Stents. Für „off-label“ Anwendungen ist aus formellen/rechtlichen Gründen eine gesonderte IQWiG Beurteilung des Einsatzes von Stents problematisch.

Im Gegensatz zu anderen Evidenzstufen liegen entsprechende RCTs im Rahmen der koronaren Stenteinlage nur unvollständig vor, u.a. deshalb, da der Nicht-Einsatz von Clopidogrel in Kombination mit ASS beim ACS bei der gegenwärtigen Datenlage ethisch kaum zu vertreten ist. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Vielzahl verschiedenartiger Stentsysteme zum Einsatz kommen (verschiedenen Typen von Bare-Metal-Stents sowie Drug-Eluting Stents), die jeweils unterschiedlich zu beurteilen sind.

Zusammenfassend gilt es festzustellen, dass Stents sehr wohl im Rahmen des Gesamt-Behandlungskonzeptes und innerhalb der Clopidogrel-Zulassung für den NSTEMI-ACS mitberurteilt werden können. Die einschlägigen Leitlinien empfehlen 9 – 12 Monate in der Situation des NSTEMI-ACS (DGK, ACC/AHA, ESC) (8,9,10). Die neuesten Leitlinien der ESC (European Society of Cardiology) hierzu sind aktuell erschienen im Juni 2007 und sprechen sich für die Kombinationstherapie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel über 12 Monate als Klasse 1 A Empfehlung aus(10). Somit werden die besonders schwierig einzuschätzenden Drug Eluting Stents ebenfalls durch die Behandlungsdauer von 12 Monaten bei NSTEMI-ACS zeitlich abgedeckt. Der kürzlich in dem „A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians“ erschienene Kommentar zu Drug Eluting Stents empfiehlt 12 Monate Nachbehandlung in der Kombination Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (11). In diesem Zusammenhang ist als patientenrelevanter Endpunkt die „Stentthrombose“ in die Zielkriterien aufzunehmen. Detaillierte Analysen der einzelnen Stenttypen sowie Beurteilungen außerhalb der zugelassenen Indikation sind aus den genannten Gründen kritisch zu sehen.

#### 1.5. Kritik an der Methodik nur RCTs bei der Nutzenbewertung zuzulassen

Unter 3.4. werden in die Nutzenbewertung lediglich die RCTs aufgenommen. Es bestehen umfangreiche Daten aus Deutschland, die dem ACOS Register entspringen und die Versorgungsrealität des ACS in Deutschland widerspiegeln. Diese Daten sind eine sinnvolle Ergänzung zu den bestehenden RCTs und sollten in die Nutzenbewertung mit einfließen. Des Wei-



teren liegen Langzeitdaten in Form von RCTs in der Kombination Clopidogrel und Acetylsalicylsäure zum akuten Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung nicht vor. Aussagen zur Therapielänge müssen demzufolge auf anderen Evidenzklassen als den RCTs aufbauen (12). In diesem Zusammenhang ist eine neue Arbeit, das OPERA Register (13) hervorzuheben, die den STEMI und den NSTEMI im Verlauf über 1 Jahr nach Indexereignis verglichen hat.

**Ad 2.**

**Begründung der Verfahrensdauer**

Wie bereits angesprochen wäre es notwendig, die zeitliche Verzögerung eingehend zu begründen. Immerhin sind seit Auftragsvergabe am 15. Dezember 2004 bisher 2 Jahre und 7 Monate vergangen ohne dass eine entsprechende Nutzenbewertung vorliegt. Derartig lange Zeiten für die Erstellung einer Nutzenbewertung sind ungewöhnlich. Zum Vergleich hat das NICE für einen kompletten HTA (Nutzen sowie Kosten-Nutzenbewertung) zu der gleichen Fragestellung 11 Monate (April 2003 - März 2004) gebraucht. In Anbetracht der Erkenntnisse die auf derartigen Forschungsgebieten errungen werden ist eine derartig lange Bewertungszeit nicht akzeptabel.

**Ad 3.**

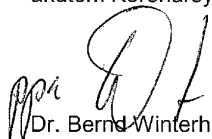
**3.1. Weiterhin Fehlen des Einschlusskriteriums instabile Angina pectoris**

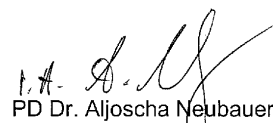
Zwar wird in dem Amendment 2 das Einschlusskriterium E1 um den Myokardinfarkt mit ST-Hebung erweitert. Nichtsdestotrotz bleibt die instabile Angina pectoris weiterhin nicht erwähnt. Damit ist Sie formal nicht Bestandteil der Nutzenbewertung und muss aufgenommen werden.

**3.2. Einbindung von Fachgesellschaften**

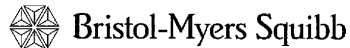
Wir fordern im Verfahren zur Nutzenbewertung die frühzeitige Einbindung des Sachverständigen von Vertretern der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften sowie von Vertretern der Patientenorganisationen. Dies hilft bei der Festlegung von patientenrelevanten Zielgrößen als auch der wissenschaftlichen Daten in Wahrscheinlichkeitsklassen für das Vorliegen im Rahmen der Nutzenbewertung. Außerdem ist generell die Durchführung von Kosten-Nutzen Analysen zu fordern.

Eine Anfrage bei den Fachgesellschaften, die zur Informationsbeschaffung nach Berichtsplan vom September 2005 gestellt werden sollte, ist nicht durchgeführt worden. Gerade im Hinblick darauf, dass die deutsche und US amerikanische Fachgesellschaft sowie die europäischen Dachverbände allesamt Leitlinien zu der vorliegenden Thematik verfasst haben, die entsprechend publiziert sind, ist dieses Vorgehen wenig verständlich. Es sei vorab gesagt, dass die kardiologischen Fachgesellschaften ob in USA, Europa oder Deutschland alle zu fast identischen Einschätzungen in der Bewertung der Datenlage bezüglich Clopidogrel und akutem Koronarsyndrom gekommen sind.

  
Dr. Bernd Winterhalter  
Executive Medical Director

  
PD Dr. Aljoscha Neubauer  
Associate Director  
Outcomes Research

  
Dr. Michael Krekler  
Medical Director  
HerzKreislauf



**Literatur:**

- (1) European Medicines Agency (EMA): Points to consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) without Persistent ST-Segment Elevation, 17.2.2000
- (2) National Institute for Clinical Excellence (NICE): Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, Technology Appraisal 80, July 2004
- (3) Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl, SR. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. JAMA 2007;297(18):2018-2024
- (4) Serebruany VL, Steinhubl, SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of Risk of Bleeding Complications After Different Dosis of Aspirin in 192.036 Patients Enrolled in 31 Randomized Controlled Trials. Am J Cardiol 2005;95:1218-1222
- (5) Peters RJG, Metha SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003;108:1682-1687
- (6) Optimal Loading Dose of SR25990C in Patients Planned for Percutaneous Coronary Intervention <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00335452?order=3>
- (7) FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS) Juni 2007/Iscover\_ 75 mg Filmtabletten
- (8) Hamm CW. Leitlinien Akutes Koronarsyndrom. Z Kardiol.2000;93:72–90
- (9) Smith Jr SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA, AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Circulation. 2006 May 16;113(19):2363-72
- (10) Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(13):1598-660.
- (11) Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. Circulation 2007;115(6):813-818.
- (12) Uwe Zeymer, Anselm K. Gitt, Claus Jünger, Tobias Heer, Harm Wienbergen, Oliver Koeth, Timm Bauer, Bernd Mark, Ralf Zahn, Martin Gottwik, and Jochen Senges. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction in clinical practice. European Heart Journal (2006) 27, 2661–2666
- (13) Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A, Vicaud E. 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

### **4.2.3 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

**Autoren:**

Dr. Heinz Riederer

PD Dr. W. Dieter Paar

Dr. Markus Frick

**Adresse:**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Königsteiner Str. 8

65812 Bad Soden

**Stellungnahme zum Berichtsplan A04-01B „Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“ Version 1.0 vom 9. September 2005, Amendment 1 vom 30.06.2006 und Amendment 2 „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom“ vom 21.06.07**

## **1. Einleitung**

Am 1. April ist die Gesundheitsreform 2007 (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz, GKV-WSG) in Kraft getreten. Darin schreibt der Gesetzgeber die Bedingungen und den Prozess für die Durchführung der Arzneimittelbewertung durch das IQWiG vor. Die Bewertung soll auf Basis der international akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin erfolgen und sowohl hohe Verfahrenstransparenz als auch eine angemessene Beteiligung der Betroffenen gewährleisten.

Mit der gesetzlichen Neuregelung hat der Gesetzgeber die Chance eröffnet, einen Neuanfang in der Fachdiskussion über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland zu gestalten. Vor diesem Hintergrund fand im Mai ein Spitzengespräch zwischen Bundesgesundheitsministerium, IQWiG, G-BA und Industrie zur Ausgestaltung eines Übergangsverfahrens für noch nicht abgeschlossene Nutzenbewertungen statt. Wir begrüßen die dabei übereinstimmend getroffenen Feststellungen<sup>1</sup>: Zum einen können die Betroffenen zu allen Stadien der Nutzenbewertung (Berichtsplan, Vorbericht und Endbericht) materielle und methodische Aspekte einbringen, die dann vom IQWiG im weiteren Nutzenbewertungsprozess transparent zu diskutieren und berücksichtigen sind. Zum anderen müssen Verfahren, deren Berichtspläne nicht bereits die inhaltlichen Vorgaben des neuen Rechts erfüllen, neu begonnen werden.

Nachfolgend nehmen wir zu dem o.g. Berichtsplan inklusive der zwei Amendments Stellung.

Wir möchten bereits an dieser Stelle nachdrücklich festhalten, dass der Berichtsplan keinesfalls den Vorgaben des WSG – und dies weder inhaltlich noch prozedural – entspricht und deshalb unter formalen Gesichtspunkten in jedem Fall neu begonnen werden muss. Während inhaltliche Aspekte möglicherweise aufgrund dieser Anhörung jetzt noch geheilt werden könnten, so gilt dies für prozedurale Aspekte größtenteils nicht. Eine mündliche Anhörung ist schon vor diesem Hintergrund und wegen der Komplexität der Sachverhalte, wie sie auch in unserer Stellungnahme deutlich wird, unabdingbar. In einer vergleichbaren Situation (Berichtsplan A05-05A: Glitazone) wurde die dringend gebotene mündliche Anhörung eines „Übergangsfalls“ nach WSG am 18.07.2007 durch das IQWiG durchgeführt. Wir gehen davon aus, dass dies auch im vorliegenden Fall geschehen wird.

## **2. Prozedurale Aspekte, die den Vorgaben des WSG nicht entsprechen und einen Neubeginn des Nutzenbewertungsverfahrens erforderlich machen:**

### **2.1 Der Berichtsplan verstößt gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Verfahrenstransparenz und Beteiligung**

Laut § 35b Abs. 1 ist es der Wille des Gesetzgebers, dass das IQWiG seine Arbeit in einer transparenten Form durchführt, d.h. Betroffene und Interessierte über alle Arbeitsschritte unterrichtet und in die Diskussion mit einbezieht. Dies muss selbstverständlich bereits mit der Erstellung des Berichtsplans beginnen.

Im vorliegenden Fall ist festzustellen, dass bei keinem der bisherigen Schritte der Nutzenbewertung Transparenz i.S. der gesetzlichen Vorgaben bestanden hat. Der gesamte Weg von der Beauftragung des G-BA bis hin zur Formulierung der vom IQWiG publizierten Bewertungsvorhaben bleibt sowohl methodisch, als auch inhaltlich im Dunkeln. Weder die im Methodenpapier V2.0 genannte regelhafte (Betroffene, wie z.B. Patientenvertreter) und optionale (externe Experten) Anhörung hat erkennbar stattgefunden, noch die im WSG vorgegebene Beteiligung der Anhörungsberechtigten nach § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5.

Der bisherige Prozess gestaltete sich nach den uns zugänglichen Informationen hingegen wie folgt:

- Der G-BA hat das IQWiG am 15.12.2004 mit der „Bewertung des therapeutischen Nutzens von Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure“ beauftragt<sup>2</sup>. In der Pressemitteilung des G-BA vom 21.12.2004 wird hierzu weiter ausgeführt, dass die nähere Ausgestaltung des Auftrags noch durch den zuständigen Unterausschuss Arzneimittel in Abstimmung mit dem IQWiG erfolgen wird<sup>3</sup>.
- Der zwischen den genannten Parteien erfolgte Austausch führte dann zu dem eigentlichen Auftragstitel: „Nutzenbewertung von Clopidogrel bei Patienten mit kardialen und/oder vaskulären Erkrankungen“.
- Das IQWiG unterteilte diesen Auftrag dann ohne weitere Begründung in zwei Teilbewertungen:
  - A04-01A „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ und
  - A04-01B „Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“

Der Auftragstitel gibt keinerlei Aufschluss darüber, welche Therapie genau untersucht werden soll, welche Patientengruppen eingeschlossen und welche ausgeschlossen sind. Dieser Aspekt ist bei Clopidogrel insofern extrem bedeutsam, da der Wirkstoff beispielsweise bei Patienten mit stabiler KHK nach Stentinsertion entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft im „Off-Label“ eingesetzt werden muss, um mögliche letale Stentthrombosen zu vermeiden. Für die Bewertung eines Off-Label-Use ist das IQWiG jedoch nicht zuständig, da dies in das Aufgabengebiet der Arbeitsgruppe beim BfArM fällt. Aufgrund der fehlenden Verfahrenstransparenz ist es zum jetzigen Zeitpunkt keinesfalls klar, ob das IQWiG beabsichtigt, im Rahmen des G-BA-Auftrages den Einsatz von Clopidogrel nach Stentinsertion bei Patienten mit stabiler KHK zu bewerten und wie die Abgrenzung zur „In-Label“ Stentinsertion im Rahmen eines NSTEMI erfolgen soll. Es ist damit nicht erkennbar, ob der G-BA das IQWiG indirekt zu einer Off-label Bewertung aufgefordert hat, für die das Institut nicht zuständig ist.

Des Weiteren besteht kein sachlich zu rechtfertigender Grund, warum eine Nutzenbewertung selektiv zu dem Wirkstoff Clopidogrel in Auftrag gegeben wurde, obwohl für die dem Auftrag zugrundeliegenden Indikationsgebiete „kardiale und/oder vaskuläre Erkrankungen“ mehrere auf dem Markt befindliche Arzneimittel zugelassen sind. Ein von uns hierzu in Auftrag gegebenes Rechtsgutachten der Rechtsanwälte Dierks und Bohle<sup>4</sup> kommt zu der Auffassung, dass mit der Neufassung des GKV-WVG der Gesetzgeber deutlich macht, dass sowohl die Beauftragung des IQWiG wie auch die spätere Beschlussfassung bezüglich der Arzneimittelrichtlinien den Anforderungen des Gesetzes gegen Wettbewerbsbeschränkungen genügen müssen. Diese Vorgaben sehen wir hier eindeutig verletzt.

Die Erstellung des Berichtsplans ist essentiell für die Nutzenbewertung und erfordert einen klar definierten und transparenten Prozess. Ein Schwerpunkt muss hierbei auf die Präzisierung der Fragestellung und damit auf der Operationalisierbarkeit des Auftrags liegen. Unter Einbeziehung der in § 139a Abs. 5 SGB V Genannten sind die Fragestellung, die zu wählenden Vergleichstherapien, die patientenrelevanten Zielstellungen und Outcomes sowie die anzuwendende Methodik festzulegen.

Mit dem Aspekt der Verfahrenstransparenz und Beteiligung haben sich national und international anerkannte Experten, das IQWiG, der G-BA, Verbände, Patientenvertreter und die Industrie während einer Fachtagung des Bundesgesundheitsministeriums am 18. Juni 2007 zur Kosten-Nutzen-Bewertung auseinandergesetzt. Erste Unterlagen hierzu wurden zeitnah durch das BMG veröffentlicht. Die Beteiligten kommen zu dem Ergebnis, dass der Prozess der Erkenntnisgewinnung an methodischen Grundprinzipien orientiert sein muss. Im Sinne der Verfahrenstransparenz und Beteiligung spricht dies dafür, den Projektplan im Rahmen eines Scoping-Workshops durchzuführen, der nach Meinung der Beteiligten nicht beim IQWiG, sondern beim G-BA anzusiedeln ist<sup>5,6</sup>.

Diese fehlende Präzisierung des vorliegenden Auftrags und die sich davon unterscheidenden Bewertungsvorhaben des IQWiG verstoßen eklatant gegen die aktuellen gesetzlichen Vorgaben zur Verfahrenstransparenz und Beteiligung, weshalb das Verfahren, insbesondere auch vor dem

Hintergrund möglicher Wettbewerbsbeschränkungen, die rechtlich angreifbar sind, von vorne beginnen muss<sup>7</sup>.

## 2.2 Berichtsplan ist inhaltlich uneindeutig und unbegründet

An vielen Stellen unterlässt der Berichtsplan klare Festlegungen von Definitionen oder Vorgehensweisen. Dies widerspricht sowohl dem gesetzlichen Auftrag der Transparenz, als auch dem wissenschaftlichen Gebot zur Nachvollziehbarkeit und ist methodisch wegen des Risikos eines Bias durch fehlende eindeutige prospektive Festlegung zu vermeiden.

Beispielhaft für undefinierte Vorgehensweisen seien hier die Ausführungen zur „Evidenzsynthese“ und insbesondere zur „Sensitivitätsanalyse“ genannt, die verschiedenste Vorgehensweisen zulassen. Als Beispiel fehlender Definitionen sei das Akute Koronarsyndrom (ACS) genannt, das im Berichtsplan auch nicht gegen die instabile Angina pectoris abgrenzt wird. Es wird nicht klar, ob, und wenn ja, wie eine Nutzenbewertung bei der instabilen Angina pectoris vorgenommen werden soll. Die Verfasser sprechen die instabile Angina pectoris zwar immer wieder an, allerdings erscheint sie dann bei den gewählten Einschlusskriterien nicht, da nunmehr im Berichtsplan nur der NSTEMI genannt wird. Korrekterweise muss es heißen NST-ACS oder NSTEMI und instabile Angina pectoris, da durch den Myokardinfarkt nur die akuten Koronarsyndrome erfasst werden, die mit einer Erhöhung der myokardialen Enzyme (CK-MB, Troponin T bzw. Troponin I) einhergehen.

Auch durch das Amendment 2 wird in diesem Zusammenhang keine Klarheit geschaffen. Die neue Indikation „ST-Hebungsinfarkt“ wird zwar nunmehr Gegenstand der Nutzenbewertung, die Nutzenbewertung für die instabile Angina pectoris bleibt jedoch weiterhin nicht definiert. Es ist weiterhin vollkommen unklar, ob die dringend gebotene Nutzenbewertung dieser Manifestation des akuten Koronarsyndroms erfolgen wird.

Bei einer anderen Manifestation des ACS, dem NSTEMI, fehlt mit der „Vermeidung von Stentthrombosen“ ein entscheidendes und unzweifelhaft patientenrelevantes Zielkriterium. Dem IQWiG ist bekannt, dass heute zahlreiche Patienten im Rahmen des Behandlungspfades eine Stentinsertion erhalten. Das Zielkriterium „Vermeidung von Stentthrombosen“ ist ohne jeden Zweifel von höchster Patientenrelevanz, da Stentthrombosen zu Re-Eingriffen und zum Tode führen können.

## 2.3 Beurteilung der Arzneimittelsicherheit obliegt den Zulassungsbehörden

Zur Intention des IQWiG, auch das Schadenspotential zu bewerten, ist festzustellen, dass auf nationaler und europäischer Ebene für jedes zugelassene Arzneimittel bereits ein gesetzlich geregeltes kontinuierliches Überwachungsverfahren durch die zuständigen Zulassungsbehörden etabliert ist<sup>8,9</sup>, das sich überaus bewährt hat. Es handelt sich um einen hochprofessionellen Pharmakovigilanzprozess, der in Zusammenarbeit mit Ärzten, Apothekern und speziellen Abteilungen der pharmazeutischen Hersteller erfolgt und durch strenge gesetzliche Auflagen geregelt ist.

Das Arzneimittelgesetz (AMG) legt eine umfassende Meldepflicht bekanntgewordener Nebenwirkungen für den pharmazeutischen Unternehmer fest. Eine Meldepflicht für Ärzte und Apotheker ergibt sich aus den jeweiligen Berufsordnungen. Dies bezieht sich auf alle in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittel.

Das BfArM übernimmt den gesetzlichen Auftrag, Arzneimittelrisiken zentral zu erfassen und auszuwerten. Dabei ist eine möglichst lückenlose Erfassung von Nebenwirkungsverdachtsfällen, also von beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden unerwünschten Wirkungen wichtig. Die Abteilung „Pharmakovigilanz“ des BfArM muss laufend über bekannt gewordene, mit der Anwendung der Arzneimittel verbundene Neben- und Wechselwirkungen informieren sowie dafür sorgen, dass Patienten, Ärzte und andere Interessierte auf diese Risiken und ggf. auf Möglichkeiten zu ihrer Minderung hingewiesen werden. Wenn die Bewertung von Arzneimittelrisiken ergibt, dass der Zulassungsstatus eines Arzneimittels dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angepasst werden muss, koordiniert die Abteilung notwendige Maßnahmen zur Gefahrenabwehr. Auch informiert sie informiert sie Ärzte, Patienten und andere Interessierte über derartige Veränderungen.

Wir sehen keine gesetzliche Grundlage, dass das IQWiG nunmehr diese Aufgabe der Beurteilung der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln übernimmt. Aussagen zur Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung können nach unserem Verständnis der geltenden Rechtslage nur nach Rücksprache mit und nach ausdrücklicher Autorisierung durch die entsprechende Bundesoberbehörde gemacht werden. Aufgrund der bereits ausführlich dargestellten Intransparenz im bisherigen Verfahren ist es völlig unklar, wie und inwieweit das IQWiG die Bundesoberbehörde in dieser Fragestellung einzubeziehen gedenkt.

#### **2.4 Beteiligung der Fachgesellschaften durch zweites Amendment weiter ausgeschlossen**

Das zweite Amendment schließt erstaunlicherweise – und dies leider zum wiederholten Male – die geplante Informationsbeschaffung bei Fachgesellschaften aus. Gerade im Hinblick darauf, dass die deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaft sowie die europäischen Dachverbände allesamt akzeptierte und für die Patientenversorgung relevante Leitlinien zu der vorliegenden Thematik publiziert haben, ist dieses Vorgehen nicht akzeptabel. Dieser Sonderweg des IQWiG ist auch international vollkommen unüblich. Behörden wie die FDA und das NICE beziehen Fachgesellschaften regelmäßig in Bewertungen ein.

#### **2.5 Zielgrößen entsprechen nicht dem IQWiG-Methodenpapier**

Der Berichtsplan nennt unter „3.3 Zielgrößen“ nicht die Patientenzufriedenheit. Dies widerspricht dem Methodenpapier in der Version V2.0, das Patientenzufriedenheit als eigenen patientenrelevanten Endpunkt listet, so dass der Berichtsplan entsprechend ergänzt werden muss.

### **3. Inhaltliche Aspekte, die den Vorgaben des WSG nicht entsprechen:**

#### **Der Berichtsplan verstößt eindeutig gegen die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin**

#### **3.1 Fehlende Berücksichtigung von Arbeiten des höchsten Evidenzgrades**

In der Evidenzklassifizierung wird Metaanalysen bzw. systematischen Reviews von randomisierten Studien durchgängig der höchste Evidenzgrad zugesprochen, wobei diese als zumindest gleichrangig und i.d.R. sogar noch höher einstuft werden als randomisierte Studien. Letzteres gilt auch für das Klassifizierungssystem der Verfahrensordnung des G-BA<sup>10</sup> und der von der ÄZQ verwendeten SIGN-Systematik<sup>11</sup>. Es ist deshalb unvereinbar mit den allgemein akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin, dass der vorliegende Berichtsplan A04-01B auch in der Fassung nach dem 2. Amendment den Studientyp der Metaanalyse sowie systematische Reviews bei der systematischen Recherche durch alleinige Suche nach randomisierten Studien ausklammert. Daher erscheint folgende Anpassung des Berichtsplanes (Abschnitt 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien S. 8) unumgänglich: Veränderung des Einschlusskriteriums E4 „Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)“ in „Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) und/oder Metaanalysen und/oder systematische Reviews“.

Dies erscheint auch deshalb geboten, da der Berichtsplan unter dem Punkt 6.1 selbst als Option die Verwendung von Metaanalysen vorsieht und dabei auf die Methodik des IQWiG verweist. Auch diese sieht soweit möglich die Verwendung von Metaanalysen vor und listet unter der Überschrift „2.1 Meta-Analysen“ Qualitätskriterien für Metaanalysen und fortgeschrittene Metaanalysen wie multivariate Ansätze und Meta-Regressionsanalysen<sup>12</sup> und zitiert dort weiterführende Literatur<sup>13</sup>. Der von Seiten des IQWiG zu hörende Verweis auf fehlenden Kausalitätsnachweis und möglicherweise fehlenden konfirmatorischen Charakter ist in keiner Weise stichhaltig, da dies für RCTs hinsichtlich des Kausalitätsnachweises in gleicher Weise gilt und auch ein konfirmatorischer Charakter von RCTs nur in den äußerst seltenen Fällen besteht, in denen die Fragestellungen des IQWiG zufällig mit dem primären Zielkriterium einer Studie übereinstimmen.

Metaanalysen und systematische Reviews dürfen nicht bei der Recherche ausgeblendet werden, da sonst höchstrangige Evidenz systematisch ignoriert wird.



### 3.2 Fehlende Berücksichtigung der „best available evidence“

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG fordert die Grundregel der evidenzbasierten Medizin die Verwendung der jeweils besten verfügbaren Evidenz („best available evidence“). Dies bedeutet, dass beim Fehlen von Resultaten aus Metaanalysen von RCTs oder randomisierten Studien für eine Fragestellung die Evidenz aus Untersuchungen höheren Evidenzgrades herangezogen werden muss. Dies ist ein allgemeines Prinzip der EbM und gilt entgegen den Vorbringungen des IQWiG<sup>14</sup> nicht nur im Falle dramatischer Effekte i.S. der Ic-Evidenz der Oxford-Klassifikation<sup>15</sup>.

Wir möchten an dieser Stelle an den unter Nummer 14 zitierten Briefwechsel zu diesem Thema erinnern und das vom IQWiG zu diesem Punkt zitierte BMJ-Editorial von Sackett et al. anführen, das unmissverständlich konstatiert, dass in der EbM die beste verfügbare Evidenz („best available evidence“) verwendet werden muss und dass bei fehlender Evidenz einer höheren Evidenzstufe niedrigere Evidenzklassen verwendet werden müssen<sup>16</sup>. Die dem IQWiG sicherlich bekannten entsprechenden Sätze des Editorials lauten:

- „Evidence based medicine is not restricted to randomised trials and meta-analyses. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions.“
- „However, some questions about therapy do not require randomised trials (successful interventions for otherwise fatal conditions) or cannot wait for trials to be conducted. And if no randomised trial has been carried out for our patients' predicament, we must follow the trail to the next best external evidence and work from there.“

Dasselbe Zitat wurde auch bei der bereits erwähnten Fachtagung des BMG zur Kostennutzenbewertung<sup>17</sup> vom Leiter der Themengruppe EbM, Dr. Antes, als Definition der Evidenzbasierten Medizin genutzt und auch er hat klar festgestellt, dass es zwar eine fehlerhafte Übersetzung ins Deutsche gäbe, die fälschlicherweise von der „bestmöglichen“ Evidenz spräche, dass aber die Evidenzbasierte Medizin tatsächlich eindeutig die Verwendung der „besten verfügbaren Evidenz“ fordert<sup>18</sup>.

Um diesem Grundsatz der EbM gerecht zu werden, darf die im Berichtsplan prädefinierte Suchstrategie nicht auf RCTs beschränkt bleiben. Dies ist auch im vorliegenden Fall von entscheidender Bedeutung, da das akute Koronarsyndrom eine Krankheitsentität darstellt, die verschiedene klinische Manifestationen aufweist. Diese Manifestationen können ineinander übergehen (instabile Angina pectoris -> NSTEMI -> STEMI). Derzeit liegt unter formalen Gesichtspunkten die höchstgradige Evidenz für die ACS-Manifestation NSTEMI vor. Der STEMI ist mit NSTEMI naturgemäß eng verwandt und die national und international akzeptierten Behandlungspfade beider Krankheitsbilder sind nahezu identisch. Es wäre ethisch vollkommen unverträglich, zu fordern, dass alle prospektiv durchgeführten Studien zur Behandlung des NSTEMI bei STEMI Patienten wiederholt werden müssen: Eine formale level-I-Evidenz lässt sich für diese Konstellation demzufolge aus ethischen Gründen nicht mehr gewinnen. Diese Argumentation ist leicht nachvollziehbar, wenn man sie auf die Heparinisierung als akzeptierten Teil der Behandlung überträgt. Sobald eine Behandlungsmassnahme beim NSTEMI gesichert ist, kann man nicht ernsthaft fordern, Placebo kontrollierte Studien beim STEMI durchzuführen. Dies gilt nach unserer Einschätzung auch vice versa.

### 3.3 Zielgrößen entsprechen nicht den international akzeptierten Endpunkten

Die EMEA (CPMP/EWP/570/98) empfiehlt in den „Points to consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) without Persistent ST-Segment Elevation“<sup>19</sup> neben den Effektivitätskriterien Gesamtmortalität und neuer Myokardinfarkt auch den Endpunkt „refraktäre Ischämie“. Die EMEA hat in diesem Zusammenhang klare Voraussetzungen definiert („genaue Präspezifikation der Kriterien für diesen Endpunkt „refraktäre Ischämie“ im Prüfplan“).

Auch in dem in 2004 vorgelegten HTA des NICE zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Clopidogrel in Kombination mit Aspirin im Vergleich zu Aspirin allein zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Streckenhebung wird der Endpunkt „refraktäre Ischämie“<sup>20</sup> berücksichtigt.

Andererseits wird unter „Reduktion vaskulär bedingter Morbidität“ therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ im Berichtsplan eine neue Zielgröße eingeführt, die international unüblich ist. Es wird nicht begründet und ist auch nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG in seinem Berichtsplan einerseits international akzeptierte Zielgrößen nicht berücksichtigt und andererseits neue einführt.

Die Nichtberücksichtigung international akzeptierter Endpunkte oder Neufestlegung von Endpunkten durch das IQWiG darf nicht dazu führen, dass Studien, die international breite Anerkennung durch Publikation in hochrangigen Fachzeitschriften sowie Eingang in die internationalen Guidelines gefunden haben und auf deren Ergebnissen die Indikation Kombination mit ASS bei NSTEMI durch EMEA und die FDA zugelassen wurde, in Deutschland keine Berücksichtigung bei der Bewertung finden.

#### 3.4 Nichtberücksichtigung von Daten, die die Versorgungswirklichkeit abbilden

Ein zusätzlicher Grund für die Verwendung auch anderer als ausschließlich in RCTs gewonnener Daten liegt in der grundsätzlich limitierten Aussagekraft solcher Daten für die Versorgungsrealität. Dieses Schisma war schon den Begründern des Konzeptes der evidenzbasierten Medizin gegenwärtig<sup>21</sup>:

- “Between measurements based on RCTs and benefit...in the community there is a gulf which has been much under-estimated.” A.L.Cochrane, 1971
- “At its best a trial shows what can be accomplished with a medicine under careful observation and certain restricted conditions. The same results will not invariably or necessarily be observed when the medicine passes into general use.” Austin Bradford Hill, 1984

Ursache dieser grundsätzlich geringeren „externen Validität“ (Synonyma des deutschen wissenschaftlichen Sprachgebrauchs<sup>22</sup>: „Anwendbarkeit“, „Übertragbarkeit“ und „Generalisierbarkeit“) von RCTs ist ihr artifizielles Aufbau, der gerade darauf optimiert ist, alle Faktoren jenseits des Einflusses der Prüfgröße auszublenden. Die wissenschaftliche Terminologie trägt dieser Limitierung Rechnung, indem sie zwischen „efficacy“ (Wirksamkeit unter Ideal- oder Studienbedingungen) und effectiveness (Wirksamkeit unter real-world-Bedingungen) unterscheidet<sup>23, 24</sup>.

Es ist ein grundsätzliches methodisches Problem, dass RCTs eine hohe interne Validität durch eine im Vergleich zu anderen Studienformen geringere externe Validität, d.h. eingeschränkte Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf die Versorgungswirklichkeit erkaufen. Dies wurde von Prof. Schwartz anlässlich eines vom G-BA und IQWiG organisierten Symposiums am 27.04.2007 nochmals klar herausgearbeitet und in einer anschaulichen Grafik verdeutlicht<sup>25</sup>.

Als Folge dieser immanenten Limitierung der Aussagekraft randomisierter Studien wird in der Literatur die komplementäre Berücksichtigung nichtrandomisierter Studien gefordert, d.h. zusätzliche Berücksichtigung selbst beim Vorliegen von Ergebnissen randomisierter Studien<sup>26, 27</sup>.

Juristisch muss eine sozialrechtliche Nutzenbewertung notwendigerweise auf die Wirksamkeit einer Intervention in der Versorgungswirklichkeit d.h. die Effectiveness fokussieren<sup>28</sup>. Der vorliegende Berichtsplan verstößt gegen diese Vorgabe, da er durch das obligate Einschlusskriterium der randomisierten Studie (RCT) die ausschließliche Berücksichtigung der Wirksamkeit unter RCT-Studienbedingungen (Efficacy) programmiert. Das IQWiG versucht hier, die Efficacy als Surrogat der Effectiveness zu verwenden, allerdings ohne dieses Surrogat zu validieren. In diesem Zusammenhang wurde von Mitarbeitern des IQWiG wiederholt vorgebracht, der so entstehende Fehler sei zu tolerieren, da die Effectiveness immer kleiner oder maximal gleich groß der Efficacy sei<sup>29</sup>. Diese Grundannahme wurde allerdings bereits 1999 durch einen systematischen Vergleich durch Falsifikation empirisch widerlegt und ist somit nichtig<sup>30, 31</sup>.

Der hier skizzierte durch den vorliegenden Berichtsplan programmierte Verstoß gegen den gesetzlichen Auftrag zur sozialrechtlichen Nutzenbewertung kann nur durch zusätzliche Berücksichtigung auch solcher Daten behoben werden, die in anderen Studienformen als RCTs gewonnen wurden.

Im Hinblick auf die Berücksichtigung der Versorgungswirklichkeit sind Register- oder Beobachtungsstudien von großer Bedeutung. Zur Therapie mit Clopidogrel gibt es umfangreiche Daten aus Deutschland und anderen Ländern, die beispielsweise Registern (ACOS, SAMI, BASKET-LATE, Duke Heart Center Register u.a.) entnommen werden können und die Versorgungsrealität des ACS in Deutschland und anderen Ländern widerspiegeln.

Diese Daten sind eine höchst sinnvolle Ergänzung zu den RCTs und sollten in die Nutzenbewertung einfließen, um dem Auftrag der Bewertung unter Versorgungsbedingungen gerecht zu werden.

#### 4. Fazit

Unsere Stellungnahme führt den Nachweis, dass die gültigen gesetzlichen Vorgaben zu den Bedingungen und dem Prozess zur Durchführung der Arzneimittelbewertung im Falle von Clopidogrel durch das IQWiG verletzt wurden. Weder wurden die international akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin eingehalten, noch wurden die Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der Betroffenen gewährleistet. Um eine gesetzeskonforme Bewertung vorzunehmen und das Ergebnis als Grundlage einer versorgungsrelevanten Entscheidung durch den G-BA zu verwenden, ist eine vollständige Überarbeitung des Berichtsplanes bzw. des Auftrages ohne Alternative. Wegen der Komplexität der Sachverhalte, wie sie auch in unserer Stellungnahme deutlich wird, ist eine mündliche Anhörung unabdingbar.

Berlin, den 25. Juli 2007



Dr. Heinz Riederer



Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar



Dr. med. Markus Frick

## 5. Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> K-T Schröder (Bundesministerium für Gesundheit): Schreiben an Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Heinz-Werner Meier, Berlin, 22.6.2007

<sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Aufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-378/2004-11-16-Auftraege-IQWiG.pdf>, 15.12.2004

<sup>3</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Pressemitteilung, <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-155/2004-12-21-Beauftragung-IQWiG-PM.pdf>, 21.12.2004

<sup>4</sup> C Dierks, T Bohle: Nutzenbewertung Clopidogrel vs. Acetylsalicylsäure, Rechtsgutachten für Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Markus Frick, Johannes Kandlbinder, 20.6.2007

<sup>5</sup> Bundesministerium für Gesundheit: Dokumentation der Fachtagung zur Einführung der Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel in Deutschland, [http://www.bmg.bund.de/nn\\_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html\\_nnn=true](http://www.bmg.bund.de/nn_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html_nnn=true), 18.6.2007, Zusammenfassung der Ergebnisse der Arbeitsgruppen, Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Zentrum für Klinische Studien Essen, Arbeitsgruppe Biometrie, Epidemiologie

<sup>6</sup> Bundesministerium für Gesundheit: Dokumentation der Fachtagung zur Einführung der Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel in Deutschland, [http://www.bmg.bund.de/nn\\_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html\\_nnn=true](http://www.bmg.bund.de/nn_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html_nnn=true), 18.6.2007, Zusammenfassung der Ergebnisse der Arbeitsgruppen, Prof. Dr. Jürgen Wasem (Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen), Arbeitsgruppe Gesundheitsökonomie

<sup>7</sup> C Dierks, T Bohle: Nutzenbewertung Clopidogrel vs. Acetylsalicylsäure, Rechtsgutachten für Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Markus Frick, Johannes Kandlbinder, 20.6.2007

<sup>8</sup> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Pharmakovigilanz (Arzneimittelsicherheit), [http://www.bfarm.de/clin\\_042/nn\\_424276/DE/Pharmakovigilanz/pharmakovigilanz-node.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/clin_042/nn_424276/DE/Pharmakovigilanz/pharmakovigilanz-node.html_nnn=true):

In Ergänzung zu den Aufgaben des BfArM wird die Sicherheit der in Europa auf dem Markt befindlichen Arzneimittel auch durch die Europäische Arzneimittelbehörde kontinuierlich mittels des europäischen Pharmakovigilanz-Netzwerkes und basierend auf den entsprechenden Regularien überwacht und Maßnahmen ergriffen, falls die vorliegenden Daten eine geänderte Nutzen-Risiko-Bewertung erkennen lassen.

<sup>9</sup> European Medicines Agency (EMA): <http://www.emea.europa.eu/htms/aboutus/emeaoverview.htm>: „The safety of medicines is monitored constantly by the Agency through a pharmacovigilance network. The EMA takes appropriate actions if adverse drug reaction reports suggest changes to the benefit-risk balance of a medicinal product. For veterinary medicinal products the Agency has the responsibility to establish safe limits for medicinal residues in food of animal origin.“ Demzufolge besteht ein ausgefeiltes und seit vielen Jahren etabliertes Pharmakovigilanz-Netzwerk sowohl in der BRD als auch darüber hinaus für den gesamten europäischen Raum.

<sup>10</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18.04.2006, in Kraft getreten am 7.7.2006, §18 S. 16-17, Siegburg / Berlin

<sup>11</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN, SIGN 50, A guideline developers' handbook, Section 6.1: Synthesising the evidence, 2000, Edinburgh

<sup>12</sup> IQWiG: Methoden V2.0 vom 19.12.2006, Abschnitt 1.21 Meta-Analysen, S. 29

- <sup>13</sup> Van Houwelingen, H., L. Arends, and T. Stijnen. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*, 2002(21): p. 589-624.
- <sup>14</sup> H-W Meier (Sanofi-Aventis), P.T Sawicki (IQWiG): Verschiedene Briefwechsel zwischen Sanofi-Aventis und IQWiG: 20.4.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG, 24.4.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis, 25.4.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG plus Anlage "Bewertung von Arzneimitteln auf der Grundlage der EbM", 30.4.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis, 3.5.2007 Sanofi-Aventis an IQWiG, 4.5.2007 IQWiG an Sanofi-Aventis
- <sup>15</sup> CEBM (Centre for Evidence-Based Medicine), Oxford, Department of Primary Care, Old Road Campus, Headington, Oxford, OX3 7LF, United Kingdom <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, (Zugriff 15.7.2007)
- <sup>16</sup> David L Sackett, William M C Rosenberg, J A Muir Gray, R Brian Haynes, W Scott Richardson: Evidence based medicine: what it is and what it isn't, *BMJ*, 1996;312:71-72, <http://www.bmj.com/cgi/content/full/312/7023/71>
- <sup>17</sup> Bundesministerium für Gesundheit: Dokumentation der Fachtagung zur Einführung der Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel in Deutschland, 18.6.2007 [http://www.bmg.bund.de/nn\\_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html\\_nnn=true](http://www.bmg.bund.de/nn_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html_nnn=true), Zugriff 15.7.2007, Vorträge in den Arbeitsgruppen, G Antes, Deutsches Cochrane Zentrum Freiburg: Einführung der Kosten-Nutzenbewertung in Deutschland
- <sup>18</sup> G Antes Cochrane Center Freiburg, personal communication am 21.07.2007 (nach Rücksprache als zitierbar definiert)
- <sup>19</sup> European Medicines Agency (EMA): Points to consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) without Persistent ST-Segment Elevation, 17.2.2000
- <sup>20</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE): Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome, Technology Appraisal 80, Juli 2004
- <sup>21</sup> Zitiert nach PM Rothwell: External validity of randomized controlled trials: To whom do the results of this trial apply?, *Lancet* 2005; 365: 82-93
- <sup>22</sup> PM Rothwell (übersetzt von K Beifuss, G Rücker): Externe Validität randomisierter kontrollierter Studien. *ZaeFQ* 2006; 100: 303-317.
- <sup>23</sup> AL Cochrane: Effectiveness and efficiency: random reflection on health services. London: Nuffeld Provincial Hospitals Trust 1972.
- <sup>24</sup> J Marley: Efficacy, effectiveness, efficiency. *Aust Prescr* 2000; 23: 114-115.
- <sup>25</sup> G-BA und IQWiG: Tagung "Die Rechtsverfassung der Bewertung von Leistungen durch den G-BA und das IQWiG - Kriterien, Methoden, Verfahren" am 26. & 27. April 2007 in Berlin, <http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/publikationen/tagung-rechtsverfassung/>, FW Schwartz (Direktor der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover): Strukturfragen des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach dem SGB V, <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2340/2007-04-27-Schwartz.pdf>, Folie 18, Zugriff 15.7.2007
- <sup>26</sup> N Black: Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215-1218, Zugriff 20.7.2007
- <sup>27</sup> M McKee, A Britton, N Black, K McPherson, C Sanderson, C Bain: Methods in health services research: Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319: 312-315, Zugriff 20.7.2007
- <sup>28</sup> R Francke, D Hart (Institut für Gesundheits- und Medizinrecht, Universität Bremen): Bewertungskriterien und -methoden nach dem SGB V. Rechtstagung des G-BA und IQWiG am

26.04.2007 Berlin, Download der G-BA homepage <http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/publikationen/tagung-rechtsverfassung> Zugriff 21.07.2007 10:28)

<sup>29</sup> Bundesministerium für Gesundheit: Dokumentation der Fachtagung zur Einführung der Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel in Deutschland, Berlin  
[http://www.bmg.bund.de/nn\\_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html\\_\\_nnn=true](http://www.bmg.bund.de/nn_605028/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/fachtagung-node.html__nnn=true), 18.6.2007, P Sawicki (IQWiG): Thesen des IQWiG

<sup>30</sup> M McKee, A Britton, N Black, K McPherson, C Sanderson, C Bain: Methods in health services research: Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ* 1999; 319: 312-315.

<sup>31</sup> R Kunz, AD Oxman: The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; 317: 1185-1190.

#### **4.2.4 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)**

**Autoren:**

Dr. Steffen Wahler

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

**Adresse:**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Berichtsplan  
"Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus  
Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten  
Koronarsyndrom mit und ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt"  
Auftrag A04/01 B**

**Einleitung**

Am 21.06.2007 wurde das zweite Amendment zum Berichtsplan zur Kombinationstherapie von Clopidogrel, Auftrag A07/01, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht. Wir begrüßen die Möglichkeit mit einer Stellungnahme den Berichtsplan inklusive der zwei Amendments zu kommentieren und sehen bereits jetzt den Bedarf einer wissenschaftlichen Erörterung.

Seite 1/5

**Problemstellung**

Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substanzielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt. Diese gesetzlichen Forderungen werden von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung nicht adressiert und können daher nicht erfüllt werden. Daraus ergibt sich eine Reihe von notwendigen Arbeitsschritten und Folgerungen:

- Die Berichte in den laufenden Verfahren müssen auf Konformität in Bezug auf das Gesetz geprüft werden. Diese Prüfung und Darlegung ist laut Schreiben des BMG vom IQWiG zu leisten.
- Ohne eine entsprechende Darlegung der Abweichungen und der geleisteten Arbeitsschritte durch das IQWiG kann nicht nachvollzogen werden, wo nicht Rechtskonforme Stellen existieren.
- Die Berichte müssen an der Stelle, an der sich die erste Verletzung rechtlicher Vorgaben feststellen lässt, wieder aufgenommen werden, in der Regel also bei der Definition der Fragestellung / der Endpunkte und der Festlegung der Datenbasen.
- Ein Weiterbearbeiten der Berichte ohne Erfüllung der vorgenannten Punkte stellt eine aktive Verletzung des GKV-WSG dar.

**Berichtsplan verstößt gegen gesetzliche Vorgaben**

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der in §35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BT-Drucksache 16/3100, S. 151.

<http://www.bundestag.de/ausschuesse/a14/anhoerungen/029-034/bt-drs/index.html>, Zugriff: 18.07.07 14 Uhr

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer





Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

Das IQWiG-Methodenpapier Version 2.0 spricht dagegen nur von einer eventuellen Einbeziehung externer Expertise und/oder Meinung, um die Zielkriterien zu definieren, und einer regelhaften Einbeziehung von einzelnen Betroffenen, Patientenvertretungs- und/oder Verbraucherorganisationen (Methodenpapier 2.0, S. 102). Weder der optionale Einbezug noch die zu beteiligenden Gruppen entsprechen den gesetzlichen Vorgaben. Dementsprechend kann das Methodenpapier 2.0 nicht mehr als Basis der Arbeit des IQWiG dienen.

Im Berichtsplan finden sich weder Angaben dazu, wer bei der Erstellung einbezogen wurde, noch zu welcher Zeit oder zu welcher Thematik dies geschah. Es handelt sich demnach um ein optionales, selektives Vorgehen, das in höchstem Maße intransparent ist. Somit verstößt der Berichtsplan gegen die gesetzlichen Vorgaben zur Transparenz und Beteiligung.

Seite 2/5

#### **Fachgesellschaften nicht einbezogen**

Mit dem 2. Amendment wird auf die Anfrage an Fachgesellschaften bez. relevanter Studien mit Hinweis auf die umfangreiche Studiensuche des IQWiG verzichtet.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass diese Anfrage nach zwei Jahren Bearbeitungszeit nicht längst erfolgt ist.

Und nun, gerade vor dem Hintergrund der höheren Anforderungen des GKV-WSG an IQWiG-Nutzenbewertungen bezüglich Beteiligung und Transparenz, ist es unverständlich, warum die Fachgesellschaften nun nicht mehr einbezogen werden sollen.

#### **Veröffentlichung der Wortprotokolle**

Ein weiterer Kritikpunkt bezüglich mangelnder Transparenz ist die fehlende Festlegung des IQWiG, wann die Wortprotokolle der optional stattfindenden wissenschaftlichen Erörterungen veröffentlicht werden. Bisher sollten sie mit dem Abschlussbericht veröffentlicht werden, mittlerweile steht keine Zeitangabe mehr im Leitfaden für Stellungnahmen. Jeder Stellungnehmende muss sich per Unterschrift mit diesem Passus einverstanden erklären.

Damit Wortprotokolle einen Sinn machen, sollten sie innerhalb von 4 Wochen nach der Erörterung veröffentlicht werden.

#### **Fehlende Begründung der Splittung der Clopidogrel-Bewertung in zwei Aufträge**

Aus dem Berichtsplan geht nicht hervor, warum der Auftrag des G-BA zur Nutzenbewertung der Therapie mit Clopidogrel in zwei Bewertungsverfahren gesplittet wurde. Hier bedarf es einer inhaltlichen Begründung.

Ferner wird aus dem Berichtsplan nicht deutlich, ob die Teilbearbeitungen zum Thema Clopidogrel zu einem Bericht zusammengefasst werden. Wie auch im Verfahren A07-01 und A 05-13 sehen wir hier die Notwendigkeit einer umfassenden Bewertung



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

von Clopidogrel, wie dies auch vom BMG gefordert wurde. Dies ist im Berichtsplan bisher nicht vorgesehen.

#### **Fehlende Begründung der Amendments**

Darüber hinaus verstößt der Berichtsplan gerade mit seinen Amendments gegen methodische Standards. Für Änderungen an Protokollen gibt es internationale Maßstäbe wie das Cochrane-Handbook<sup>2</sup> und die ICH-Leitlinien<sup>3,4</sup>. Sowohl Cochrane-Handbook als auch ICH-Leitlinien warnen vor Änderungen von Berichtsplänen in laufenden Verfahren und den damit möglichen BIAS und „data driven questions“.

Änderungen am Berichtsplan sind insbesondere in Bezug auf folgende Fragen zu begründen:

- Was ist der Grund für die Änderung?
- Erfolgt die Änderung, nachdem man bereits Daten aus den Studien kennt und die eine Beeinflussung darstellen, oder ist der Grund, dass etwas vergessen wurde?
- Passt die Suchstrategie weiterhin zur Fragestellung? (v.a. wenn die initiale Suche bereits durchgeführt wurde.)
- Ist die Datensammlung an die modifizierte Fragestellung angepasst?

Es ist davon auszugehen, dass nach einer Bearbeitungsphase von zwei Jahren bereits tiefgehende Erkenntnisse zur Evidenz vorliegen. Es besteht demnach die Gefahr eines BIAS.

Der Berichtsplan verletzt damit sowohl die Regelungen des GKV-WSG als auch internationale Methodik. Das zur Anhörung gestellte Material ist nicht beurteilbar, da keinerlei Begründungen für die Änderungen des Berichtsplans offen gelegt werden.

#### **Bestverfügbare Evidenz statt nur RCTs**

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG schließt das Konzept der Evidence Based Medicine einen Einbezug der Evidenzklassen von II-V nicht aus. Im Gegenteil, bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, ist das jeweils nächststrangige Evidenzniveau einzubeziehen.

---

<sup>2</sup> Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 4.6, S. 63-64  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>,  
(Zugriff: 17.07.07, 16:00 Uhr)

<sup>3</sup> ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice, Absatz 1.45, S. 10  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf> (Zugriff: 17.07.07,  
16:00 Uhr)

<sup>4</sup> ICH E8: General Considerations for clinical trials, Absatz 3.2.3, S. 13,  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf> (Zugriff: 17.07.07,  
16:00 Uhr)



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

Auch Meta-Analysen, die einen höheren Evidenzgrad als RCTs haben können, bleiben vom IQWiG systematisch nicht berücksichtigt.

Die Nutzung der bestmöglichen Evidenz wird bereits mit der Anlage der Literaturrecherche systematisch vermieden.

#### **Anforderungen an Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche**

Im Hinblick auf die externe Validität sind Register- oder Beobachtungsstudien von großer Bedeutung. So hat auch der G-BA in seiner Verfahrensordnung festgelegt, dass für die Qualitätsbewertung der Unterlagen die Studienqualität und die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität entscheidend sind. (§18 Abs. 5)

Auch das neue Sachverständigenratsgutachten verweist darauf, dass der Nutzenbegriff über die absolute Wirksamkeit (efficacy) von Verfahren der Gesundheitsversorgung hinausgeht.<sup>5</sup>

Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan des Ergänzungsauftrages wieder nur auf RCTs fokussieren. Selbst das noch gültige wenn auch nicht gesetzeskonforme Methodenpapier 2.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen. Dies ist aber von vornherein ausgeschlossen, wenn die Literatur nicht einmal identifiziert wird.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch aktive Beteiligung der im GKV-WSG genannten Gruppen zu definieren. Eine inhaltliche Bearbeitung des Auftrages ist erst danach möglich.

#### **Fachgesellschaften werden nicht gefragt**

Mit dem 2. Amendment wird die Anfrage an deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaften für Kardiologie und Neurologie sowie an die entsprechenden europäischen Dachorganisationen wieder gestrichen.

Gerade erst formuliert das GKV-WSG das Erfordernis der stärkeren Beteiligung im Nutzenbewertungsprozess. Vor diesem Hintergrund ist die Streichung des Einbezugs der Fachgesellschaften nicht nachvollziehbar. Diese Änderung sollte zurück genommen werden.

#### **Zielgröße entspricht nicht den international akzeptierten Endpunkten**

Der international übliche Endpunkt „refraktäre Ischämie“ wird im Berichtsplan nicht aufgeführt, obwohl sowohl die EMEA als auch das NICE diesen Endpunkt empfehlen bzw. berücksichtigen.<sup>6,7</sup>

<sup>5</sup> Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 570. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Startseite.htm>, Zugriff 12.07.07 16 Uhr.

<sup>6</sup> EMEA: Points to Consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) CPMP/EWP/570/98:



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

Demgegenüber wird eine neue, international unübliche Zielgröße eingeführt: die „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ Unter dem Punkt „Reduktion vaskulär bedingter Morbidität“.

Obwohl die Hersteller bereits im Oktober 2005 schriftlich darauf hinwiesen und um inhaltliche Begründung im Berichtsplan bitten, sind hier keine derartigen Erläuterungen ergänzt.

Die Abkehr von international akzeptierten Endpunkten durch das IQWiG darf in der Folge nicht dazu führen, dass Studien, die international breite Anerkennung durch Publikation in hochrangigen Fachzeitschriften sowie Eingang in die internationalen Guidelines gefunden haben und auf deren Ergebnissen die Indikation Kombination mit Acetylsalicylsäure bei NSTEMI durch EMEA und die FDA zugelassen wurde, in Deutschland keinen Eingang in die Bewertung finden.

Auch der patientenrelevante Endpunkt: „Vermeidung einer Stent-Thrombose“ ist im Berichtsplan nicht aufgenommen. Hier sollte eine Ergänzung erfolgen.

Des Weiteren fällt auf, dass der Endpunkt Patientenzufriedenheit nicht aufgenommen wurde. Auch hier sollte eine Ergänzung erfolgen.

#### Fazit

Insgesamt entspricht der Bericht nicht den gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Beteiligung und Transparenz. Ferner kann mit der zu eng gefassten Methodik keine umfassende Nutzenbewertung von Clopidogrel erfolgen. Hierzu bedarf es sowohl der Berücksichtigung der bestmöglichen Evidenz als auch der im Gesetz verankerten Beteiligung.

So ist eine Überarbeitung des Berichtsplans vor dem Hintergrund der neuen Regelungen des GKV-WSG unabdingbar um einen rechtskonformen Berichtsplan zu erstellen.

Berlin, 25.07.07

---

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/057098en.pdf>, Zugriff: 18.07.07  
13.30 Uhr

<sup>7</sup> NICE: Assessment Report: A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of clopidogrel used in combination with aspirin compared to aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes (ACS) <http://guidance.nice.org.uk/page.aspx?o=110467>, Zugriff: 18.07.07 16.30 Uhr

Seite 5/5

### **4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **4.3.1 PD Dr. Peter Bramlage**

**Adresse:**

Wilhelmstr. 3  
15831 Mahlow

**1. Anmerkungen zur im Amendment und dem Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

**1.1 Vergleich von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure mit ASS alleine nicht adäquat**

Die einem Vergleich von Clopidogrel und ASS mit ASS zugrunde liegende Annahme ist die gute Wirksamkeit und hohe Sicherheit (z.B. Blutungen) von ASS. Auf Seite 3 des vorliegenden Berichtsplans wird unter Verweis auf die Metaanalyse der *Antithrombotic Treatment Trialists Collaboration* (3) behauptet, dass Acetylsalicylsäure unter den Thrombozytenaggregationshemmern die am besten untersuchte Substanz“ sei (sinngemäß, unter Verweis auf Quellen (3,4,10)).

Diese Grundannahme führt allerdings dazu, dass wenn z.B. keine Evidenz für Clopidogrel im Vergleich zu ASS vorliegt, von einer Wirksamkeit bzw. Sicherheit von ASS ausgegangen wird. Das ist nicht richtig. Beleg für diese Annahme ist ein Artikel von John Cleland aus dem gleichen Heft des *British Medical Journal* (5), in dem der Autor zu folgender Bewertung kommt: *“All the large long term trials of aspirin after myocardial infarction show no effect on mortality. Aspirin may change the way vascular events present rather than prevent them. This may lead to a “cosmetic” reduction in non-fatal events and an increase in sudden death. Data on the safety and cost-benefit of aspirin are inadequate. Advocating the use of aspirin for preventing atherosclerotic events diverts attention from other, more effective, drugs.”*

Darüber hinaus gibt es hinreichende Evidenz für eine Interaktion von ACE-Hemmern mit ASS (6,8), die zur Minderung der ACE-Hemmer Effekte bei kardialen Patienten führen (SOLVD, HOPE).

Daher ist ein Vergleich von Placebo mit ASS und Clopidogrel zu fordern, um die Bedeutung der verschiedenen Therapiestrategien richtig einschätzen zu können.

**1.2 Fehlender Einschluss des Endpunktes „refraktäre Ischämie“**

Zur Bewertung der Wirksamkeit von neuen Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms empfiehlt die EMEA (CPMP/EWP/570/98) neben den Kriterien *Gesamt mortalität* und *neu auftretender Myokardinfarkt* auch den Endpunkt *refraktäre Ischämie* (7). Es fehlt eine Begründung für den Ausschluss dieses wichtigen Endpunktes aus der Bewertung des IQWiG. Dieses ist unverständlich angesichts der Haltung des NICE zu dieser Thematik. In dem im Jahre 2003 vorgelegten HTA zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von Clopidogrel in Kombination mit ASS im Vergleich zu ASS alleine (Behandlung des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken Hebung) wird dieser Endpunkt berücksichtigt (11).

### 1.3 Einschluss des Endpunktes „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ nicht adäquat

Im Berichtsplan werden unter „Reduktion vaskulär bedingter Morbidität“ „therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen“ als Endpunkt aufgeführt. ASS erhöhte bislang in jeder Studie die Gefahr des plötzlichen Herztodes wie z.B. von 4,4% unter Placebo auf 5,6% unter ASS in der PARIS Studie (2), von 2,0 auf 2,7% in der AMIS Studie (1) und von 2,0 auf 2,4% in der PARIS-II Studie (9). Gesamtzahl aller Patienten in diesen Studie etwa 10.000 (!). Ein Vergleich von ASS alleine gegen die Kombination aus ASS mit Clopidogrel kann daher, bei einem fehlenden Effekt von Clopidogrel auf den Rhythmus, im besten Fall zu einer Neutralität im Vergleich der beiden Substanzen führen. Die Kombination von Clopidogrel mit ASS wäre nur überlegen, wenn es einen Teil der ASS vermittelten Rhythmogenität wieder aufheben würde. Zumindest in der Frage der Rhythmogenität kann daher ASS nicht als Vergleichsmaßstab dienen. Wir möchten Sie bitten, Ihr Vorgehen inhaltlich zu begründen.

### 1.4 Blutungskomplikationen unter der Kombination nicht korrekt zu bewerten

Es muss in der vorliegenden Bewertung zu einer Erhöhung der Blutungskomplikationen unter eine Therapie mit Clopidogrel in Kombination mit ASS kommen, selbst wenn Blutungskomplikationen von Clopidogrel in Monotherapie im Vergleich zur ASS Monotherapie seltener auftreten. Eine solche Bewertung führt daher zu einer Verzerrung der tatsächlichen Blutungskomplikationen unter Clopidogrel und damit zu einer Fehlbewertung. Interessant wären ebenfalls Daten zum Vergleich einer Clopidogrel Monotherapie mit der Kombination aus Clopidogrel und ASS.

### 1.5 Verwendete Studientypen nicht ausreichend

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind Grundlage für die Bewertung der oben genannten Fragestellung durch das IQWiG. Andere Studientypen werden ausgeschlossen, dieses Vorgehen ist, wie schon in vorhergehenden Bewertungen des IQWiG (z.B. Arterielle Hypertonie), zu beanstanden. Letztlich ist ein Ansatz zu favorisieren, der nach der *besten verfügbaren Evidenz*, nicht nach dem Vorhandensein der ausschließlich besten Evidenzstufe sucht und sonst von *fehlender Evidenz* spricht.

RCTs sind ungeeignet zur Beantwortung von Fragen der Arzneimittelsicherheit (unerwünschte Arzneimittelwirkungen). In seinem Methodenpapier (IQWiG – Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006, Seite 76) führt das IQWiG aus, wie es individuelle Risikoabschätzungen für Patienten in die Auswertung mit einbezieht. Das geschieht durch die Erfassung des Risikos, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Das ist methodisch auch korrekt, denn in Studien werden typischerweise *unerwünschte Ereignisse* erfasst und deren Inzidenzen ermittelt, die dann vergleichend analysiert werden. Erst durch eine weitergehende vergleichende Untersuchung lässt sich abgrenzen, ob es sich dabei um zufällige (koinzidentielle) Ereignisse oder um reale *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* gehandelt hat. Die Aussage, dass unerwünschte Ereignisse tatsächlich (teilweise) begründete

unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, lässt sich üblicherweise erst dann treffen, wenn aus den Unterschieden in den Inzidenzen (RR) oder ggf. auch Prävalenzen (OR) nach Ausschluss von Bias und Confounder ein Excess Risk (ER) oder Attributable Risk (AR) bzw. eine Attributable Risk Fraction (AR%) darstellbar ist, oder aber eine pharmakologische Plausibilität existiert. Das NICE schließt z.B. gut gemachte PMS Studien in die Bewertung des Nutzen-Risiko Verhältnisses mit ein.

Auch Fragen der Lebensqualität, der Reduktion einer Abhängigkeit, der Belastbarkeit, von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit sind nicht oder nur eingeschränkt mit RCTs untersucht worden. Hier ist es zielführend, wie weiter oben ausgeführt, die beste verfügbare Evidenz zu dokumentieren, und auf dieser Basis zu einer Empfehlung zu kommen.

Auch der Einschluss von Register Daten zur Bewertung der gestellten Frage ist dringend erforderlich (13,14). Zwar wird zu Recht behauptet, RCTs hätten die höchste interne Validität („geringste Ergebnisunsicherheit“). Sie haben aber in Einzelfällen eine nur geringe externe Validität, bzw. Effekte aus klinischen Studien (RCTs) können in der täglichen Praxis deutlich ausgeprägter sein (14). Ursache ist z.B. ein Selektionsbias, der zum Ausschluss von Hochrisikopatienten aus solchen Studien führt. Dieser Ausschluss ist zwar im Studienprotokoll nicht vorgesehen, der Vergleich von eligiblen Patienten mit den tatsächlich randomisierten Patienten ergibt aber Hinweise auf einen solchen Effekt (12).


## **2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten**

keine nach den Kriterien des Berichtsplans

## **3. Fazit**

Der vorliegende Berichtsplans ist nicht geeignet, objektiv und mit der gebotenen Sorgfalt bzw. Breite die Frage nach der adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten bei akutem Koronarsyndrom zu beantworten. Durch die willkürliche Auswahl von ASS als Goldstandard in dieser Indikation ist das Ergebnis der Bewertung bei einer Reihe von Detailfragen vorgezeichnet.

Mahlow, den 25. Juli 2007

  
Priv.-Doz. Dr. Peter Bramlage



#### Literatur

1. The aspirin myocardial infarction study: final results. The Aspirin Myocardial Infarction Study research group. *Circulation* 1980; 62: V79-84.
2. The Persantine-aspirin reinfarction study. The Persantine-aspirin Reinfarction Study (PARIS) research group. *Circulation* 1980; 62: V85-8.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
4. Behan MW, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 155-64.
5. Cleland JG. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ* 2002; 324: 103-5.
6. Cleland JG, John J, Houghton T. Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 625-31.
7. EMEA. Points to consider on the Clinical Investigation of New Medicinal Products for the Treatment of the Acute Coronary Syndrome (ACS) without Persistent ST-Segment Elevation. 2000: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cwp/057098en.pdf>.
8. Jones CG, Cleland JG. Meeting report--the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies. *Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure. Eur J Heart Fail* 1999; 1: 425-31.
9. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251-69.
10. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 277-80.
11. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. 2003: <http://guidance.nice.org.uk/TA80>.
12. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, et al. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2007; 167: 68-73.
13. Tebbe U, Messer C, Stammwitz E, et al. Rückgang der Krankenhaus-Sterblichkeit und verbesserte Sekundärprävention nach akutem Myokardinfarkt: Erste Ergebnisse des SAMI Registers. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1559-1566.

14. Zeymer U, Gitt AK, Junger C, 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; 27: 2661-6.

#### **4.3.2 Nick Freemantle, PhD**

**Adresse:**

University of Birmingham  
Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK

**EINGEGANGEN 02. Aug. 2007**

Stellungnahme zu Amendment einschließlich Berichtsplan Clopidogrel plus  
Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom (A04-01B)

Prof. Nick Freemantle

Vielen Dank für die Gelegenheit zur Kommentierung des Berichtsplans zu „Clopidogrel plus  
Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“. Ich habe einige Kommentare, die sich  
hoffentlich als hilfreich für Sie und diese wichtige Arbeit erweisen.

Es erscheint aus dem Berichtsplan ersichtlich zu sein, dass das IQWiG beabsichtigt für die  
Abschätzung der relevanten Behandlungseffekte ausschließlich randomisierte Studien  
einzuschließen. Während Randomisierung äußerst wichtig ist um Bias zu vermeiden, so  
können Daten randomisierter Studien in verschiedenen Formen vorliegen. In der evidenz-  
basierten Medizin wird ein gut durchgeführter systematischer Review zurecht als eine  
Studienart angesehen, die eine höhere Evidenz als einzelne randomisierte Studien liefert  
(z.B. Gyatt et al. 2000). Derartige systematische Reviews stellen zum Beispiel Metanalysen  
mit individuellen Patientendaten dar. Diese können im Vorfeld geplant werden und  
hochinformativ und sogar konfirmatorisch sein (z.B. Blood Pressure Lowering Treatment  
Trialists' Collaboration 2000; Antithrombotic Trialists 2002). Derartige Arbeiten scheinen  
jedoch laut Berichtsplan nicht berücksichtigt zu werden, solange nicht individuelle  
Patientendaten direkt dem IQWiG zur Verfügung gestellt werden, was aus ethischen und  
kommerziellen Gründen häufig nicht möglich sein wird. Des Weiteren kann sich eine Meta-  
Regression als sehr nützlich erweisen, wenn potentielle Effektmodifikationen angesprochen  
werden (Geddes et al. 2000; Freemantle et al. 1999). Sicherlich werden Metanalysen mit  
individuellen Patientendaten keine oder nur wenig Zusatzinformation zu Einzelstudien  
besteuern, aber besonders in Anbetracht komplexerer Situationen macht es zumindest aus  
meiner Sicht Sinn sie zu berücksichtigen anstatt sie von vornherein auszuschließen.

Nick Freemantle

#### References

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86

Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955-64

Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV: Evidence based medicine, principles for applying the users guides to patient care. *JAMA* 2000; 284: 1290-6

Geddes JR, Freemantle N, Harrison P, Bebbington PE for the National Schizophrenia Guideline Development Group. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic review and meta-regression *British Medical Journal* 2000; 321: 1371-6

Freemantle N, Cleland JGF, Young P, Mason J, Harrison J. What is the current place of  $\beta$ -blockade in secondary prevention after myocardial infarction? A systematic overview and meta regression analysis. *British Medical Journal* 1999; 318: 1730-7.

*Nick Freund*

### **4.3.3 Dr. Marlis Herbold**

**Adresse:**

Brückenstr. 72 d  
65719 Hofheim

## **Berichtsplan zu dem IQWiG-Auftrag A04-01B**

### **„Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom“**

#### **Stellungnahme zu den Abschnitten „3.4 Studientypen“ und „3.6 Ein-/Ausschlusskriterien**

Laut vorliegendem Berichtsplan A04-01B sollen „für den zu erstellenden Bericht ... ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen“

Dies ist ein Widerspruch zu den Vorgaben des Methodenpapiers, dass die bestmögliche Evidenz Berücksichtigung finden soll.

Meta-Analysen (insbesondere solche von Studien mit gepoolten Patientendaten) weisen oft einen noch höheren Evidenzgrad auf als der jeweilige Studientyp allein. Dies gilt insbesondere auch für RCTs.

Aber auch andere Studientypen wie zB Beobachtungsstudien können wichtige Erkenntnisse zur (Kosten-)Nutzen-Bewertung liefern.

Dies sollte im Berichtsplan bei der Studienausswahl in Abschnitt 3.4 und dem Einschlusskriterium E4 in Abschnitt 3.6 Berücksichtigung finden.

Literatur:

Anonymus, *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18.04.2006) § 18 S16-17*. 2006, Gemeinsamer Bundesausschuss: Siegburg / Berlin

<sup>1</sup> SIGN, SIGN 50: A guideline developers' handbook Section 6.1: Synthesing the evidence. 2000, Scottish Intercollegiates Network

[<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section6.html>]; Zugriff 15:07.2007 14:58]

#### **4.3.4 Prof. Dr. Walter Lehmacher**

**Adresse:**

Institut für Statistik, Informatik und Epidemiologie  
Universität zu Köln  
Kerpener Str. 62, Geb. 22  
50931 Köln





**UNIKLINIK  
KÖLN**

Institut für Medizinische  
Statistik, Informatik  
und Epidemiologie



Uniklinik Köln | IMSIE | 50924 Köln

Köln, 23.07.2007

**Institutsdirektor:**  
**Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher**

Telefon: +49 221 478 6500  
Telefax: +49 221 478 6520  
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Prof. Dr. L.

### Berichtspläne zu den Berichten

**„Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“**

**„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“**

**„Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

des IQWiG

### Stellungnahme zur Ergänzung der Studienformen

In den o. g. Berichtsplänen lautet der jeweils letzte Satz des Abschnitts „3.4 Studientypen“:  
„Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen“.

Dies sollte auch um Metaanalysen mit individuellen Patientendaten (IPD) ergänzt werden.

Begründung: Derartige Metaanalysen können mangels Zugriff auf die Rohdaten der einzelnen Studien anders als übliche Metaanalysen, die auf publizierten Aggregat-Daten basieren, in der Regel nicht vom IQWiG selbst durchgeführt werden. Andererseits stellen solche Metaanalysen nach dem allgemein anerkannten Stand der Medizinischen Statistik die bestmögliche Art der Metaanalysen dar; vergleiche dazu das Standardwerk von Egger et al., 2001, oder auch den aktuellen Übersichtsartikel von Sutton & Higgins, 2007, wo es

Kerpener Str. 62, Geb. 22  
50937 Köln  
Telefon +49 221 478-6501  
Telefax +49 221 478-6520  
www.uk-koeln.de

**Klinikum der Universität zu Köln (AoR)**  
Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. Edgar Schömig  
Bank für Sozialwirtschaft Köln · BLZ: 370 205 00 · Konto: 815 0000  
IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 · BIC: BFSWDE33XXX  
Steuernummer: 223/5911/1092 · Ust-IdNr.: DE 215 420 431  
ÖPNV: Straßenbahn Linie 9 Hst. Lindenburg, Linie 13 Hst. Gleueler Str./Gürtel · Bus Linie 146 Hst. Leibplatz

heißt „Collecting IPD from original study investigators is widely regarded as the gold standard approach to meta-analysis.“ Auch im letzten Satz des Abschnitts 1.21 des Methodenpapiers des IQWiG heißt es dazu: „Aufgrund der hohen Anfälligkeit für Verzerrungen, die bei Analysen basierend auf aggregierten Daten auch nicht durch Adjustierung ausgeglichen werden können, sind hier gesicherte Schlussfolgerungen nur auf der Basis individueller Patientendaten möglich [10].“

Prof. Dr. W. Lehmacher

Literatur:

Egger M, Smith GD, Altman DG (Hrsg), 2001: Systematic Reviews in Health Care – Meta-Analysis in context. 2. Aufl. BMJ Books, London

IQWiG, 2006: Methoden. Version 2.0. Köln

Sutton AJ, Higgins JPT, 2007: Recent Developments in Meta-Analysis. Statist Med (im Druck); online-Version DOI: 10.1002/sim.2934 [www.intersciencewiley.com](http://www.intersciencewiley.com)

#### **4.3.5 Prof. Dr. Wegscheider**

**Adresse:**

Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
20246 Hamburg

**Stellungnahme zum Berichtsplan zum Bericht**

**„Kombination von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure versus Monotherapie mit Acetylsalicylsäure beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt“  
(einschließlich der zugehörigen Amendments 1 und 2)**

[Auftrag A04-01B]

von

**Prof. Dr. Karl Wegscheider**

**Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie**

**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

- 1) Ich halte es nicht für gerechtfertigt, *ausschließlich* vom IQWiG durchgeführte eigene Meta-Analysen in die Entscheidungsfindung einfließen zu lassen.**

Begründung: Es gibt andere Arbeitsgruppen auf der Welt, die in der Lage sind, methodisch hervorragende Meta-Analysen durchzuführen. Teilweise verfügen sie über mehr Ressourcen als das IQWiG. Die Ergebnisse sollten zur Kenntnis genommen werden, schon zur Vermeidung von Doppelarbeit.

- 2) Metaregressionen sollten wie Meta-Analysen in die Entscheidungsfindung einbezogen werden.**

Begründung: Metaregressionen verhalten sich zu Meta-Analysen auf Studienebene wie Regressionen zu Varianzanalysen auf Patientenebene. Der Unterschied besteht jeweils zunächst im Skalenniveau der unabhängigen Variablen. Es sollte keine Analyseform allein aufgrund des gewählten Skalenniveaus prinzipiell ausgeschlossen werden. Ob Metaregressionen sinnvoll in die Entscheidungsfindung einbezogen werden können, sollte wie bei Meta-Analysen im Einzelfall entschieden werden.

- 3) Nicht-randomisierte Studien und Register sollten unter Beachtung der methodischen Besonderheiten in die Entscheidungsfindung einfließen.**

Begründung: Nicht-randomisierte Studien und Register sind insbesondere zu Fragen der Nutzenbewertung unter Alltagsbedingungen hilfreich. Randomisierte Studien sind hier oft nicht hinreichend repräsentativ.

**5 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll**

**Teilnehmerliste**

**wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A04-01B:**

**„Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom“**

**am 21.08.2007 im IQWiG  
10:00-11:45 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

**Teilnehmerliste:**

<b>Name</b>	<b>Organisationen, Unternehmen</b>
Dr. Christiane Binz (in Vertretung Dr. Michael Krekler)	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
PD Dr. Peter Bramlage	privat
Susanne Ebrahim	IQWiG
Dr. Dirk Eyding	IQWiG
Dr. Markus Frick	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Dr. Tatjana Heinen-Kammerer	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Dr. Thomas Kaiser	IQWiG
Prof. Dr. Walter Lehmacher	privat
PD Dr. Aljoscha S. Neubauer	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
PD Dr. W. Dieter Paar	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<b>Name</b>	<b>Organisationen, Unternehmen</b>
Simona Roeßgen	Sitzungsdokumentarischer Dienst, Landtag NRW
Dr. Heinz Riederer	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Prof. Dr. Peter T. Sawicki	IQWiG
Dr. Guido Skipka	IQWiG
Dr. Volker Vervölgyi	IQWiG
Dr. Steffen Wahler	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
Prof. Dr. Karl Wegscheider	privat
Dr. Beate Wieseler	IQWiG
Dr. Hans Wille	Externer Sachverständiger, Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Institut für Klinische Pharmakologie
Dr. Bernd Winterhalter	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Tagesordnung**

**wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A04-01B:**

**„Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom“**

**am 21.08.2007 im IQWiG**

**10:00–11:45 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

Begrüßung

Einleitung

**TOP 1** Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten

**TOP 2** Bewertung von Clopidogrel bei Stentanlage

**TOP 3** Berücksichtigung weiterer Zielgrößen

**TOP 4** Verschiedenes

## **Protokoll**

### **wissenschaftliche Erörterung zum Berichtsplan A04-01B:**

#### **„Clopidogrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom“**

**am 21.08.2007 im IQWiG**

**10:00–11:45 Uhr**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich darf alle ganz herzlich zur wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure bei akutem Koronarsyndrom“ begrüßen. Fast alle kennen den Ablauf; ich werde ihn trotzdem noch einmal kurz schildern.

Die Erörterung wird aufgezeichnet. Wir werden ein Wortprotokoll erstellen. Dieses Wortprotokoll wird dann publiziert werden. Andere Tonaufzeichnungen sind nicht gestattet. Aber es ist natürlich jedem freigestellt, sich schriftliche Aufzeichnungen vom Ablauf zu machen.

Wir haben einen Zeitraum von 10 bis 13 Uhr vorgesehen. Ich nehme an, dass wir zwischendurch eine Pause machen werden, sodass wir uns ein bisschen erholen können.

Ich möchte Sie bitten, auch wenn hier überall Namensschilder stehen, dass Sie, wenn Sie einen Redebeitrag beginnen, kurz Ihren Namen sagen, damit für das Protokoll klar ist, wer spricht; denn wegen der Hitze des Gesprächs ist hinterher manchmal nicht mehr zuordenbar, wer was gesagt hat.

Die Tagesordnung liegt Ihnen allen vor. Falls Punkte, die Ihnen sehr wichtig sind, fehlen, Sie sie in den Tagesordnungspunkten 1 bis 3 nicht abgebildet sehen, können Sie die unter „Verschiedenes“ noch einfügen. Allerdings ist das, was uns aufgrund der schriftlichen Stellungnahmen als diskussionswürdig, als unklar, als weiter darstellbar sinnvoll erschien, in diesen drei Hauptpunkten zum Ausdruck gebracht. Gibt es hierzu Fragen? – Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich habe eine Frage. Sie sagten, das Wortprotokoll wird publiziert. Wird das beim Vorbericht oder beim Abschlussbericht publiziert?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** So, wie wir das momentan vorhaben, wird das Wortprotokoll zusammen mit der Würdigung und mit dem Berichtsplan publiziert.



**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Mit dem dann neuen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Mit dem Berichtsplan. Wir haben einen vorläufigen Berichtsplan.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir haben jetzt den Wechsel.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Deswegen fragte ich.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber im Prinzip, grundsätzlich – und das machen wir hier auch – ist es so gedacht: Wir haben einen vorläufigen Berichtsplan. Dieser vorläufige Berichtsplan wird zur Stellungnahme gegeben. Wir bekommen Stellungnahmen. Diese Stellungnahmen werden erörtert, werden diskutiert. Anschließend wird ein abschließender Bericht – er heißt nicht so, er heißt Berichtsplan – publiziert mit einer entsprechenden Würdigung der Stellungnahmen und auch mit dem Wortprotokoll dieser Erörterung.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Danke.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Analog beim Vorbericht, da haben wir das gleiche Verfahren: Vorbericht, Anhörung – bestehend aus den schriftlichen Stellungnahmen, aus der mündlichen Erörterung –, Würdigung. Aus dem Vorbericht wird dann der Bericht oder der Abschlussbericht. Mit dem werden alle Dokumente zusammen publiziert. – Herr Riederer.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich würde anregen, wenn es denn größere Punkte wären, die hier in der Tagesordnung fehlen, dass wir diese zum Punkt „Verschiedenes“ vielleicht von vornherein skizzieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich hätte einen Punkt, den ich vorschlagen möchte, gesondert zu diskutieren, obwohl er eigentlich auch unter Punkt 3 passen könnte. Sie fassen Punkt 3 „Berücksichtigung weiterer Zielgrößen“ relativ eng. Ich schlage vor, das zu erweitern um „Komparatoren und andere Stellgrößen“. Das wäre vielleicht ein eigener Punkt oder mit unter Punkt 3 zu fassen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Zielgrößen beziehen sich nicht ...

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich bringe konkret den Punkt: Wir sollten uns über andere Komparatoren in dieser Beurteilungsstrategie unterhalten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das passt nicht unbedingt zu „Zielgrößen“, denn da geht es um die Endpunkte.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Dann wäre es ein eigener Punkt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dann wäre es ein eigener Punkt. Man könnte darüber aber trotzdem direkt danach diskutieren.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay, ich wollte nur vorbringen, dass der Punkt uns relativ wichtig ist. Man könnte ihn auch „Bewertungsstrategie allgemein“ nennen, denn Komparatoren, Zielgrößen etc. gehören dazu.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut. Dann können wir das entweder unter „Verschiedenes“ oder im Anschluss an Tagesordnungspunkt 3 als Unterpunkt diskutieren.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Es gibt da von unserer Seite auch noch einen Punkt. Ich weiß nicht genau, wo Sie den einordnen möchten. Laut Schreiben des BMG gilt das hier auch als Altverfahren. Hier sollte eine Prüfung erfolgen, inwieweit bei diesem Altverfahren dem GKV-WSG gefolgt wird. Da ist einfach die Frage: Wo finde ich das im Berichtsplan? Meines Erachtens ist das dort bisher nicht in irgendeiner Form aufgeführt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es gehört ja auch nicht in den Berichtsplan, sondern es gehört in den Vorbericht.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Wenn der Berichtsplan schon nicht gesetzeskonform ist, dann wäre es günstig, vorher darüber nachzudenken, bevor der Vorbericht fertig ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja. Wenn der Berichtsplan nicht gesetzeskonform ist, müssen wir natürlich darüber diskutieren. Wenn Sie der Meinung sind, dass er an einem bestimmten Punkt nicht gesetzeskonform ist, dann bitte ich Sie, das an dem entsprechenden Punkt vorzubringen.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Wäre es dann nicht günstiger, schlicht und ergreifend im Berichtsplan darzulegen, dass Sie die Prüfung durchgeführt haben und der Meinung sind, dass er gesetzeskonform ist?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein. Das werden wir im Vorbericht einmal machen. Wir werden im Vorbericht bzw. vielleicht sogar im Abschlussbericht eine solche Prüfung publizieren. Wir werden – wie andere Institute auch – nicht in allen Dokumenten eine Prüfung, ob sie gesetzeskonform sind oder nicht, durchführen. Das ist kein Punkt, den wir im Berichtsplan zu diesem Zeitpunkt diskutieren wollen. Das ist eine institutsinterne Prüfung. Wenn Sie allerdings der Meinung sind, dass es Aspekte gibt, wo der

Berichtsplan nicht gesetzeskonform ist, dann bitte ich Sie, das hier vorzubringen. Das ist jetzt der Zeitpunkt, wo Sie das erwähnen können, wenn es aus Ihrer Sicht Anhaltspunkte dafür gibt.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ja. Wir beziehen uns da auf die Schröder-Briefe, wo ganz klar vereinbart worden ist, dass es diese Prüfung geben wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, sicher.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Wir hätten dann natürlich auch gerne in irgendeiner Form die Rückmeldung, dass diese Prüfung erfolgt ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Diese Prüfung wird es geben.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Die hätten wir natürlich auch gerne im fertigen Berichtsplan und nicht erst im Vorbericht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es kann sogar sein, dass das erst im Abschlussbericht der Fall ist, weil wir diese Prüfung nicht zur Diskussion stellen werden. Es ist keine wissenschaftliche Erörterung der Gesetzeskonformität unserer Berichte vorgesehen. Wir werden eine solche Prüfung durchführen. Natürlich sind geltende Gesetze zu beachten; die beachten wir auch. Nur, es gehört nicht in eine wissenschaftliche Anhörung wie diese, das zu diskutieren. Das werden wir nicht tun.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Der nächste Punkt, der aus unserer Sicht in der Agenda nicht berücksichtigt ist, ist, dass es methodische Standards gibt, wie man Berichtspläne ändert, was man also an Begründung liefern muss, wenn Berichtspläne geändert werden. Dementsprechend fehlt uns einfach der Punkt: Das wird im Berichtsplan gar nicht adressiert. Man sollte noch einmal darüber sprechen, was man da hätte aufnehmen müssen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie beziehen sich jetzt auf das Amendment oder worauf?

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ja, wir beziehen uns auf die Amendments. Normalerweise muss man, wenn man im laufenden Verfahren etwas ändert, natürlich relativ genau begründen, weshalb, um ein Bias zu vermeiden. Unseres Erachtens ist das im Berichtsplan nicht erfolgt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wenn das aus Ihrer Sicht nicht erfolgt ist, dann bitte ich Sie, auch hier zu benennen, was nicht genau begründet wurde, welcher Punkt nicht begründet wurde. Natürlich muss man, wenn man Abläufe ändert, begründen, warum

man dies tut. Meistens ist das bei uns dann der Fall, wenn sich Zulassungsvoraussetzungen, Zulassungsinhalte ändern. Dann werden Abläufe geändert.

**Dr. Steffen Wahler (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ich möchte ganz kurz an die erste Frage von Frau Heinen-Kammerer anschließen. Hier steht:

„Ergibt sich aus einem Anhörungsverfahren, dass bereits die Berichtspläne die inhaltlichen Vorgaben des neuen Rechts nicht berücksichtigen, muss das Verfahren neu begonnen werden.“

Wer wird beurteilen, ob die inhaltlichen Vorgaben des neuen Rechts berücksichtigt worden sind?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir. Und später natürlich derjenige – das ist das Ministerium –, der die tragenden Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses als tragend oder als nicht tragend wertet. Aber ansonsten führen wir diese Prüfung durch. Sie wird hier auch nicht zur Diskussion gestellt, weil dies eine wissenschaftliche Diskussion der Inhalte ist.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das neue Recht verpflichtet ja gerade zur Einhaltung besonderer wissenschaftlicher Standards: wissenschaftliche Medizin in der Gesundheitsökonomie. Von daher ist das, denke ich, durchaus ein Teil der wissenschaftlichen Diskussion, die Einhaltung des neuen Rechtes zu besprechen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Diese Auffassung von Ihnen, Herr Frick, teile ich nicht. Wir wollen hier nicht die formalen Abläufe des Institutes diskutieren. Das können wir hier gar nicht, und dazu sind auch keine Stellungnahmen eingefordert worden. Was wir hier diskutieren, ist der Berichtsplan zu diesem Auftrag des Institutes. Es sind nicht die formalen Abläufe des Institutes. Das machen wir an anderer Stelle. Das besprechen wir selbstverständlich auch mit unseren Aufsichtsgremien, unseren Beratern. Aber das ist hier nicht der Ort, um dies festzulegen. Das kann man natürlich auch nicht für einen Berichtsplan singular festlegen, sondern das muss man grundsätzlich festlegen. Das haben wir auch bereits getan. Und daran werden wir uns halten. – Herr Riederer.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich möchte widersprechen: Das wurde schon vorgebracht, und zwar in Punkt 2.1 unserer Stellungnahme, wo es um die gesetzlichen Vorgaben zu Verfahrenstransparenz und Beteiligung geht. Also: Vorgebracht wurde es sehr wohl. Ich kann natürlich damit leben, wenn Sie sagen: Ich will es hier nicht diskutieren. Aber es ist vorgebracht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Was haben Sie vorgebracht?

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Eine Reihe von Punkten, warum wir glauben, dass das Verfahren nicht WSG-konform ist, was ich als durchaus relevant für die

wissenschaftlichen Inhalte ansehe, vor allem, wer beteiligt ist. Insofern stimme ich Ihrer Auffassung nicht zu. Es ist vorgebracht, vier oder fünf Punkte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir werden bei unserer Prüfung natürlich auch all das, was Sie schriftlich vorgebracht haben, einbeziehen. Das ist selbstverständlich.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay. Gut.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir sehen nur aufgrund der von allen Seiten vorgebrachten Stellungnahmen dort keinen Diskussionsbedarf. Wenn es dazu etwas wissenschaftlich Neues gibt, können Sie das natürlich vorbringen.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Nein. Okay. Ich wollte einfach klarstellen: Es ist vorgebracht. Wenn Herr Sawicki sagt: „Es ist nicht vorgebracht“, so ist das nicht richtig.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich meinte den Ablauf.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Es geht uns auch um Abläufe.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir können dieses Verfahren jetzt nur projektbezogen diskutieren. Wer grundsätzlich beteiligt wird und wer nicht beteiligt wird, ob wir dies gesetzeskonform durchführen oder nicht, das kann nicht Gegenstand dieser Erörterung sein.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Gut, das ist Ihre Verantwortung, das so zu definieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, sicher.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Nur: Wir haben es vorgebracht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, sicher. Das, was Sie schriftlich vorgebracht haben, und auch das, was Sie hier mündlich noch vorbringen werden oder vorgebracht haben, geht nicht verloren. Das wird alles protokolliert. Auch die schriftlichen Stellungnahmen werden publiziert und dem Auftraggeber zugeleitet. Das heißt, alles, was Sie an Kritik vorbringen - in welcher Form auch immer -, wird denjenigen bekannt gegeben, die das wissen müssen. Die Angst, dass irgendetwas untergeht, ist also unbegründet. – Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Herr Kaiser, habe ich das richtig verstanden? Sie haben gesagt, Sie prüfen das jetzt, und dann werden Sie die von uns unter 2.1 usw. vorgebrachten Punkte in Ihrer Prüfung einzeln besprechen. Oder wie verstehe ich das jetzt?

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das, was Sie jetzt interpretiert haben, habe ich so nicht gesagt. Ich habe gesagt: Wir werden natürlich alle schriftlich vorgebrachten Punkte, die sich nicht auf projektspezifische wissenschaftliche Punkte, aber eben gegebenenfalls auf Gesetzeskonformität beziehen, bei unserer Prüfung berücksichtigen.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Alle Punkte. Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sicher. – Herr Wahler.

**Dr. Steffen Wahler (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Nur eine Frage noch dazu. Wir hatten ja diesen Workshop mit dem BMG am 18. Juni, wo quasi alle Seiten gesagt haben, wir hätten gerne eine Art Scoping-Verfahren statt Anhörungen. Wo wird das Ihrer Ansicht nach entschieden und wo ist vorzubringen, dass dies kein Scoping-Verfahren ist, sondern eine Anhörung alten Stils? Wie und wann könnte eine adäquate Beteiligung aller Beteiligten im Rahmen eines Scopings stattfinden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ein breites Scoping-Verfahren, wie Sie das verstehen, dass also vor der Durchführung eines Berichtsplanentwurfs eine Diskussion darüber stattfindet, was in diesem Auftrag eigentlich sinnvoll wäre, gibt es nicht. Das werden wir hier so nicht umsetzen. Das wird mit unserem Auftraggeber diskutiert. Der Auftraggeber muss ja beschreiben, welchen Auftrag er uns gibt; das ist nicht unsere Hoheit. Wir machen dann daraus einen Vorschlag, wie wir gedenken, diesen Auftrag abzuarbeiten - und das ist der Entwurf des Berichtsplans. Das wird diskutiert. Davor findet keine Diskussion statt, weil es davor mit uns auch nichts zu diskutieren gibt. Wir können diskutieren, wie wir einen bestimmten Auftrag abarbeiten. Das tun wir, schriftlich und mündlich. Das ist die erste Stufe. Dann können wir diskutieren, welche Ergebnisse sich daraus ergeben.

Falls Sie die Aufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses diskutieren wollen – das ist ja im Grunde Scoping –: Wir können das hier zu diesem Zeitpunkt nicht tun. Wie sollten wir denn damit umgehen, wenn wir jetzt hier beschließen würden „Der Auftrag muss anders aussehen“? Herr Wahler, das geht doch gar nicht.

**Dr. Steffen Wahler (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Kurze Nachfrage: Das heißt, die Ergebnisse des 18. Juni, die Kompromisse, die dort formuliert wurden, sehen Sie als nicht relevant an? Oder wie schätzen Sie die Relevanz davon ein?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es gab am 18. Juni keinen Kompromiss bezüglich eines Scoping-Workshops im IQWiG. Das ist nach meiner Erinnerung weder schriftlich noch mündlich so formuliert worden. Das, was Sie unter einem Scoping-Workshop verstehen, das haben wir nicht vereinbart.

**Dr. Steffen Wahler (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ich werde Ihnen einmal unser Positionspapier dazu zuschicken, um das greifbarer zu machen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Was Sie als Positionspapier formuliert haben, ist nicht das, was am 18. Juni im Ministerium vereinbart wurde. Das sind verschiedene Dinge. Sie können nicht immer davon ausgehen, dass das Ministerium alles umsetzt, was Sie einreichen.

**Dr. Steffen Wahler (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Das habe ich auch nicht gesagt. Ich habe nur gesagt, was wir darunter verstehen. Das würde ich Ihnen gerne zuschicken.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut. Ich habe dargestellt, was wir jetzt machen. Das ist ja auch etwas, was wir schon im letzten Jahr nicht zuletzt auf Anregung der Hersteller aufgenommen haben: dass wir bei den Stellungnahmen zwei Schritte gehen. Zunächst wird der vorläufige Berichtsplan zur Stellungnahme gegeben, mündlich und schriftlich, und anschließend der Vorbericht, mündlich und schriftlich. Alles andere macht aus meiner Sicht keinen Sinn.

Dann haben wir die Formalia hinter uns gebracht und kommen zu:

## **1 Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich bitte Thomas Kaiser, einleitend auszuführen, was wir hierbei als diskussionswürdig ansehen.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dieser Punkt ist in einzelnen Stellungnahmen vorgebracht worden. Dabei geht es um Folgendes: Es ist gesagt worden, dass Meta-Analysen basierend auf individuellen Patientendaten gegebenenfalls eine zusätzliche relevante und auch valide Quelle darstellen können. Die Frage ist, warum diese nicht regelhaft einbezogen werden. Hierzu hätte ich insbesondere gerne von Herrn Lehmacher, der dazu dezidiert Stellung genommen hat, zu zwei Punkten Auskunft. Der erste Punkt: In welchen Situationen, denken Sie, sind solche Analysen unverzichtbar? Der zweite Punkt: Welchen Qualitätskriterien müssen solche Analysen genügen?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Zunächst einmal freue ich mich sehr, dass die Statistik gerade ganz nach vorne gezogen wird. Das ist auch gut so.

(Heiterkeit)

Zur Sache! Es steht im Berichtsplan ein ganz lapidarer Satz:

„Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.“

Das liest sich zunächst natürlich toll. Ich hätte das beinahe auch so unterschrieben, weil das ganz klar die Basis einer jeden Bewertung ist, die Sie machen müssen. Aber Sie würden damit

eine wichtige Informationsquelle von vornherein ausschließen. Wir reden hier ja nicht über irgendwelche Oldtimer: dass Sie aus alten Publikationen irgendwelche Aggregatdaten wie relative Häufigkeiten oder Mittelwert und Standardabweichung nehmen und die dann selbst in eine eigene Meta-Analyse einrechnen können; das ist der klassische Weg, den wir alle so gehen. Hier geht es vielmehr um ein Präparat, das, soweit ich weiß, in den letzten zehn, 15 Jahren weltweit nur von zwei Firmen entwickelt worden ist. Das heißt, man kann davon ausgehen, dass es Datenbanken mit Informationen fast aller Studien im Original, also mit Individualdaten, gibt. Das ist eine Möglichkeit für bessere Meta-Analysen für Subgruppen, für Nebenfragestellungen. Das haben Sie nicht. Sie kriegen das, was in den Publikationen steht. Sie kennen diese aalglatten Dinger mit sechs, sieben Seiten im „New England Journal“: Da haben Sie immer nur eine kleine Teilmenge aller Informationen, insbesondere zu Nebenzielvariablen oder Nebenarmen. Das haben Sie nicht, das können Sie auch nicht kriegen.

Deswegen denke ich, dass entweder die Firmen Ihnen, wie es bei der FDA üblich ist, die ganzen Daten geben und Sie dann, wenn Sie den anderen nicht trauen, selber die Analysen machen oder dass Sie davon ausgehen, dass die Firmen für Fragestellungen, die in der nächsten Zeit hochkommen oder auch schon aufgekommen sind, selber entsprechende Meta-Analysen mit Individualdaten machen können. Der Grund, warum die Qualität besser ist, ist einfach: Sie kriegen nur diese aalglatten Summaries aus den Hochglanzpublikationen im „New England Journal“, in „Circulation“ und wo sie überall erschienen sind und können sich daraus nur grobe Kenndaten ableiten. Aber alles, was in Richtung Effektivitätsmodifikation, Subgruppenanalysen, Nebenzielvariablen geht - über die vielleicht einmal berichtet wird; in anderen wird darüber wieder nicht berichtet -, können Sie quasi nur durch Reanalysen der Originaldatensätze machen. - Das war mein Petition.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dazu hätte ich eine Nachfrage. Sie haben übergeordnet ein paar Situationen geschildert. Sie haben gesagt, dass es möglicherweise bestimmte Fragestellungen gibt. Wenn man alle aggregierten Daten vorliegen hat -, und zwar nicht nur diejenigen der Publikationen über sechs Seiten, die Sie gerade beschrieben haben, sondern im Grunde genommen den vollständigen Studienbericht mit allen dort aggregierten Ergebnissen -, welche Situation gibt es trotzdem noch, zu sagen: „Hier sind zwingend Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten erforderlich“? – Das war der erste Punkt.

Als zweiten Punkt wollte ich noch einmal in Erinnerung rufen: Was sind die Qualitätskriterien, die Sie an solche Meta-Analysen anlegen würden?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Zu dem ersten Punkt kann ich jetzt pauschal nichts sagen. Sie haben selber eine ganze Latte an Subgruppenanalysen genannt. Ich kann mir nicht vorstellen, dass Sie zu all den von Ihnen genannten Subgruppenanalysen und Nebenzielvariablen überhaupt alle geschichteten Informationen aus den Publikationen herausholen können.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Kaiser.



**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Darf ich da ganz kurz nachfragen? Aber wenn wir diese Informationen hätten, denken Sie, dass es dann noch irgendeinen Mehrwert hätte?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Ja.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wenn ja, welchen?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Dass Sie Subgruppenanalysen mit dem kompletten Datensatz machen können und nicht einfach sagen: Dazu war in der Publikation nichts da. - Und was nicht da ist, gibt es bei Ihnen nicht.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das ist ein kritischer Punkt. Meine Frage war: Wenn wir diese Analysen vorliegen haben, nicht, wenn wir diese Analysen nicht vorliegen haben! Wir haben diese Analysen vorliegen. Jetzt die Frage: Gibt es durch eine andere Art der Auswertung zusätzlichen Erkenntnisgewinn?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Ja, klar. Sie können die ja selber nicht machen, weil Ihnen für bestimmte Subgruppen, für bestimmte Nebenzielvariablen die Rohdaten, die Sie für eine normale Meta-Analyse haben, gar nicht zur Verfügung stehen. Also müssen die aus den Originaldatensätzen herausgefiltert werden.

Es gäbe vielleicht einen Kompromiss! Wenn Sie sagen, die und die Subgruppen oder die und die Nebenzielvariablen wollten Sie haben, die nicht über alle existierenden Studien bekannt sind, dann könnten die Firmen Ihnen die möglicherweise ad hoc nachliefern. Aber Sie selber haben ja, soweit ich weiß, keinen Zugriff auf die Datenpools der ein Dutzend relevanten Key-Studien.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Okay.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Das ist mein Punkt.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Damit wäre meine erste Frage beantwortet. Die zweite Frage ist die nach den Qualitätskriterien für solche Analysen.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Das ist relativ einfach. Wenn man den Totaldatensatz hat, dann kann man nicht nur eine Meta-Regression rechnen, sondern mit den Individualdaten können die einzelnen Studien wie eine Art Multicenter-Auswertung gemacht und statistisch vernünftig berechnet werden. Sie können ansonsten die üblichen Kriterien einer Meta-Analyse hineingeben und sagen: Bei der und der Studie trauen Sie der Qualität nicht, weil – ich sage es jetzt etwas flapsig – gar nicht richtig verblindet war oder so. Dann können Sie die herauslassen oder weniger gewichten. Aber Sie können auf die Individualdaten zugreifen und sich alles, was man bei einer ordentlichen Meta-Analyse macht, natürlich noch viel besser machen.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dazu eine Nachfrage. Ich bin wahrscheinlich nicht richtig verstanden worden. Es geht mir um Qualitätskriterien zur Absicherung eines unverzerrten Ergebnisses aus solchen Analysen, wenn uns die Originaldaten nicht vorliegen. Da gibt es beispielsweise ein Positionspapier auch der EMEA zur Durchführung von Meta-Analysen, wo bestimmte Qualitätskriterien beschrieben sind, beispielsweise die Vorabplanung, wie wir das auch für unser Projekt machen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Lehmacher.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Das sind natürlich dieselben Standards – das ist von der Sprache her eindeutig – wie bei üblichen Meta-Analysen. Es muss natürlich vorher ein Berichtsplan vorliegen. Warum der Bias erst gar nicht hineinkommen kann: Ich unterstelle natürlich, dass solche Meta-Analysen, die die Firmen selber machen, auf dem gesamten Pool aller zur Verfügung stehenden Rohdaten beruhen. Dadurch ist für mich die Bias-Freiheit da: weil der Zugriff auf die Gesamtheit der Studiendaten gegeben sein muss. Sonst macht das natürlich keinen großen Sinn.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dazu eine kurze Nachfrage: Das heißt aber, es muss abgesichert sein, dass dem auch so ist?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Ja, das müssen die Ihnen offen legen. Bei der FDA ist es üblich – ich weiß jetzt nicht, wie aufwendig die das machen können –, dass man sozusagen mit allen Disketten hinfliegt und sagt: Wir zeigen Ihnen, wie wir es gemacht haben. - Das muss natürlich dokumentiert sein. Sie müssen natürlich eine Art eidesstattliche Versicherung kriegen, dass nicht vielleicht drei Studien, die nie publiziert worden sind, nicht da drin sind. - Das wären Standards, die in dem Fall zu erwarten sind.

Ich meine wirklich Meta-Analysen mit allen den Firmen zur Verfügung stehenden Rohdaten. Das war mein Punkt: Die müssen Sie sich entweder beschaffen - das wäre natürlich wie bei der FDA das Nonplusultra: dass man die Ihnen gibt und Sie setzen Ihre Leute, wenn Sie jetzt zehn Statistiker mehr hätten, daran und machen es; so wird es in den USA gemacht -, oder Sie müssen das treuhänderisch von irgendjemandem geliefert kriegen, im Zweifel von den Firmen. Die müssen dann unterschreiben, dass sie nichts weggetan haben. Oder es macht irgendein neutrales Institut. Das ist eine technische Frage, wie man da Vertrauen und Transparenz herstellt. Aber die Standards sind mindestens genauso scharf wie bei den üblichen von Ihnen gemachten Meta-Analysen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Danke schön. – Herr Wegscheider, bitte schön.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Das, was wir in den letzten Jahren an Fällen gelernt haben, wo wir individuelle Meta-Analysen machen konnten – das ist ja erst am Anfang; ganz häufig sind wir auf die aggregierten Daten angewiesen –, ist, dass man in dem Bild, das man von den

aggregierten Daten bekommt, nicht unbedingt dasselbe sieht wie bei den individuellen Meta-Analysen, weil eine ganz bestimmte Form von Zusammenhang nicht mehr sichtbar ist. Das sind Zusammenhänge, die sich ausschließlich auf individueller Patientenebene manifestieren, die aggregiert nicht mehr richtig gesehen werden können, weil auf der aggregierten Ebene Studiendaten, Studienunterschiede dazukommen, die möglicherweise ganz andere Ursachen haben, zum Beispiel die Definition von Einschlusskriterien. Die führen dazu, dass man auf der Meta-Ebene die Zusammenhänge, die man auf individueller Ebene sieht, nicht wiedererkennt, die stark verändert sind.

Die klassische Meta-Analyse kann man als Teilmenge einer individuellen Meta-Analyse ansehen. Wir machen das heutzutage mit modernen Methoden, mit Mehr-Ebenen-Modellen, wo eine Ebene die Studie ist und eine Ebene die individuellen Patientendaten. Die Studieneffekte – das wird nicht häufig gemacht – kann man auch innerhalb der individuellen Meta-Analyse abbilden. Man kann gucken, ob die identisch sind oder ob die sich von denen auf der Patientenebene unterscheiden. Meine Erfahrung mit eigenen Analysen ist, dass das gar nicht so selten ist: dass es auf der individuellen Ebene Effekte gibt, die man auf der Studienebene nicht mehr erkennen kann. Diese Effekte, die man in der einzelnen Studie eigentlich meint, wenn man Subgruppenanalysen macht, sind eine ganz wertvolle Zusatzinformation.

Zur Datenqualität: Die Anforderungen an die Datenqualität sind nicht grundsätzlich anders als bei jeder einzelnen randomisierten Studie. Das Erfreuliche an randomisierten Studien ist ja, dass man heutzutage normalerweise davon ausgehen kann, dass die ein ordentliches Qualitätsniveau haben. Wenn das für die einzelnen Studien erfolgt ist, dann wird das für die individuelle Meta-Analyse auch dann der Fall sein, wenn die einzelnen Variablen nicht völlig verschieden definiert worden sind. Das muss geprüft werden. Wenn der eine unter einer Herzinsuffizienz etwas anderes versteht als ein anderer, dann bekommt man allerdings Probleme und muss eventuell nacharbeiten. Das kann auch aufwendig sein.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dazu zwei Nachfragen! Die erste Nachfrage: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, halten Sie es unter anderem für sinnvoll, zu prüfen, ob sich in Meta-Analysen basierend auf individuellen Patientendaten die Ergebnisse anders darstellen als in Meta-Analysen auf Basis von aggregierten Daten, um möglicherweise eine Erklärung zu bekommen.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ja.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Der zweite Punkt! Sie berichten, dass es möglicherweise ein Problem gibt, wenn Endpunkte unterschiedlich definiert sind. Ich denke auch noch an einen anderen Punkt: Wenn zum Beispiel Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus verschiedenen Bodysystems zusammengeführt werden, um für einen bestimmten Endpunkt zu

aggregieren, beispielsweise Infektionen aus verschiedenen Bodysystems, müsste man ja genau über die Studien Bescheid wissen. Das heißt, man müsste die Einzelstudien kennen, und man müsste auch genau wissen, wie letztendlich die Zusammenführung der Ergebnisse der Einzelstudie zu dem dann auszuwertenden Endpunkt gekommen ist, also zum Beispiel, welche Terms man genommen hat, um in dieser Studie Infektionen zu definieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wegscheider.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ja. Bloß, ich bitte, dabei eines zu berücksichtigen: Wenn Sie Meta-Analysen mit aggregierten Daten haben, haben Sie diese Probleme im Grunde auch alle - Sie sehen es nur nicht.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Aber es gelten nichtsdestotrotz gleiche Qualitätsanforderungen, Qualitätskriterien.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ja.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Lehmacher.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Sie kennen ja dieses klassische Buch von den Briten über Systematic Reviews. Schon in der ersten Auflage vor zehn Jahren stand ein Oldtimer, über den man sich nachher so gewundert hat: warum die Cholesterinsenker-Studien so schlecht zusammenpassten. Da kann man natürlich auf der Globalebene gucken: Das Alter war verschieden, die Dauer der Behandlung war unterschiedlich usw. Wenn Sie das aber individuell haben, können Sie den Cholesterinwert oder das Alter oder die Hypertonie individuell mitgehen lassen, können Inkompatibilitäten der Studie im Sinne einer Kovarianzanalyse im Zweifel wunderbar auflösen. Das ist das, was der Kollege gerade meinte. Sie können eigentlich nur mehr sehen. Wenn Sie nicht mehr sehen, machen Sie es wieder platt und kommen auf Ihre klassische Meta-Analyse mit Aggregatdaten zurück. Das nimmt Ihnen keiner.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut. - Herr Frick, bitte.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Wenn das Thema abgeschlossen ist, dazu eine Nachfrage und einen Kommentar! Der Kommentar: Es ist ein übliches Vorgehen in der evidenzbasierten Medizin. Da stehen in allen Evidenzleveln, auf der Evidenzeinteilung Meta-Analysen und systematische Reviews auf zumindest einer Ebene mit randomisierten Studien, sodass dieser diskutierte Mehrnutzen dort auch systematisch eingegangen ist. – Das nur als Kommentar, was zu dieser Forderung geführt hat und zu der nach meiner Meinung Good Practice in der EbM.

Als Nachfrage, weil Sie das Positionspapier der EMEA zu Anforderungen an Meta-Analysen erwähnen: Da ist ja ein ganz wesentlicher Punkt, wie Sie auch sagten, Herr Kaiser, die

Prädefinition. Aber in Ihrem Berichtsplan lese ich zu Meta-Analysen unter 6.1 – das ist der gesamte Text –:

„Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.“

Jetzt ist meine Frage, ob das in dem Sinne ausreichend sein kann?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Skipka.

**Dr. Guido Skipka (IQWiG):** Wir stehen natürlich nicht in der Situation wie jemand, der eine Studie plant, der alles in der Hand hat und von vornherein weiß, wenn er es denn misst, was er sehen kann.

Wir haben das Problem, dass wir zur Zeit der Planung, zur Zeit des Berichtsplans nicht wissen, was wir an Informationen bekommen.

(Zuruf: Das ist auch gut so! - Heiterkeit)

- Das ist gut so. Das macht es natürlich schwierig bis unmöglich, im Vorhinein genau festzulegen, wie wir mit der Situation umgehen. Wir können im Prinzip unendlich viele Situationen vorfinden. Aber vielleicht haben Sie ja einen Rat, was man vorher festlegen könnte, was wir bis jetzt nicht getan haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Lehmacher.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Das ist auch ganz gut so, Herr Kollege, was Sie gerade gesagt haben: dass Sie das alles im Vorhinein nicht wissen.

(Heiterkeit)

Sine ira et studio. Das ist ja eines der ganz großen Probleme. Ich meine jetzt nicht den Fall, über den wir heute reden. Das ist ein ganz großes Problem des IQWiG: Sie sind auf Gedeih und Verderb darauf angewiesen, dass Sie zulassungsrelevante Studien, die man vor zehn Jahren für die FDA oder für wen auch immer aufgelegt hat, sozusagen post hoc bewerten müssen, um in unserem deutschen System eine Lösung zu finden. Das ist, denke ich, hier unser aller Dilemma.

Insofern ist es auch ganz gut, dass Sie nicht alles wissen. Ich denke, wir Mathematiker oder Statistiker sind die Einzigen, die so etwas überhaupt vernünftig machen können. Es gibt doch nur ein Dutzend Studien, wo dieses Medikament überhaupt eingesetzt werden kann. Nennen Sie mir einmal einen guten Internisten - Herr Sawicki ist ja ein großer, ausgewiesener Experte in der Inneren Medizin -, der die nicht alle auswendig kennt und der objektiv einen

Berichtsplan schreiben kann. Deswegen finde ich es ganz gut, dass Sie das nicht alles wissen.  
- Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt: Natürlich können Sie nicht alles wissen. Ich selber bin bei Post-hoc-Analysen Pragmatiker wie die Kollegen hier auch. Dass Sie alle Eventualitäten aufschreiben können, erwarten wir gar nicht. Wer weiß, was noch alles an interessanten Sachen kommt. Aber ich möchte nicht, dass Sie a priori ganz bestimmte Ansatzpunkte kategorisch ablehnen. - Das war mein einziges Petitum.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung, darf ich nachfragen: Welche Ansatzpunkte sind denn aus Ihrer Sicht abgelehnt, die nicht abgelehnt werden dürften?

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Wie Sie mit den eben genannten Meta-Analysen umgehen! Wenn Sie sagen, Sie nehmen nur RCTs als Basis hinein, dann könnte man interpretieren – vielleicht interpretieren Sie es ja anders –, dass Sie sich nur aus den Originalpublikationen die aggregierten Daten nehmen und damit in eine hausgemachte Meta-Analyse gehen. Aber: Wenn man Ihnen Rohdaten zur Verfügung stellt oder entsprechende andere Meta-Analysen, die mit Individualdaten gerechnet worden sind, und Sie die akzeptieren, dann sind wir happy. Nur, wenn man es naiv liest, könnte man meinen, als würde das kategorisch ausgeschlossen. Wenn wir uns einig sind, dass Sie das erst einmal nicht ausschließen, dann bin ich happy.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es ist ja so ...

(Dr. Steffen Wahler [Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.]: Sawicki, IQWiG! - Gegenruf Prof. Dr. Walter Lehmacher: Das kennt der Protokollant schon! – Heiterkeit)

– Das ist kein Problem, glaube ich. – Das war Herr Wahler, Zwischenruf!

(Heiterkeit)

Es ist so, dass wir mit manchen Herstellern bisher Probleme hatten, überhaupt die Berichte über die Studien zu bekommen, von Individualpatientendaten ganz zu schweigen. Ob wir auf diese Ebene zurückgehen, können wir noch einmal überlegen. Ich glaube nicht - das müssen wir noch einmal besprechen -, dass wir valide Ergebnisse, valide Evidenz ausschließen wollen. Das wäre gegen die Grundsätze des Instituts. – Herr Frick, bitte.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Eine kurze Ergänzung zu Herrn Skipka: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, war es eher – sagten Sie – ein Nachteil, dass Sie die Ergebnisse nicht kennen. Im Sinne eines erkenntnistheoretischen Zirkelschlusses ist es - wie es eben dargelegt wurde - sehr gut, dass Sie sie nicht kennen. Das heißt eigentlich, man sollte jetzt die Festlegung machen, welche Fragen man an eine Meta-Analyse, überhaupt an die Daten stellt, und sie nicht, weil man nicht weiß, was herauskommt, auf einen Zeitpunkt

verschieben, wenn man es denn weiß. Das ist ein erkenntnistheoretisches Dilemma, in dem Sie sich da befinden. Deshalb müssen Sie stärker prädefinieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dazu direkt Herr Skipka.

**Dr. Guido Skipka (IQWiG):** Ich meinte „Nachteil“ nicht in dem Sinne, dass wir das gerne vorher wüssten, sondern einfach, dass das unsere Situation ist, die unterschiedlich ist von jemandem, der eine klinische Studie plant.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Nein, zu dem nicht. Der weiß auch nicht, was herauskommt.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Aber Sie kennen die Endpunktdefinition. Und darum geht es. Die kennen wir nicht.

**Dr. Guido Skipka (IQWiG):** Sie kennen nicht das Ergebnis, aber Sie wissen, was Sie an Ergebnissen erwarten können - nicht von der Quantität, aber Sie können die Endpunkte vorher definieren. Das können wir nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie haben zum Beispiel bei jeder guten Studie vorher eine Poweranalyse. Das heißt, Sie müssen die Endpunkte vorher kennen. Sie müssen sogar abschätzen können, wie groß die Änderung des Endpunktes sein kann. Das ist in unserem Fall nicht möglich. – Herr Wegscheider.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ich bin auch über diesen Punkt gestolpert. Ich habe das damit verglichen, was normalerweise im Rahmen der Zulassungsverfahren auf deutscher oder europäischer Ebene an der Stelle gemacht wird. Da ist es auch so, dass die Verfahren teilweise länger dauern und neue Datenquellen unterschiedlichster Qualität erschlossen werden, während diese Verfahren laufen - randomisierte Studien, aber auch nicht randomisierte Studien. Die werden natürlich, solange man richtig wegweisende Studien hat, erst einmal in das zweite Glied verbannt. Die werden zwar zur Kenntnis genommen, gehen in die Entscheidungsfindung aber erst einmal nicht groß ein.

Aber zum Schluss bleibt eine noch zu klärende Grauzone, wenn man grundsätzlich über eine Zulassung entschieden hat oder nicht: Das ist die genaue Definition, die genaue Fassung der Arzneimittelhinweise. Wenn man an dieser Stelle an die Randbereiche der Indikationsstellung kommt, dann nimmt doch plötzlich das Bedürfnis noch einmal enorm zu, dass man das, was immer als „supportive Information“ bezeichnet wird, auch aus anderen Quellen bekommt als aus diesen großen Mainstream-Studien, die in den Einschlusskriterien häufig sehr fokussiert auf das Studienziel hin definiert sind. Da muss man ein bisschen weitergucken.

Die berühmte Geschichte, wo es immer große Probleme gibt, ist: Die Studie ist hauptsächlich für First Line gemacht worden und man hat an einigen Stellen Zweifel, ob First Line bei allen Teilindikationen gerechtfertigt ist, aber man sagt: Second Line würde man es eigentlich schon

gerne haben. Ein Beispiel: Wenn jemand Aspirin nicht verträgt, würde man vielleicht gerne Clopidogrel haben, obwohl man nicht möchte, dass es jeder als Erstes kriegt. Was macht man dann? Es gibt keine Second-Line-Studie. An dieser Stelle wird eigentlich alles, was man an Informationen bekommen kann, mit hinzugenommen.

Das hier liest sich für mich so, als würden Sie das von vornherein ausschließen wollen, als würden Sie die gleich erst einmal irgendwo wegschließen wollen. Das, denke ich, ist nicht adäquat. Wir wissen alle, wie wir hier sitzen, nicht, was noch alles publiziert wird, bis dieses Verfahren zu Ende ist. Man möchte gerne alles mit eingehen lassen. Man möchte sich die Freiheit lassen, da hinzugucken, auch wenn man nachher eventuell zu dem Schluss kommt: Das ist doch so fragwürdig, dass wir das nicht eingehen lassen. – Das ist eine Wertungsfrage. Man darf das aber nicht von vornherein sagen. Es macht die Arbeit leichter. Aber ich kann mir gut Situationen vorstellen, wo jeder von uns am Tisch sagen würde: Das ist eigentlich etwas, das wir gerne ernst nehmen würden. – Und das sollte möglich sein.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Lehmacher.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Ich will eines noch einmal grundsätzlich klarmachen - mir ist das eigentlich erst in den letzten Monaten klar geworden -: Ich denke, jeder von uns, der ein Medikament herstellen und einen Claim abstecken will, wüsste, wie er mit der FDA oder mit dem BfArM umgeht. Er sucht sich ein paar gute Kliniker und ein paar gute Statistiker, macht einen Prüfplan und weiß dann, wie die Studie sein muss. Wenn dann etwas Positives herauskommt, kriegen die Leute die Zulassung.

Genauso könnte man es sich eines Tages vorstellen, wenn wir jetzt noch prospektiv denken würden, dass das IQWiG weitergeht als bis zur Zulassung: Sie wollen den Zusatznutzen. Das ist ein Punkt, den ich persönlich – muss ich ganz ehrlich sagen – erst in den letzten Monaten richtig kapiert habe. Denn da hinkt dann der Vergleich mit der Zulassung.

Natürlich könnte man, wenn es ein neues Medikament wäre, den Firmen aufdrücken, einmal eine Studie zu machen, wo genau der Zusatznutzen in unserem deutschen System gezeigt wird. Alle wüssten, wie wir diese Studie planen müssten. Das Dilemma, das wir haben, ist, wie ich eben schon einmal gesagt habe: Wir sitzen hier und müssen Studien, die in aller Regel gar nicht für den Zusatznutzen gemacht waren, sondern in aller Regel zulassungsrelevante Studien waren, notgedrungen retrospektiv oder post hoc nach bestem Wissen und Gewissen auswerten. Da muss man, glaube ich, schon etwas andere Ansatzpunkte nehmen, als beispielsweise das BfArM oder die FDA es tun würden. Wir müssen immer wieder im Kopf haben: Wir sind hier in einer anderen Situation. Wir machen hier nicht den Prüfplan für eine neue Studie, sondern wir müssen aus dem „Schrott“, der da ist, das Beste für Ihre Fragestellung machen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wenn ich mich auf die Diskussionsebene, die sehr interessant ist, einschalten darf und aus meiner Moderatorenrolle einmal kurz



herausdarf: Herr Lehmacher, sehr richtig. Selbstverständlich ist es so, dass wir bei eingeführten Präparaten, die in der Praxis schon eine Alternative haben, nicht so sehr auf placebokontrollierte Studien rekurren. Nur: Diese Forderung ist ja nicht von IQWiG, und sie ist nicht drei Jahre alt - von unserem ersten Methodenplan -, sondern schon sehr viel älter. Das heißt, die Hersteller der Präparate, die momentan noch unter Patentschutz stehen, wissen längst, dass es für den Arzt zum Beispiel im Bereich von Asthma, im Bereich von Diabetes oder im Bereich von Bluthochdruck nicht darauf ankommt, wie ein Präparat, für das es sehr viele Alternativen gibt, im Vergleich zum Placebo wirkt. Sondern interessant für den Arzt und vor allen Dingen für den Patienten und damit indirekt auch für uns ist: Ist es besser oder zumindest gleich gut wie das, was wir bisher gemacht haben? Das ist doch entscheidend. Aber dieser Gedanke ist nicht neu. Von diesem Gedanken wird kein Hersteller überrascht sein. Das machen die Hersteller ja auch. Diese Studien gab es in den letzten 20 Jahren dann, wenn sie sich versprochen haben, dass ihre Präparate besser sind als das, was sie bis dahin hatten.

So, jetzt gehe ich zurück in meine eigentliche Rolle. – Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das Einschlusskriterium E4 „Randomisierte kontrollierte klinische Studien“ in Ihrem Berichtsplan – und über den reden wir heute – und Punkt 6.1, den Herr Frick eben zitiert hat – das ist eben noch nicht beantwortet worden –, bedeuten nach meinem Verständnis, dass Sie, selbst wenn es in dieser Bewertung eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten gäbe, die ausschließen würden. Oder? Das verstehe ich nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir werden die Stellungnahmen und die Diskussion heute natürlich zum Anlass nehmen, um uns über die Schilderung der Ein- / Ausschlusskriterien Gedanken zu machen. Das ist klar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ganz grundsätzlich ist es die Methode des Institutes, keine zuverlässige Evidenz auszuschließen. Wir wollen nicht Dinge ausblenden, die uns zuverlässig Antworten auf Fragen geben können. Das wollen wir nicht.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das ist eine gute Botschaft. Also: Wenn ein Einschlusskriterium nicht erfüllt ist, würde es von Ihrer Bewertung nicht ausgeschlossen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Moment!

(Heiterkeit)

Also: Wir werden uns überlegen, wie wir diesen Aspekt, der hier unter Tagesordnungspunkt 1 ausführlich diskutiert wurde, zusätzlich zu den schriftlichen Stellungnahmen, so aufnehmen, dass wir zuverlässige Informationen, die uns Antworten auf die Fragen, die wir gestellt bekommen haben, liefern könnten, nicht ausblenden.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Danke.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Bitte schön, Herr Neubauer.

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Wir haben bei den RCT-Daten ja eine Individualanalyse, RCT-Daten aus anderen Quellen, Registern etc., wo wir mehr in Richtung Versorgungsrealität kommen. Wie kann man die einbinden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist eine Frage nach den Registerdaten.  
- Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Wir haben das deswegen nicht auf die Agenda gesetzt, weil für uns aus den Stellungnahmen dafür kein neuer Diskussionsbedarf besteht. Der Punkt ist ja mehrfach besprochen worden. Es werden dort diverse Argumente genannt. Wir werden uns das in den Stellungnahmen anschauen und so wie in allen anderen Diskussionen über die Berichte und Berichtspläne eine entsprechende Entscheidung für den Bericht treffen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Grundsätzlich haben wir schon mehrfach in verschiedenen Anhörungen bzw. Erörterungen diskutiert, dass es sicher sinnvoll ist, sich so etwas anzuschauen – aber danach. Die Voraussetzung ist ja, dass eine Wirkung bzw. ein Nutzen in tatsächlich randomisierten Studien belegt ist. Unter optimalen Bedingungen! Wenn das so ist, dann könnte man in der zweiten Stufe oder in der dritten Stufe schauen: Ist das so auch unter Versorgungsrealität?

Beispiel: Wenn Clopidogrel oder ein anderes Präparat in randomisierten kontrollierten Studien unter optimalen Bedingungen eine bestimmte Nebenwirkung nicht hat oder einen bestimmten Nutzen hat, muss es ja nicht sein, dass dieser Nutzen ohne Weiteres auch unter Realbedingungen der täglichen Behandlung in Krankenhäusern und Praxen bestehen bleibt. Die optimalen Bedingungen spiegeln sich natürlich nicht wider in dem, wie der Arzt vor Ort arbeitet. Wir beantworten an den Gemeinsamen Bundesausschuss in unseren Berichten die Frage „Kann es eigentlich nutzen?“ aus entsprechenden Studien, die zum Großteil in optimalen künstlichen Umgebungen durchgeführt wurden. „Nutzt es tatsächlich unter realen deutschen Verhältnissen?“, diese Frage beantworten wir nicht. - Bitte schön, Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich möchte einfach nur zu Protokoll geben, dass es das Negativbeispiel geben kann, das Sie gerade zitiert haben, dass es aber auch das Positivbeispiel geben kann, dass in der Versorgungsrealität der Nutzen noch größer ist als in der klinischen Studie.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nicht, wenn es sich um die gleiche Indikation, um die gleiche Patientengruppe handelt. Natürlich kann es sein, dass eine Gruppe von Patienten in einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht wurde, die dann nicht der Gruppe entspricht, die unter Realbedingungen behandelt wurde. Aber dann sagen Sie mir bitte das Beispiel, wo in einer gut durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie ein Effekt bezüglich des Nutzens nicht nachgewiesen wurde, aber unter Realbedingungen zuverlässig da war.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich habe gesagt, dass er größer sein könnte, quantitativ größer sein könnte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber das liegt nur daran, dass da eine andere Patientengruppe behandelt wird; das ist klar. Das hat nichts mit dem Studiendesign zu tun, sondern damit, wen Sie behandeln. Wenn Sie zum Beispiel junge Frauen bezüglich des Bluthochdrucks behandeln, dann haben Sie einen geringeren Effekt auf die Senkung des Risikos für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse. Aber das ist nicht unabhängig vom Design. Das ist abhängig von der Zielpopulation. - Herr Frick.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Genau zu diesem Punkt noch eine Anmerkung: Sie hatten gesagt, dass die Studienbedingungen automatisch Optimalbedingungen seien. So wie ich die Ausführungen verstanden habe, sind das Optimalbedingungen in dem Sinne: Dort ist die höchste Wahrscheinlichkeit, dass überhaupt ein Effekt nachgewiesen wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das ist nicht notwendigerweise so.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nicht immer, aber häufig.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Jaja, aber es ist keine axiomatische Aussage.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Von daher kann man nicht automatisch eine Hierarchisierung ableiten, dass Effectiveness immer geringer sei als Efficacy, sodass es keinen Sinn macht, Effectiveness zu untersuchen - externe Validität -, wenn ich keine Efficacy-Daten habe. Das wäre nur sinnvoll, wenn ich axiomatisch sage: Ich habe die höchste Wahrscheinlichkeit und den größten Nutzen in der randomisierten Studie. – Das haben Sie schon deshalb häufig nicht oder in Fällen nicht – diese Aussage lässt sich in Einzelfällen übrigens auch falsifizieren; das haben wir im schriftlichen Verfahren auch getan –, weil Sie in den Studienpopulationen häufig auch eine Selektion besonders gesunder

Patienten haben, sodass kranke Patienten sogar einen höheren Nutzen von einer Medikation haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie verwechseln das. Ich habe mir die Belege, die beiden Studien, die Sie zitiert haben, angeschaut. Die belegen nicht das, was Sie sagen. Was Sie sagen, ist, dass Sie bei randomisierten kontrollierten Studien bestimmte Patienten ausschließen können, zum Beispiel sehr Kranke oder Multimorbide, und dann in der Realität tatsächlich einen größeren Effekt haben, weil Sie kränkere Menschen haben. Das ist das Ausmaß des Effektes. Aber es ist eine andere Patientengruppe. Hier geht es darum – und das ist das, was Sie verwechseln –, ob Sie durch die Änderung des Studiendesigns bei der gleichen Patientengruppe auf nicht randomisierter Ebene etwas sehen, was Sie auf randomisierter Ebene nicht sehen.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Es ging mir nur um das Ausmaß.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das Ausmaß hängt ja davon ab – unabhängig vom Studiendesign –, wen Sie behandeln. Noch einmal das Beispiel der Frauen mit Bluthochdruck: Da geht es nicht darum, ob Sie einen Effekt in einer randomisierten Art und Weise beschreiben, sondern darum, wen Sie behandeln. Sie haben bei jungen Frauen mit Bluthochdruck einen geringeren Effekt. Das hat aber nichts mit dem Studiendesign zu tun. - Herr Riederer und Herr Wegscheider.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich möchte ein Gegenbeispiel bringen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Bitte.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Es müssen nicht immer unbedingt nur die anderen Patienten sein. Das hat auch etwas mit Compliance zu tun. Wenn in Referenzgruppen eine unterschiedliche Compliance in klinischen Studien und im Versorgungsalltag ist, dann haben Sie natürlich auch ein anderes Ergebnis - nicht wegen anderer Patienten, sondern weil die eine bestimmte Therapie im Alltag nicht so machen, wie sie das in der Studie tun, weil sie es tun müssen und weil es kontrolliert wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Richtig.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das ist, denke ich, schon sehr viel vielschichtiger.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sehr richtig. Jetzt müssen wir nur gemeinsam überlegen, in welche Richtung die Verzerrung geht. Normalerweise haben Sie in randomisierten kontrollierten Studien compliancefördernde Maßnahmen. Sie schließen in Vorlaufphasen sogar Patienten, die non-compliant sind, nicht ein. Das heißt, Sie haben eine besonders ausgewählte Gruppe, die das Präparat einnimmt. Wenn Sie in die

Versorgungsrealität gehen, werden Sie also einen größeren Anteil an Patienten haben, die das Medikament nicht einnehmen. Daraus folgt letztendlich: Wenn ein Effekt da sein sollte, wird er verdünnt und nicht erhöht.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Widerspruch!

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung! Herr Wegscheider.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ich möchte auch widersprechen. Die versorgungsepidemiologischen Studien sind in mancher Hinsicht doch überraschend im Ergebnis, denn ein Compliance-Problem gibt es natürlich nicht nur bei dem Präparat, mit dem man sich gerade beschäftigt, sondern insbesondere auch bei der Kontrolle. Was uns in den lang laufenden Registerstudien manchmal sehr verblüfft, ist, dass sich die Compliance mit der Zeit verändert. Wenn Sie vor 20 Jahren eine Studie mit einem lipidsenkenden Medikament gegen ein Sportprogramm gemacht hätten, dann hätten Sie bei dem Sportprogramm eine extrem schlechte Compliance gehabt. Heute hätten Sie da eine wesentlich bessere Compliance. Trotzdem würde möglicherweise ein Medikament gegenüber dem Sport immer noch einen Vorteil haben, weil es halt mit weniger Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden ist. Das werden Sie in der kontrollierten Studie so nicht erkennen. Das heißt, es kann sowohl sein, dass die Kontrolle Einbußen, wie auch, dass das Ergebnis Einbußen hat. Da kann das Ergebnis in alle Richtungen ausgelegt werden. Das ist auch kaum vorherzusagen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Theoretisch ja. Praktisch und in der Regel ist es so, dass man unter randomisierten Studienbedingungen versucht, eine möglichst hohe Compliance in beiden Gruppen zu haben, eben damit man den Effekt sieht. – Herr Riederer.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Aber de facto ist in der Kontrollgruppe ja durchaus nicht unbekannt, dass das Medikament der Kontrollgruppe - das für mich der Standard ist, das ältere - durchaus Nachteile haben kann, die in der klinischen Studie keine Rolle spielen. Es wird kontrolliert, es wird erzwungen, dass der Patient seine Medikation nimmt. Im Alltag tut er es nicht mehr. Damit ist die Wirkung notwendigerweise - wenn man an die Wirkung von Medikamenten glaubt - weg oder zumindest geschwächt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Richtig.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Da gibt es durchaus wichtige Beispiele.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber dadurch wird der Effekt größer werden.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Zugunsten des Vergleichspräparates wäre er größer.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Zugunsten des Vergleichspräparates wird er größer in der randomisierten kontrollierten Studie.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ganz praktisch ein fiktives Beispiel: Das Medikament der Kontrollgruppe ist alt und bewährt, aber mit einer Verträglichkeitsproblematik. Das neue Medikament ist wirksamer und verträglicher. Das führt dazu, dass die Compliance höher ist. Selbstverständlich! Das heißt, im freien Spiel der Kräfte, im Alltag wird das Kontrollmedikament - das alte mit der Verträglichkeitsproblematik - weniger häufig genommen. Damit nimmt die Wirkung ab - im Schnitt, nicht beim Patienten, da sowieso.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber das ist doch kein fairer Vergleich, wenn Sie in einer nichtrandomisierten Studie ... – Bitte, Herr Lehmacher.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Herr Sawicki, in den ersten beiden Punkten muss man Ihnen natürlich Recht geben. Die Selektionseffekte sind klar. Dass man natürlich gerade dann, wenn es ein innovatives Präparat ist, nicht allzu kranke Patienten einbezieht, ist klar. Zudem wird ein guter Studiendesigner alles tun, um die Compliance hochzuhalten. - Diese beiden Punkte will ich Ihnen zugestehen.

Aber: Es gibt gerade bei kontrollierten Studien natürlich auch die Möglichkeit, dass die sogenannte Kontrollgruppe faktisch unterlaufen wird. Nehmen Sie nur einmal Schmerzmittel: Wenn Sie aufgeklärt werden, dass Sie in einen Kontrollarm hineinrandomisiert werden können, dann futtern die Leute zu Hause ihr Aspirin. Das ist auch der Grund, warum wir eine Intention-to-Treat-Analyse machen, wohl wissend, dass Intention-to-Treat in aller Regel den wahren Effekt nur unterschätzen kann. Das ist das einzige Dogma, warum wir Methodiker die Intention-to-Treat-Analyse machen. Das bedeutet aber: Wenn Intention-to-Treat den wahren Effekt unterschätzt, kann ich mir sehr wohl Folgestudien unter Efficiency-Bedingungen vorstellen, die einen größeren Effekt zeigen als unter Studienbedingungen.

Die ersten beiden Punkte, die Sie gerade genannt haben, akzeptiere ich. Aber den anderen Punkt, dass Intention-to-Treat sozusagen dahin geht, dass der Effekt unter Realitätsbedingungen größer ist als ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Es geht nicht um den Effekt! Das ist die ganze Zeit das Missverständnis! Es geht darum, dass manche behaupten, man hat den Effekt auf randomisierter Ebene gar nicht gesehen. Aber er ist im wahren Leben, in Registerstudien da. Es geht nicht um die Größe des Effektes. Das habe ich nie behauptet. Natürlich kann der Effekt aus unterschiedlichen Gründen – wegen der Kontrollgruppe, wegen der Auswahl der Patienten oder was auch immer – größer sein. Es geht darum: Es gibt gar keinen Nutzen auf der Ebene der randomisierten kontrollierten Studie. Manche behaupten: Ja, aber das ist eine so künstliche Umgebung, im wahren Leben gibt es den Nutzen doch.

**Prof. Dr. Walter Lehmacher:** Die Quantität des Nutzens ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die Quantität ist etwas ganz anderes. – Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Ich will das unterstützen. Die ganze Diskussion ging ja darum, ob der Effekt in randomisierten Studien oder in nicht randomisierten Studien größer oder kleiner ist. Das Wichtigste dabei ist doch: Die Fehlermöglichkeit ist bei nicht randomisierten Studien größer. Wir wissen nicht, in welche Richtung die Fehler gehen. Und das ist das Entscheidende, ganz unabhängig von dem, was herauskommen könnte. Darauf sollten wir uns erst einmal konzentrieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, genau! Noch einmal, damit das nicht missverstanden wird: Ich behaupte, wenn Sie auf der Ebene der randomisierten kontrollierten Studie einen Nutzen sehen, dass der Nutzen auf der Ebene der nicht randomisierten Studie unterschiedlich sein kann. Aber es kann nicht sein, dass Sie auf der Ebene der randomisierten kontrollierten Studie keinen Nutzen sehen und auf der Ebene der nicht randomisierten Studie doch ein Nutzen vorhanden ist. Das ist die Aussage. - Bitte schön.

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Da würde ich Ihnen im Prinzip zustimmen. Aber die Frage ist zum einen: Wenn wir nicht wissen, wie der Effekt in der Realität ist, ob der höher oder niedriger ist, machen wir hier eigentlich eine Abwägung Nutzen versus Schaden, Nutzen versus Risiken?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das machen wir in unserem Bericht nicht. Wie sollen wir denn einen verhinderten Herzinfarkt versus eine verhinderte Magenblutung oder Hirnblutung abwägen? Wie soll man das machen?

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Aber das ist das, worüber man letztlich die Entscheidung zu treffen hat.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein! Es gibt meines Wissens keine valide reproduzierbare Methode, dass man sagt: Zwei Schlaganfälle gegen eine Magenblutung, aber nur ein Schlaganfall gegen eine Hirnblutung. – Das ist aus meiner Sicht nicht machbar. Das wägen wir nicht ab. Wir stellen beides dar.

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Aber die letzte Entscheidung ist eine Abwägungsentscheidung, die mit diesen Informationen getroffen wird.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Auf der Zulassungsebene vielleicht. Vielleicht überlegen die Zulassungsbehörden das. Aber bisher hat der Gemeinsame Bundesausschuss meines Wissens nie gesagt: Es gibt zwar einen Nutzen, aber dagegen gibt es

auch noch einen Schaden, also schließen wir das Präparat aus. – Das hat bisher nicht stattgefunden. Es ist theoretisch vorstellbar. Aber ich wüsste nicht, nach welcher Methode man das machen würde.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Kann es sein, dass es jetzt einfach nur darum geht, dass er darauf hinauswollte, dass Sie zu einer Empfehlung kommen wollen? Dann muss das ja im Prinzip in irgendeiner Form abgewogen werden, sonst können Sie keine Empfehlung geben.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Unsere Empfehlung lautet so: Es gibt einen Beleg des Nutzens oder es gibt einen Hinweis auf einen Nutzen, oder es gibt einen solchen Hinweis auf einen Nutzen oder einen solchen Beleg nicht. Oder wir wissen es nicht. - Das ist unsere Empfehlung. Unsere Empfehlung bezieht sich nicht darauf, wie ein Schaden, ein Nutzen abgewogen wird, sondern unsere Empfehlung bezieht sich auf die Interpretation der Literatur bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Aber es wird keine Summe aus allen Ereignissen – negativen und positiven – gebildet. Das kann man schon deswegen nicht, weil die Einheiten unterschiedlich sind.

Dazu keine weiteren Wortmeldungen. - Dann können wir zum nächsten Punkt kommen:

## **2 Bewertung von Clopidogrel bei Stentanlage**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich bitte, die Fragen an die Stellungnehmenden zu formulieren.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** In vereinzelt Stellungnahmen ist übergeordnet die Befürchtung geäußert worden, wir würden eine Off-Label-Bewertung vornehmen. Ich muss ehrlich sagen, dass mir diese Befürchtung unklar ist, dass mir auch die Äußerungen in den Stellungnahmen nicht ganz klar geworden sind. Vielleicht kann dazu insbesondere die Firma Bristol etwas sagen und das detaillierter darstellen.

**Dr. Bernd Winterhalter (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Das kann ich gerne versuchen. Zum einen sehen wir die Stentanlage natürlich als eine Mitbehandlung im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Hier ist der Stent selbstverständlich von der Zulassung abgedeckt, weil die Behandlung des akuten Koronarsyndroms hier im Vordergrund steht und der Stent eine Begleitbehandlung ist.

Die eigentliche Stentindikation aus anderen Gründen, insbesondere beim STEMI-Infarkt, wäre durch die Zulassung nicht abgedeckt, ist zwar eine breit etablierte Anwendung, die auch durch sämtliche Fachgesellschaften und Guidelines entsprechend abgedeckt ist, ist aber formal nie zugelassen worden, ist von daher ganz klar ein Off-Label-Use, der unsererseits durch die Zulassung nicht abgedeckt ist und von daher auch von der Beurteilung auszuschließen ist.



**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Eine Nachfrage dazu: Vielleicht spielen Sie ja auf die Zulassungskonkretisierung an, die für das akute Koronarsyndrom bzw. den Bereich „Nicht-ST-Hebungs-Infarkt, instabile Angina“ genannt wurde, wo beschrieben ist, dass das auch bei Durchführung einer Koronarangiografie mit Stentanlage möglich ist, also zugelassen ist, wo das aber bei ST-Hebungs-Infarkt konkret so nicht steht. Das Anwendungsgebiet „akutes Koronarsyndrom“ ist ja in zwei Entitäten unterteilt worden. In den EMEA-Papieren gibt es eine klare Äußerung dahin gehend, dass diese Formulierung keine Zulassungsänderung darstellt, sondern lediglich eine Konkretisierung. Sehen Sie also jegliche Behandlung im Rahmen des ST-Hebungs-Infarkts, wenn dort eine Stentanlage erfolgt, als nicht zugelassen an?

**Dr. Bernd Winterhalter (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Nein, nicht unbedingt. Das hängt davon ab: Wenn Sie den Stent anlegen bei einer Koronarstenose ohne Infarkt, dann ist es nicht zugelassen. Wenn Sie im Rahmen eines ST-Hebungs-Infarkts eine zugelassene Clopidogreltherapie machen und zusätzlich begleitend unterstützen, wenn nach Wiedereröffnung des Gefäßes ein Stent eingelegt wird, dann wäre es mit abgedeckt.

Das ist wieder genauso wie beim akuten Koronarsyndrom. Wir gehen, wenn wir über die Zulassung reden, von der primär behandelten Indikation aus. Das wäre in dem Fall ein akutes Koronarsyndrom. Das ist heute, muss man sagen, immer eine Mischbehandlung. Wir können hier nicht differenzieren, was Begleitbehandlungen noch an Effekt haben. Wir versuchen das in den Studien natürlich, aber der therapeutische Fortschritt ist ja auch immer da. Das heißt, wenn wir eine Zulassungsstudie machen, die zu der Zulassung eines Krankheitsbildes führt, dann ist das der Momentanzustand. Da hätte man vielleicht nach einem ST-Hebungs-Infarkt einen Bypass gelegt und dann eine Subgruppe gehabt. Hier gibt es Subgruppen von Patienten, die nach einem ST-Hebungs-Infarkt auch einen Stent bekommen. Aber primär gilt die Zulassung nach einem ST-Hebungs-Infarkt natürlich unverändert. Das wäre eine Subgruppe.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das war uns aus den Schilderungen nicht ganz klar geworden. Aber das sehen wir ähnlich.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Danke schön. – Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich wollte auch noch einmal dazu Stellung nehmen. Dass für Sie vielleicht einige unserer Stellungnahmen unklar erscheinen, hängt auch damit zusammen, dass Sie in dem Berichtsplan die Einteilung der Koronarsyndrome nicht ganz kongruent einhalten zu dem, was die Fachgesellschaften empfehlen. Ich glaube, das ist das große Problem auch für uns. Wir haben STEMI, wir haben NSTEMI, wir haben die unstable angina. Ich glaube, dass die Stents, die in diesen

Akutsituationen gelegt werden, durch die Zulassung NSTEMI sicherlich gedeckt sind. Da würden wir nicht über Off-Label reden. Das Problem für mich auch in diesem Berichtsplan ist: Wo fängt für Sie die elektive Situation an? Ab wann ist ein Patient – wenn ich das jetzt einfach einmal als Kliniker fragen darf – für Sie elektiv? Sieben Tage, nachdem er bei einem Eingriff gestentet wurde? Oder würden Sie in Ihrer Nutzenbewertung dieses Stenting noch unter die Indikation nehmen, die zum Stenting geführt hat? Das wird mir aus dem Berichtsplan so nicht klar.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Es geht hier ja nicht um die Beurteilung der Stentindikation – vielleicht habe ich es aber auch immer noch nicht so richtig verstanden –, sondern es geht erst einmal um das akute Koronarsyndrom.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Das ist ja relativ klar abgegrenzt von elektiven Eingriffen. Das kann man nur unterteilen in akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung, darunter wieder unstable angina und NSTEMI, und auf der anderen Seite den STEMI. Aber der Vergleich ist hier ja erst einmal: Clopidogrel zusätzlich zu Aspirin versus Aspirin alleine. Was danach passiert, kann man im Sinne von Subgruppenanalysen für spezielle Entitäten betrachten. Da gibt es sicherlich Schwierigkeiten, wie man das beurteilen soll, weil zum Teil ja mitdefiniert wird, was die als Vormedikation bekommen haben. Aber primär ist natürlich der Vergleich Clopidogrel zusätzlich zu ASS versus ASS alleine.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das ist für uns eine wichtige Information, weil wir bei den Subgruppenanalysen, die Sie hinterher definieren, den Passus „plus und minus Stent“ gefunden haben. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass Sie von der akuten Krankheitsmanifestation ausgehen. Das ist das akute Koronarsyndrom oder der STEMI, also die zugelassene Indikation. Die bewerten Sie primär. Sie schauen sich dann noch eventuell begleitende Evidenz aus anderen Studien zu dem Thema an. Oder?

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Nein, der Einschluss für die Studie muss natürlich die Indikation akutes Koronarsyndrom sein.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Was dann innerhalb dieser Studie noch weiter mit den Patienten gemacht wird, ist

unterschiedlich. Ein Teil der Patienten wird noch mit Bypassoperationen versorgt, ein Teil auch mit einer Angioplastie plus / minus Stent.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):**  
Das werden wir entsprechend als begleitende, zusätzliche Analysen berücksichtigen, im weitesten Sinne von Subgruppen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut. – Herr Bramlage.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Wie würden Sie damit umgehen in Situationen, wo Sie keinen direkten Vergleich haben Clopidogrel / ASS versus ASS, sondern nur über einen Umweg über Ticlopidin? Ist der geplant? Und wie würde der sich auswirken?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):**  
Das ist ein ganz klarer Auftrag, eine ganz klare Fragestellung. Da taucht Ticlopidin nicht auf.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Aber man müsste in dem Punkt ja sagen: Es gibt keine Evidenz, dass meinetwegen die Kombination aus Clopidogrel und ASS besser ist als ASS alleine. Aber, wenn man den Bogen weiter spannt, müsste man zugeben: Es gibt durchaus Evidenz, dass Ticlopidin plus ASS deutlich besser ist als ASS und dass Clopidogrel / ASS versus Ticlopidin / ASS in etwa gleichwertig ist. Man würde einen Teil der Evidenz ausblenden, um diese Frage zu beantworten.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):**  
Eine Nachfrage: Auf welche Indikation bezieht sich der Vergleich mit Ticlopidin?

**PD Dr. Peter Bramlage:** Im Rahmen von Stents.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):**  
Stents werden ja nicht primär beurteilt. Es geht um das akute Koronarsyndrom. Bei Stents würde ich das genauso sehen. Da würde man einen solchen Weg wahrscheinlich beschreiten müssen.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Okay.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):**  
Da ist die Datenlage für Ticlopidin eine bessere in Kombination mit ASS als die von Clopidogrel. Aber das ist nicht die Frage, die wir beurteilen.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich möchte nur zu unserer Ehrenrettung sagen, dass wir nicht ganz aus dem Off auf die Idee gekommen sind. In Ihrem Berichtsplan steht:

„In direkten Vergleichen war Clopidogrel kombiniert mit ASS nach elektiver Stent-implantation genauso wirksam oder wirksamer als Ticlopidin plus ASS und zudem besser verträglich.“

Aufgrund dieses Satzes war bei uns die Idee aufgekommen, dass wir bei dieser Nutzenbewertung auch über elektive Stents reden. Das haben wir offensichtlich falsch abgeleitet, stelle ich fest.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dann müsste man das korrigieren. – Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Das ist eigentlich nur eine Hintergrundbeschreibung, aus der Sie jetzt zitieren.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Das ist die allgemeine Datenlage, hat aber nichts mit dem zu tun, was im Berichtsplan wirklich effektiv und konkret geplant ist. Das ist vielleicht missverständlich.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Nur dass klar wird, dass wir wirklich einen Grund hatten, dass wir in dieses Missverständnis gelaufen sind.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Gut. Danke schön. - Wir kommen zum nächsten Punkt.

### **3 Berücksichtigung weiterer Zielgrößen**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Riederer hatte vorgeschlagen, den Unterpunkt b) „Komparatoren“ aufzunehmen. Vielleicht können wir zunächst über die Zielgrößen sprechen.

#### **a) Zielgrößen**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Es ist in verschiedenen Stellungnahmen erwähnt worden, dass bestimmte Zielgrößen nicht berücksichtigt worden seien, dafür andere Zielgrößen, die als nicht patientenrelevant erachtet wurden, aufgeführt worden seien. Insbesondere ist dabei von

verschiedenen Stellungnehmern auch auf das EMEA-Papier hingewiesen worden, wo die refraktäre Ischämie erwähnt ist. Dazu die Nachfrage: Gibt es über das hinaus, was in den Stellungnahmen genannt ist, Erklärungsbedarf zu diesen Endpunkten? Insbesondere aber auch: Warum wurden bestimmte Endpunkte, die im Berichtsplan erwähnt wurden, als nicht patientenrelevant erachtet?

**Dr. Bernd Winterhalter (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Zunächst einmal würde ich natürlich gerne verstehen, warum Sie abweichend von einem vorhandenen EMEA-Positionspapier neue Endpunkte einführen. Das kann letztlich ja nur dazu führen, dass Sie Studien, die mit EMEA-Positionspapier-Endpunkten gemacht sind, als nicht valide ausschließen. Das würde letztlich zu einer Verschlechterung der Bewertung führen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Es ist nicht so, dass wir in dem Plan den Endpunkt refraktäre Ischämie ausschließen, sondern wir haben die Zielgröße „weitere ischämische Ereignisse“. Darunter solch eine Zielgröße zu fassen, steht uns frei. Das werden wir natürlich auch berücksichtigen, wenn es in den Studien valide Daten dazu gibt, die man verwerten kann. Das ist eben das Problem: dass wir vor Beginn des Berichts natürlich nicht wissen können, ob wir dazu überhaupt Daten bekommen. Wir werden die Daten aber mit Sicherheit, wenn sie dazu vorliegen und wenn sie valide sind, berücksichtigen und das unter „weitere ischämische Ereignisse“ aufführen. Das ist also nicht ausgeschlossen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Wenn Sie mir nur helfen, wo das mit „weiteren“ steht. Das wäre eine gute Erklärung.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** „Andere vaskuläre Ereignisse“.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Vaskuläre!

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Vaskuläre. Ich habe ischämische gesagt.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Vaskuläre. Sie haben ischämische gesagt. Aber Sie sagen: Wir stellen fest, dass die ischämischen unter die vaskulären fallen.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Ja, natürlich.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Vielleicht dazu noch einmal konkret: Das ist eben genau die Situation, die bei einem solchen Bericht auf Basis publizierter Studien anders ist als dann, wenn Sie eine Studie planen. Da können Sie genau festlegen, welche Endpunkte wie definiert werden. Wir können das zunächst nur übergeordnet machen. Was sehen wir als übergeordnete, relevante Ziele an? Dann müssen wir uns in den Studien anschauen, wie das jeweils operationalisiert worden ist, und beurteilen: Trifft diese Operationalisierung auch das, was wir sehen wollen? Gibt es andere Probleme, möglicherweise auch in der Erhebung der jeweiligen Endpunkte? Das wird im Bericht entsprechend dargestellt. Das heißt, wir werden auch darstellen: Was ist in den Studien eigentlich berichtet worden? Wie werden diese in den Studien berichteten erhobenen Zielgrößen dann unseren im Berichtsplan dargestellten Zielgrößen zugeordnet?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das führt mich zu einer weiteren Nachfrage. Wenn Sie sagen: „Weitere vaskuläre Endpunkte umfasst auch ischämische Endpunkte“, würde das auch für die Stentthrombose gelten? Sie haben ja gesagt, Sie werden bei dem Krankheitsbild akutes Koronarsyndrom und STEMI auch die Stentversorgung mit einbeziehen. Fassen Sie dann Stentthrombosen auch unter die vaskulären Endpunkte?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Wenn sie berichtet worden sein sollten, würden wir sie mit darunter erfassen, zum Beispiel Revaskularisierung.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Wunderbar.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Winterhalter.

**Dr. Bernd Winterhalter (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Mir ist immer noch nicht ganz klar geworden, warum Sie jetzt über das EMEA-Papier hinausgehen und weitere Endpunkte für sinnvoll erachten bzw. für im EMEA-Papier als fehlend erachten. Das ist interessant vor dem Hintergrund, dass das internationale Guidelines sind und sich auch die Fachgesellschaften mit diesen Endpunkten zur Bewertung entsprechender Therapien hinreichend wissenschaftlich unterstützt fühlen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dazu muss man sagen, dass dieses Papier natürlich die Zulassungssituation und die Anforderungen an Studien für die Zulassung beschreibt. Darüber hinaus kann es sinnvolle andere patientenrelevante Endpunkte geben. Das muss man sich

natürlich themenbezogen anschauen. Das EMEA-Papier ist dazu natürlich auch eine Hilfe und eine Leitlinie, aber letztendlich keine abschließende Definition.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Bitte schön, Herr Frick.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Noch eine Nachfrage zum Thema Endpunkte: Es fiel auf, dass hier im Unterschied zu dem gängigen Vorgehen bei der Arzneimittelbewertung die Patientenzufriedenheit als Endpunkt keine Erwähnung gefunden hat. Das steht auch mit im Methodenpapier. Warum findet sich das hier nicht? Wird das korrigiert?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das ist ein relevanter Hinweis, was wir im überarbeiteten Berichtsplan entsprechend ändern werden.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das gehört ja zu unseren Grundmethoden.

**Dr. Markus Frick (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Deshalb fiel es mir auf.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Danke für den Hinweis.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das wird korrigiert. Keine weiteren Wortmeldungen. - Dann kommen wir zum nächsten Unterpunkt.

## **b) Komparatoren**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Riederer, was möchten Sie unter diesem Punkt gerne diskutieren?

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich glaube, vieles von dem, was ich im Auge und als Zielsetzung hatte, hat sich in der letzten halben Stunde aufgeklärt, insbesondere die Einschätzung: Welche Rolle spielen die Vergleiche mit Ticlopidin? Wie werden sie zu verarbeiten sein? Wie ist die Behandlung der Stents bzw. der Grunderkrankung? Diese Punkte sind eigentlich klar geworden.

Ich würde aber trotzdem noch einmal – das ist aber schon eher Punkt 4 – die Frage nach der grundsätzlichen Bewertungsstrategie aufwerfen, das heißt nach der Abgrenzung, die Sie vorgenommen haben im ursprünglichen Auftrag des G-BA zur Bewertung von Clopidogrel und Aspirin. Sie haben den Auftrag geteilt. Ich wollte zur Diskussion stellen, inwieweit diese Aufteilung sinnvoll ist. Aber das ist schon Punkt 4.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist wohl etwas anderes. Würden wir denn jetzt über die Komparatoren sprechen müssen?

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Nein, für mich hat sich das erledigt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das hat sich erledigt. Dann können wir das abschließen. - Wir kommen zum nächsten Punkt.

#### **4 Verschiedenes**

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Sie haben schon Ihre Frage formuliert, Herr Riederer, inwieweit der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses hier in Teilen widerspiegelt wird. – Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das sind ja zwei völlig unterschiedliche Fragestellungen. Sie haben die Behandlung in der Sekundärprophylaxe, in der Monotherapie, und Sie haben die Behandlung in der Kombinationstherapie beim akuten Koronarsyndrom. Es sind zwei auch in dem Anwendungsgebiet der Medikamente unterteilte Bewertungen. Das NICE-Institut hat zwei völlig unterschiedliche Berichte dazu vorgelegt, hat das nicht gemeinsam bewertet. Es gibt also überhaupt keinen Grund, das zusammenzuführen. Es macht Sinn, diese inhaltlich völlig auseinanderliegenden Themen auch getrennt zu bearbeiten.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich möchte nur kommentieren, dass das zum einen stimmt, dass es sicherlich zwei getrennte Felder sind. Es gibt zum anderen aber schon ein Problem, dass das im Versorgungsalltag von vielen Ärzten nicht sehr gut auseinandergehalten wird und dass alle Beteiligten – Sie, der G-BA, wir –, glaube ich, sehr klarmachen müssen, dass das zwei getrennte Felder sind. Wir haben dazu ja auch mal telefoniert, Herr Sawicki. Ich glaube, da haben wir alle eine hohe Verpflichtung.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, das ist etwas, was natürlich in der Umsetzung der Richtlinie und in der Kommunikation dieser Richtlinie und dann auch über den Transport der Informationen an die Versorgungsebene berücksichtigt werden muss. Hier können wir im Rahmen des Vorberichts bzw. des Abschlussberichts nur betonen, dass das so ist, und das noch einmal ganz genau im Fazit herausstellen. Aber wie das dann auf die Versorgungsebene transportiert wird, ist von uns nur indirekt tangiert. – Bitte schön, Herr Bramlage.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Gibt es eigentlich einen strukturierten Weg, wie eine solche Empfehlung im Alltag umgesetzt wird? Ich kenne das nur vom Insulin, wo es eine Richtlinie gibt.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Entschuldigung: Unsere Empfehlung oder welche Empfehlung?



**PD Dr. Peter Bramlage:** Ihre Bewertung.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Unsere Bewertung ist sehr strukturiert.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Die Bewertung ist völlig in Ordnung bzw. sie ist Gegenstand dieses Verfahrens. Aber die Frage ist ja: Was macht der G-BA mit einer solchen Empfehlung? Wer arbeitet damit? Sind es Fachgesellschaften, die das interpretieren und in den Kontext einordnen? Oder ist es eine Richtlinie, die besagt: Clopidogrel bei STEMI nein, bei NSTEMI ja? Gibt es da wirklich eine fachgerechte Einsortierung, oder ist das letztlich sozusagen Spielball von KVen und G-BA?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wir gehen davon aus, dass sich die Fachgesellschaften unsere Bewertung anschauen. Es liegt in der Entscheidung der Fachgesellschaften, ob und wie sie unsere Empfehlung in zukünftige Leitlinien aufnehmen. Das können wir nicht beeinflussen, das wollen wir auch nicht beeinflussen.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Ich hatte den Eindruck: Bei dem Insulin war das sehr secco, im Grunde sehr oberflächlich, was dann letztlich als wirkliche Empfehlung ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wie war das? Secco?

**PD Dr. Peter Bramlage:** Ja, sehr trocken.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ach so.

(Heiterkeit)

**PD Dr. Peter Bramlage:** Das stellt im Grunde sehr vereinfacht ein letztlich sehr aufwendiges Verfahren dar, wird im Grunde aber nicht in den Kontext eingebettet.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Eigentlich zielen unsere Empfehlungen, also unsere Berichte auf eine Information unseres Auftraggebers. Das ist das Primäre. Das ist bisher nahezu ausschließlich der Gemeinsame Bundesausschuss gewesen. Das heißt, unsere Berichte sollen eine tragfähige Grundlage für Richtlinienentscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses darstellen. Das heißt nicht, dass der Gemeinsame Bundesausschuss unseren Empfehlungen folgen muss. Das hat er auch bisher nicht immer getan. Im Gegenteil: Manchmal ist er davon abgewichen. Nur: Er hat nach der Gesetzeslage unsere Berichte, unsere Empfehlungen zu berücksichtigen. Das heißt, er muss sie sich anschauen und sagen: Ja, ich habe sie gesehen. Jetzt entscheide ich auf einer übergeordneten Ebene, so wie das in meiner Entscheidungskompetenz gesetzlich vorgesehen ist. – So ist der Weg.

**PD Dr. Peter Bramlage:** Aber der Bericht selbst ist für einen niedergelassenen Arzt ja nicht durchgängig les- und direkt umsetzbar. Da bedarf es natürlich schon Interpretationshilfen, meine ich.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, richtig. Deswegen werden parallel zu unseren Berichten auch Presseerklärungen publiziert. Und wir wollen möglichst zeitnah auch eine Patienteninformation zu unseren Berichten publizieren. Bisher ist es so, dass wir innerhalb von sechs Monaten nach der Weiterleitung des Abschlussberichtes an den Gemeinsamen Bundesausschuss eine solche Patientenerklärung, Patientenaufklärung, Patienteninformation publizieren, um diesen Ausschnitt aus der Bewertung der Intervention so im Kontext verständlich zu machen, dass die Patienten und natürlich auch die Ärzte sie verstehen können.

Andererseits ist es natürlich die Aufgabe der Fachgesellschaften – da werden wir auch in diesem Jahr noch diesbezügliche Gespräche mit den Fachgesellschaften führen, mit der AWMF –, diese Berichte für die Ärzte in einen Kontext zu stellen. Natürlich sind sie nicht verständlich. Für den niedergelassenen Arzt sind 200 Seiten weder lesbar noch kann er alle Einzelheiten verstehen. Das sind erst einmal wissenschaftliche Papiere, die zur Diskussion mit Fachleuten dienen, die dann als Grundlage für eine Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses verwendet werden. - So ist das gedacht.

Gibt es weitere Aspekte zum Punkt „Verschiedenes“? – Ja, Frau Binz.

**Dr. Christiane Binz (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Ich habe noch eine Frage. Sie schreiben in Ihrem Berichtsplan, dass die Nebenwirkungsrate nicht von der ASS-Dosierung abhängig sei. Es gibt mittlerweile aber verschiedene Untersuchungen, Veröffentlichungen, die besagen, dass das doch so ist. Ich sehe zum Beispiel in der Subgruppenanalyse nicht, dass vorgesehen ist, anhand der verschiedenen ASS-Dosierungen Subgruppenanalysen zu machen. Ich möchte gerne wissen, ob das vorgesehen ist oder nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Wille.

**Dr. Hans Wille (Klinikum Bremen-Mitte gGmbH Institut für Klinische Pharmakologie):** Ja, es ist vorgesehen. Im Hintergrundteil ist zugegebenermaßen eine Formulierung, die nicht mehr ganz korrekt ist. Das sind aber auch Daten, die neuer sind. Wir hatten uns auf andere Daten, die älter sind, konzentriert. Aber das werden wir korrigieren - so es möglich ist, so die Daten es hergeben, auch nach unterschiedlichen ASS-Dosierungen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich wollte noch einmal auf Ihren Punkt zurückkommen: Sie hatten ja gesagt, dass auch in dieser Transformation der Ergebnisse Ihres Berichtes die Fachgesellschaften eine Rolle spielen. Es wundert mich in dem Zusammenhang, dass Sie im Amendment 2 diesen Kontakt zu den Fachgesellschaften auf dieser frühen Erstellungsebene explizit ausschließen. Ich könnte mir vorstellen, dass das auch für die spätere Transmission Ihrer Ergebnisse nur hilfreich sein könnte.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das ist ein Missverständnis. Diese Formulierung befindet sich ausschließlich unter „Informationsbeschaffung“ bezüglich der Identifikation von Studien. Wir gehen nicht davon aus, dass wir von den Fachgesellschaften auf diesem Gebiet Studien genannt bekommen. Natürlich sind die Fachgesellschaften aufgerufen – sie waren es auch jetzt –, zu diesem Berichtsplan und auch zum Vorbericht Stellung zu nehmen. Das ist ihnen natürlich unbenommen. Wenn es nicht gemacht wird, dann wird es nicht gemacht.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay. Verstanden.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Meine Ausführungen von vorhin auf die Anfrage von Herrn Bramlage bezogen sich auf die Umsetzung. Das ist etwas, wo sicher Raum für Verbesserungen ist: dass wir in der Umsetzung dessen, wie die Berichte in der Landschaft wirken, eine bessere Kooperation mit den Fachgesellschaften brauchen, was natürlich sehr aufwendig ist. Ich glaube, im September ist dazu ein Gespräch mit der AWMF geplant. – Herr Wegscheider.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ich möchte gerne nachfragen. Es geht nicht nur um die Datensammlung; da hätte ich auch nicht unbedingt etwas erwartet. Aber es gibt in den Fachgesellschaften zu einzelnen der hier angesprochenen Punkte doch teilweise auch erhebliche Expertise, Leute, die sich damit sehr intensiv beschäftigt haben, teilweise auch schon etwas Schriftliches niedergelegt haben. In welcher Form wollen Sie das in das Verfahren einbeziehen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das Verfahren ist so, dass wir zu Stellungnahmen zu Papieren auffordern. Die Fachgesellschaften, vertreten durch die AWMF in Person von Herrn Prof. Encke, sind in unserem Kuratorium vertreten. Das Kuratorium hat gerade getagt. Auch da haben wir wiederum angeregt, dass die Beteiligung aller im Kuratorium - gerade derjenigen, die über Fachexpertise verfügen - stärker und intensiver wird. Aber wir haben keine Möglichkeit und auch keine Mittel und wir wollen es auch nicht, Stellungnahmen intensiv einzufordern im Sinne: Jetzt macht das doch bitte! - Wir können nur die Möglichkeit anbieten. Wir sind sehr froh, wenn Expertise aus den Fachgesellschaften in die Berichtspläne und auch in die Vorberichte einfließt.

**Prof. Dr. Karl Wegscheider:** Ich denke, es würde Ihnen teilweise auch ein Stück Arbeit abnehmen, denn die Kollegen haben teilweise ja doch schon sehr intensiv gearbeitet.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Bisher haben wir diese Erfahrung so nicht gemacht. Aber das ist sehr unterschiedlich.

(Heiterkeit)

Das ist wirklich sehr unterschiedlich. Das meine ich jetzt ganz wertfrei. Es gibt Fachgesellschaften, die bei der Erarbeitung der Berichte hilfreich sind. Es gibt Fachgesellschaften, die – zumindest bei den bisherigen Themen – hinderlich sind. – Frau Heinen-Kammerer.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ich will auf einen Punkt zurückkommen, den ich anfangs schon unter „Verschiedenes“ eingruppiert hatte. Es geht um die Begründung von Amendments.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ach ja, richtig! Dazu wollten Sie ja noch etwas sagen.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Genau, dazu wollten wir noch etwas sagen. Es gibt ja bestimmte Standards, wenn man Berichtspläne in irgendeiner Form ändert. Dazu gehört eine relativ genaue Begründung, unter anderem beispielsweise auch, dass man mitteilt, zu welchem Zeitpunkt diese Änderung bekannt geworden ist oder wann man sich dazu entschlossen hat, das zu machen. Denn man muss dann natürlich auch fragen: Sind bereits alle Studiendaten bekannt gewesen? Passt die Suchstrategie jetzt noch? Muss da noch irgendetwas in irgendeiner Form geändert werden? Ist die Datensammlung jetzt an die modifizierte Fragestellung angepasst? Es wäre eine Frage der Transparenz, dass man das im Berichtsplan bzw. im Amendment wiederfindet, dass man da einfach ein paar Informationen mehr bekommt, weshalb Änderungen gemacht werden.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Frau Heinen-Kammerer, würden Sie bitte etwas spezifischer sagen, was Ihnen genau fehlt? Das, was Sie jetzt gesagt haben, dass man begründet, warum man Änderungen macht, das ist schon richtig.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Sie arbeiten seit zwei Jahren an diesem Berichtsplan. Plötzlich kommt ein Amendment, und eigentlich weiß keiner: War die Literaturrecherche sowieso schon abgeschlossen? Wissen die Leute also eigentlich schon, was auf dem Tisch liegt? Wird die Suchstrategie, wird das alles noch einmal gemacht? Da fehlen einfach die Folgerungen, die aus solchen Änderungen erwachsen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die sind für Sie im Amendment nicht ausreichend dargestellt?

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ja. Es geht nur um die Dokumentation.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Dazu Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Natürlich ist es so, dass man, wenn sich Änderungen an Ein- / Ausschlusskriterien ergeben, prüfen muss, ob die Suchstrategie noch stimmt. Das ist klar. Das hat aber nichts mit einer Begründung für eine Änderung zu tun, sondern das hat etwas damit

zu tun, wie man den Bericht letztendlich gestaltet. Ich sehe jeden Punkt im Amendment begründet, aber ich wäre trotzdem dankbar, konkret – nicht allgemein – zu hören: Welcher Punkt ist aus Ihrer Sicht nicht ausreichend begründet? Letztendlich leiten sich alle Punkte aus der Zulassungserweiterung ab. Wo fehlt Ihnen also die Begründung? Ich sehe es nicht.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Es ist nicht klar geworden, bei welchem Bearbeitungsstand des Berichtsplans eigentlich passiert ist, dass man gesagt hat: Hier ist jetzt eine Zulassungserweiterung. Wir müssen noch etwas ändern. – Vielleicht hatten Sie ja noch gar keine Literaturrecherche gemacht und konnten das dementsprechend alles in einem abhandeln. Das wird alles nicht deutlich. Es wird einfach nur deutlich: Nach zwei Jahren kommt ein Amendment. Und keiner weiß genau, warum. Es gibt auch keine Begründung, warum das Amendment 1 kam und warum man es für nötig ansah, dass die Timelines nicht eingehalten werden konnten. Das alles ist nicht begründet. Es steht einfach nur da: Die Timelines sind verstrichen, ohne dass was passierte. Wir machen mal ein Amendment 1 mit neuen Timelines. – Aber es steht nicht darin, warum. Hatten Sie so viele Schwierigkeiten bei der Bearbeitung? Ist das Thema vielleicht sehr komplex? Hatten die Experten keine Zeit dafür? Es ist ja interessant, zu wissen, warum es so gekommen ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dann empfehle ich wirklich, das Amendment noch einmal zu lesen, denn die Begründung steht dort.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Das ist definitiv nicht so.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Dann gucken Sie noch einmal in die Begründung. Die Begründung steht da.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nennen Sie einen konkreten Punkt. Wir haben die Amendments hier liegen, dann können wir sehen, wo das nicht steht. Welche Seite?

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Das ist eine Schattendiskussion.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Sie begründen hier Ihr ... Moment!

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nennen Sie ein Beispiel, bitte.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ich habe das zusammenkopiert. Irgendwo schreiben Sie ja: Wir haben einen erweiterten Zulassungsstatus. Deshalb kommt das Amendment 2 hinein.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Ich sehe hier keine Erklärung, zu welchem Bearbeitungsstand diese Erweiterung gekommen ist. Da steht also nicht: Nach zwei Jahren sind wir mit dem und dem Bearbeitungsschritt fast fertig. Jetzt kommt die Zulassungserweiterung. Wir machen dann und dann noch mal eine Literaturrecherche. – Das steht hier alles nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist etwas anderes, was Sie jetzt meinen. Sie meinen nicht die Begründung, sondern Sie meinen, dass die Bearbeitungsschritte nicht dargestellt sind. Das ist etwas anderes. Das machen wir nicht. Wir machen keine Abbildung der Arbeitsschritte so lückenlos, dass wir genau wissen, zu welchem Zeitpunkt ein Amendment aufgrund einer Änderung der Zulassung notwendig gewesen ist. Das werden Sie in den Amendments nicht finden. Das finden Sie üblicherweise auch in den Studienprotokollen nicht - außer natürlich, wie viele Patienten eingeschlossen waren. Wir schließen Patienten ja nicht ein. Wir müssten zum Beispiel sagen, wie viele Arbeiten zu welchem Zeitpunkt wie gescreent wurden. Das wissen wir zu diesem Zeitpunkt aber so detailliert nicht, weil wir diese Schritte in unserer Bearbeitung nicht so abbilden, dass wir wüssten, zu welchem genauen Zeitpunkt – wie das bei einer Studie ist – wir nach Einschluss von 1.000 Patienten die Einschlusskriterien geändert haben. Das ist auf unsere Situation nicht unmittelbar übertragbar.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Wie wollen Sie denn einen Bias, der dadurch zustande kommt, oder beispielsweise Data-Driven-Questions vermeiden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wenn ein Grund der Änderung des Studienprotokolls ist, dass Änderungen durch die Evaluation der Patienten bei einer Studie passieren, dann ist das ein Bias, den man zu vermeiden hat. Ganz klar. Hierbei haben wir keinen Einfluss auf die Änderung der Zulassung. Das heißt, wenn eine Zulassung kommt, ist das nicht eine Folge der Institutsarbeit, sondern das ist eine Folge zum Beispiel eines Antrags der Hersteller. Dann müssen wir diese Zulassungserweiterung – meistens ist es eine Zulassungserweiterung – natürlich in unsere Bewertung aufnehmen. Das ist die Begründung.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Okay. Das heißt aber, wenn es Änderungen an Ein- und Ausschlusskriterien in anderer Form gegeben hätte, dann müsste das noch einmal extra begründet werden?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja, selbstverständlich. Wenn wir bestimmte Patienten nicht mehr betrachten wollen, müssen wir sagen, warum. Aber das sehe ich abgebildet.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):** Das könnte dann ja auch direkt im Amendment stehen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das steht da doch.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Die Situation gibt es hier nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Wenn das so ist, dann steht das da.

**Dr. Tatjana Heinen-Kammerer (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.):**  
Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Neubauer.

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Es sind wirklich zwei verschiedene Paar Stiefel. Das eine ist das Inhaltliche. Das haben Sie ja schön begründet. Das andere ist die zeitliche Schiene. Das Problem, das auch wir ein bisschen damit haben, ist: Irgendwo gestaltet sich die Transparenz für Außenstehende nicht so richtig. Wenn man sagt, man hat zweieinhalb Jahre, ist das für uns wie eine Blackbox. Da ist irgendetwas passiert. Dann kommt auf einmal das Amendment. Da fragt man sich nach zweieinhalb Jahren natürlich schon - das NICE macht alle drei Jahre ein Reappraisal -: Wo ist da der Grund? Das war der Hintergrund, weswegen wir da eine Erklärung – aus personellen Gründen oder wie auch immer – suchen.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Diese Aspekte diskutieren wir natürlich mit den Gremien der Stiftung. Es ist so, dass die Berichte, die jetzt anstehen, noch in der Aufbauphase des Institutes angefangen wurden, wo wir prospektiv nicht die gleiche Planungssicherheit hatten, die wir jetzt haben. Darüber hinaus gab es nicht zuletzt von den Herstellern die Bitte, die dann auch von uns und später vom Gesetzgeber aufgenommen wurde, die Abläufe zu ändern, was auch zu einer Verzögerung der Erstellung der Berichte führt. Natürlich ist es ein Bremseffekt, wenn man zwei Stellungnahmenverfahren macht.

Darüber hinaus gibt es noch viele andere institutsinterne Abläufe, zum Beispiel Änderung der Priorisierung im Gemeinsamen Bundesausschuss. Der Gemeinsame Bundesausschuss sagt: Stellt das zurück, macht das primär. – Das sind alles institutsinterne Abläufe, die wir so in aller Transparenz, in aller Tiefe nicht darstellen können. Das ist auch nicht notwendig.

Was wir aber einsehen - dem wollen wir jetzt auch tatsächlich Rechnung tragen -, ist Ihr berechtigter Wunsch, sich die Zeitpläne regelmäßig anschauen zu können. Dass sich Zeitpläne ändern, ist klar, allein schon wegen der Priorisierung unserer Auftraggeber. Aber Sie müssen wissen, wie der Stand ist. Wir planen, die Zeitpläne noch in diesem Jahr ins Internet zu stellen. Wenn sie geändert werden, werden Sie per E-Mail benachrichtigt, sodass Sie direkt sehen, welcher Stand erreicht ist, wann womit zu rechnen ist. Denn das kann sich ja aufgrund verschiedener Umstände ändern. Das verstehe ich, das kann ich nachvollziehen. Dem wollen wir Rechnung tragen.

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Ich denke, das ist ein sehr, sehr guter Schritt. Was man vielleicht auch klar feststellen sollte, ist, dass kein Bias hineinkommt, wenn man dieses Amendment nach so langer Zeit macht. Klar, Einschlusskriterien werden entsprechend geändert. Trotzdem drängt sich bei gesundem Menschenverstand natürlich der Verdacht auf: Zweieinhalb Jahre - dass da gar nichts gemacht wurde ...

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber welcher Bias könnte hineinkommen?

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Selection.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Selection wovon?

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Der Studien.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Aber wie sollte das passieren? Es kann höchstens sein, dass mehr Studien hineinkommen, weil durch die Laufzeit eine Nachrecherche notwendig wird, sodass sich die Evidenzbasis vergrößert. Aber welche Verzerrung in eine bestimmte Richtung könnte durch eine solche Verzögerung auftreten?

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Wie gesagt, es ist ein Selektionseffekt. Ich weiß vorher, was mein bisheriger Erkenntnisstand war. Je nachdem, wie ich das Amendment wähle, geht das in die eine oder andere Richtung, das kann auch positiv sein.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Nein. Wenn man jetzt aufgrund dessen die Einschlusskriterien ändert!

**PD Dr. Aljoscha S. Neubauer (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA):** Es geht darum, dass dieser Punkt ganz klargestellt ist.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das ist richtig, das müsste man begründen. Die Begründung könnte nicht lauten: Wir haben schon Ergebnisse gesehen, und die gehen nicht in die Richtung, die wir uns vorgestellt haben.

(Heiterkeit)

Das ist natürlich Unsinn. Aber an sich kann durch eine Verzögerung nicht eine Richtung der Verzerrung festgelegt werden. Die Evidenzbasis kann nur größer werden. – Herr Riederer.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Ich hätte noch eine Frage in prozeduraler Hinsicht, nämlich wie es mit diesem Berichtsplan weitergeht. Ich entnehme



dieser intensiven Diskussion, dass einige wichtige Änderungen am Berichtsplan in Aussicht gestellt worden sind. Ich habe das zumindest so gehört.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ja.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Die Frage ist: Wie wird dieser redigierte Berichtsplan veröffentlicht? Ich kenne ja keine Präzedenzfälle aus der Vergangenheit. Wie soll es da weitergehen?

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das kann ich Ihnen beantworten. Wir werden die Stellungnahmen und auch diese Erörterung, die Inhalte beider Teile des Stellungnahmenverfahrens jetzt auswerten. Wir werden uns alle Punkte anschauen, darüber mit unseren externen Sachverständigen diskutieren. Falls sich weitere Nachfragen ergeben, besteht auch noch die Möglichkeit - die wir auch schon ein- oder zweimal genutzt haben -, mit den Stellungnehmern noch einmal Kontakt aufzunehmen. Dann werden wir daraus, so wie wir das mit dem Vorbericht auch machen oder in den letzten zweieinhalb Jahren gemacht haben, einen sogenannten Abschlussberichtsplan – er heißt nicht so, aber es ist ein Abschlussberichtsplan – erstellen. Dazu kommen die entsprechenden Dokumente der Stellungnahmen und auch eine Würdigung der Stellungnahmen. Wenn wir sagen: „Wir haben uns die Argumente, die uns vorgebracht wurden, angeschaut, wir haben sie aufgenommen“, dann ist die Begründung vielleicht nicht so notwendig. Wenn wir sagen: „Das ist ein valider Einwurf“, zum Beispiel, dass wir vergessen haben, die Patientenzufriedenheit aufzunehmen - das muss man nicht groß begründen -, dann holen wir das nach. Andere Dinge, vor allem die, die wir ablehnen, wo wir sagen, dass das für uns kein valider Einwurf ist, führen nicht zu einer Änderung des vorläufigen Berichtsplans. Das müsste man dann so begründen, dass transparent wird, warum wir uns so entschieden haben. Das wird auch alles publiziert.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Gut. Und wann wird der Abschlussberichtsplan publiziert? Ich meine jetzt nicht unbedingt den Tag. Sobald er fertig ist.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Sobald er fertig ist.

(Heiterkeit)

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Das hängt ja mit dem Vorbericht zusammen. Das ist insofern ja alles neu.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Das hängt nicht mit dem Vorbericht zusammen.

(Heiterkeit)

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Wie gesagt: Das ist alles neu.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Thomas Kaiser.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Der Berichtsplan wird in deutlichem Abstand zum Vorbericht publiziert.

**Dr. Heinz Riederer (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Vorher.

**Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):** Vorher.

(Heiterkeit)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Herr Paar.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Und er enthält dann auch das Wortprotokoll, in dem man zum Beispiel nachlesen kann – Entschuldigung, dass ich das noch einmal sage, aber da habe ich dann ja auch aufgehört zu diskutieren –, dass eine Stentthrombose ein vaskuläres Ereignis ist. Nur, um das wirklich klarzumachen!

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ganz genau, Herr Paar. Sie werden Ihre Äußerung zur Stentthrombose zweimal nachlesen können.

(Heiterkeit)

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Die von Herrn Wille interessiert mich viel mehr.

(Heiterkeit)

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Die wird da ganz bestimmt abgebildet werden.

**PD Dr. W. Dieter Paar (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH):** Okay.

**Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki (IQWiG):** Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen zum Punkt „Verschiedenes“. – Dann möchte ich mich für die angeregte Diskussion und vor allen Dingen für die konstruktiven Beiträge ganz herzlich bedanken. Wir bräuchten jetzt keine Pause mehr, weil wir unsere Tagesordnung hiermit abgeschlossen haben. Ich hoffe, dass wir für Sie eine kleine Stärkung, die auch frisch ist,

(Heiterkeit)

vorhalten. Sie sind also herzlich zu einem kleinen Imbiss eingeladen, bevor Sie sich auf die Rückreise begeben. Ich wünsche Ihnen eine gute Rückreise und bis zum nächsten Mal alles Gute.

(Beifall)