

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0

Version 1.0
vom 19.12.2025

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: methoden@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Würdigung allgemeiner Anmerkungen.....	2
2.1.1 Markierung inhaltlicher Änderungen.....	2
2.1.2 Anmerkung zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel	2
2.2 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2 Produkte des Instituts“	2
2.3 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.2 Rapid Report“	3
2.4 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.10 ThemenCheck-Bericht“	3
2.5 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.11 Evidenzbericht“	3
2.6 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“	4
2.7 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept)“.....	6
2.8 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.5.1.1 „Test-Treatment-Studies: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Kette“	8
2.9 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.1.1 Hintergrund“	9
2.10 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.2 Leitliniensynopsen“	9
2.11 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.2.2 Evidenzbasierte Leitlinien“....	9
2.12 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „6.3.5 Umgang mit nominierten Themen, die aber letztlich nicht ausgewählt wurden“	10
2.13 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „6.4 Sicherstellung der Qualität der ThemenCheck-Berichte“	10
2.14 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.1 Ziele der Gesundheitsinformationen“	10
2.15 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.2.1 Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag“.....	10
2.16 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.2.2 Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen“	11
2.17 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.3 Informationsbeschaffung zur Erstellung von Gesundheitsinformationen“.....	11
2.18 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.9.2 Nutzertestung von Gesundheitsinformationen“	11

2.19	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.14 Benennung von Wirkstoffen, medizinischen Methoden und Geräten“.....	12
2.20	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.15.1 Hauptformate“	12
2.21	Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „8. Einbindung von Betroffenen“	12
2.22	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.1 Patienteneinbindung als internationaler Standard“.....	14
2.23	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.2 Gesetzliche Anforderung im SGB V und Patientenvertretung im G-BA“	15
2.24	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.3 Terminologie und aufgabenspezifische Einbindung der Betroffenenperspektive“	15
2.25	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.4 Methoden der Einbindung von Betroffenen“.....	16
2.26	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.5 Wege zur Gewinnung von Betroffenen“	17
2.27	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2 Formen und Ziele der Einbindung von Betroffenenperspektiven“	17
2.28	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.1 Vorbemerkung zu direkten und indirekten Formen der Einbindung“	17
2.29	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.1 Betroffenengespräch“.....	18
2.30	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.2 Schriftliche Befragungen“	19
2.31	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.3 Nutzertestung“	19
2.32	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.4 Erfahrungsberichte“	20
2.33	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.5 Konsultation“	20
2.34	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.6 Stellungnahmeverfahren“.....	20
2.35	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.7 Mitwirkung in Gremien des IQWiG“	20
2.36	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.1 Qualitative Forschungsergebnisse zur Erfassung von Betroffenenperspektiven“.....	21
2.37	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.2 Patientenwege“	22
2.38	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien“	23
2.39	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.4 Sonstige Einbindung“	23
2.40	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.1 Tabellarische Übersicht“.....	23
2.41	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.2 Arzneimittelbewertung“	24
2.42	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.3 Bewertung nicht medikamentöser Verfahren“	24
2.43	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.4 ThemenCheck Medizin“	25

2.44	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.5 Gesundheitsinformationen“	25
2.45	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.6 Sonstige Arbeitsfelder“	25
2.46	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.4.1 Evaluation von Methoden und ihrer Anwendung“	25
2.47	Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „9 Informationsbeschaffung“	26
2.48	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken“	26
2.49	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken, A) Recherchen zur Projektvorbereitung“	26
2.50	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken, C) Auswahl der Datenbanken“	27
2.51	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.2.2 Überprüfung der Vollständigkeit“	27
2.52	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.6 Übergeordnete Aspekte der Vertrauenswürdigkeit“	27
2.53	Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „10 Informationsbewertung“	28
2.54	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien“	29
2.55	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.3 Rangordnung verschiedener Studienarten / Evidenzgrade“	30
2.56	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.4 Aspekte der Bewertung des Verzerrungspotenzials“	30
2.57	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten“	30
2.58	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.3.7 Metaanalyse“	32
2.59	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.3.8 Indirekte Vergleiche“	39
2.60	Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.4 Qualitative Methoden“	40
2.61	Würdigung der Stellungnahmen zum Literaturverzeichnis.....	40
	Literaturverzeichnis.....	41
3	Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	46
3.1	Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	46
3.2	Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	48
3.3	Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	48
3.4	Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	49
3.4.1	Tagesordnungspunkt 1: Begrüßung	49
3.4.2	Tagesordnungspunkt 2: Neues Kapitel zur Einbindung von Betroffenen	51

3.4.3	Tagesordnungspunkt 3: KI-Tools für die Informationsbeschaffung.....	66
3.4.4	Tagesordnungspunkt 4: Anforderungen an kombinierte Endpunkte	70
3.4.5	Tagesordnungspunkt 5: Durchführung von bayesschen Metaanalysen.....	75
Anhang A	Dokumentation der Stellungnahmen	100

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	Anwendungsbegleitende Datenerhebung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
CERQual	Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research
EU-HTA	European Union Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCA	Joint Clinical Assessment
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAISE	Responsible AI Use in Evidence Synthesis
REML	Restricted Maximum Likelihood
SDM	Shared Decision Making

1 Dokumentation der Anhörung

Am 25.02.2025 wurde der Entwurf der Allgemeinen Methoden in der Version 8.0 vom 25.02.2025 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.04.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 42 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.06.2025 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

2 Würdigung der Anhörung

Im Stellungnahmeverfahren zum Dokument „Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 8.0“ vom 25.02.2025 gingen bis zum 29.04.2025 Stellungnahmen von 42 Organisationen, Institutionen und Firmen ein. Alle Stellungnahmen wurden in der Überarbeitung des Methodenpapiers berücksichtigt. Wiederholte Argumente aus früheren Anhörungen werden hier nicht wiederholt gewürdigt. Ebenso werden Argumente zu Abschnitten, die in der vorliegenden Version des Methodenpapiers gar nicht verändert wurden, hier nicht gewürdigt, sofern diese Argumente nicht zu einer Anpassung des Methodenpapiers geführt haben. Sofern sich aus den Stellungnahmen Änderungen im Methodenpapier ergeben haben, ist dies im vorliegenden Dokument explizit beschrieben. Redaktionelle Hinweise wie z. B. Fehler im Literaturverzeichnis haben wir aufgenommen und umgesetzt; dies wird im Weiteren aber nicht näher ausgeführt.

2.1 Würdigung allgemeiner Anmerkungen

2.1.1 Markierung inhaltlicher Änderungen

In einer Stellungnahme wird angeregt, überarbeitete Inhalte im Entwurf der Allgemeinen Methoden besser zu markieren, z. B. durch farbliche Hervorhebungen, um gezielter auf methodische Anpassungen eingehen zu können.

Alle inhaltlichen Änderungen werden im Abschnitt „Was ist neu?“ mit Verweis auf die Kapitel- bzw. Abschnittsnummer aufgelistet. Es ist aber korrekt, dass die genauen Änderungen in manchen Fällen schwierig zu finden sind. Wir werden bei zukünftigen Entwürfen der Allgemeinen Methoden in Abhängigkeit der konkreten Änderungen überlegen, ob eine bessere Markierung der Änderungen möglich ist.

2.1.2 Anmerkung zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel

In mehreren Stellungnahmen wird vorgeschlagen, die Anmerkung zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel im Abschnitt „Was ist neu?“ zielführender zu formulieren.

Dieses Argument ist berechtigt und die allgemeine Anmerkung zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel im Abschnitt „Was ist neu?“ wurde umformuliert.

2.2 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2 Produkte des Instituts“

In einzelnen Stellungnahmen wurde der Wunsch geäußert, dass das IQWiG eine über die aktuellen Produkte bzw. Aufgaben gemäß § 35a und § 137e SGB V hinausgehende allgemein zugängliche Beratung zur Studienplanung anbietet mit dem Ziel, Studienverantwortliche methodisch zu unterstützen und so zu einer verbesserten Qualität von Studien, die die Grundlage in G-BA-Beratungsverfahren darstellen, beizutragen.

Das Anliegen einer guten Studienplanung unter Einbezug nötiger Expertise, ggf. auch aus dem IQWiG, wird prinzipiell begrüßt. Allerdings hat das IQWiG gemäß seiner Aufgabendefinition im SGB V derzeit kein gesetzliches Mandat für allgemein zugängliche Beratungsleistungen. Den Stellungnehmenden steht jedoch als Personen, Institutionen und Industrieunternehmen frei, entsprechende Vorschläge zur Gesetzesanpassung, das Aufgabenportfolio des IQWiG um entsprechende Beratungsleistungen zu erweitern, an den Gesetzgeber zu richten.

2.3 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.2 Rapid Report“

In 2 Stellungnahmen wird die Einführung eines optionalen öffentlichen Stellungnahmeverfahrens zum Rapid Report begrüßt. Ergänzend wird vorgeschlagen, das Stellungnahmeverfahren vor Finalisierung des Rapid Reports nicht allein in Fällen mit besonderem Bedarf durchzuführen, sondern als Standard zu etablieren.

Rapid Reports werden vorrangig bei besonders zeitnah zu deckenden Informationsbedarfen beauftragt. Um dieses Ziel zu erreichen, erfolgt die Erstellung eines Rapid Reports gegenüber der eines Berichts grundsätzlich anhand beschleunigter Prozesse. Da das (bei Berichten obligate) Stellungnahmeverfahren zur vorläufigen Bewertung einen zeitintensiven Bearbeitungsschritt darstellt, ist die Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens zu vorläufigen Rapid Reports nur bei besonderem Bedarf angemessen und notwendig, um die Auftragsbearbeitung grundsätzlich nicht unangemessen zu verzögern. Über einen besonderen Bedarf eines Stellungnahmeverfahrens beim Rapid Report entscheidet der Auftraggeber bei der Auftragskonkretisierung.

2.4 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.10 ThemenCheck-Bericht“

In 1 Stellungnahme wird auf die Änderung eingegangen, dass Teile von ThemenCheck-Berichten künftig auch intern erstellt werden können. Die Stellungnehmenden schlagen vor, genau zu kennzeichnen, welche Teile eines Berichts künftig intern und welche extern erstellt werden. Zudem wird angeregt, Kriterien für die Entscheidung bezüglich der internen Bearbeitung zu nennen.

Die Beschreibung der Erstellung wurde angepasst, insbesondere wurde die Entscheidung bezüglich Art und Umfang der internen Bearbeitung in den Text aufgenommen und spezifiziert, wann ThemenCheck-Berichte einen Herausgeberkommentar enthalten. Die Methode zur Erarbeitung von ThemenCheck-Berichten wird derzeit weiter überprüft mit dem Ziel, mittelfristig mehr Bürgeranfragen beantworten zu können. Die derzeitigen Änderungen bilden daher einen vorläufigen Zwischenstand ab.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „2.1.11 Evidenzbericht“

Eine Stellungnahme regt an, die Beteiligung der AWMF am Prozess der Beauftragung sowie die Abstimmung des IQWiG mit den Leitliniengruppen im Erstellungsprozess herauszustellen.

Die Darstellung des Erstellungsprozesses für Evidenzberichte wurde gemäß der Verfahrensabsprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit abgebildet. Die infrage kommenden Leitlinienklassen wurden ergänzt. Die Rolle der AWMF vor Auftragserteilung wird im Text bereits angemessen dargestellt, das Flow Chart beginnt allerdings mit der Auftragserteilung durch das BMG. Die Kooperation mit den Leitliniengruppen zur Erarbeitung und Konkretisierung der jeweiligen Aufträge erfolgt vor und kurz nach Auftragserteilung in formal festgelegten Prozessen, die jeweils im Text bzw. im Flow Chart abgebildet sind. Im Rahmen der Erstellung der Berichte sind Rücksprachen mit der Leitliniengruppe bei Klärungsbedarf wichtig und sinnvoll, erfolgen aber nicht in formal festgelegten Prozessen, sondern nach Bedarf. Zudem werden die Berichte vor Veröffentlichung regelhaft in den Leitliniengruppen vorgestellt, beides wurde entsprechend im Flow Chart abgebildet.

2.6 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“

In 1 Stellungnahme wurde vorgeschlagen, die Bewertung der Überlebenszeit anhand der Überlebensrate zu ergänzen.

Aus der Stellungnahme wird nicht klar, was der genaue Änderungsvorschlag der Stellungnehmenden ist. Vermutlich stellen sie darauf ab, dass der Endpunkt Gesamtüberleben nicht allein auf Basis einer Überlebenszeitanalyse, sondern auch anhand eines Vergleichs der Überlebensraten nach einer bestimmten Zeit bewertet werden soll (z. B. 5-Jahres-Überlebensrate). Zunächst ist anzumerken, dass in Abschnitt 3.3.3 des Methodenpapiers lediglich für verschiedene Effektmaße beschrieben wird, wie die Schwellenwerte für die Kategorien des Ausmaßes des Zusatznutzens ermittelt werden. Es werden keine methodischen Vorgaben zur Operationalisierung oder Auswertungsarten von patientenrelevanten Endpunkten gemacht. Demzufolge sind auch Auswertungen einer 5-Jahresüberlebensrate (z. B. als relatives Risiko) nicht ausgeschlossen, sofern sie methodisch adäquat durchgeführt worden sind und ein für die zu bewertende Fragestellung inhaltlich adäquater, im Studienprotokoll präspezifizierter Zeitraum gewählt wurde. Es ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass eine Validierung der Bewertungsmethodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens fehlt.

Die Methodik zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sowie deren Herleitung ist in Anhang A des Methodenpapiers detailliert beschrieben und auch international publiziert [42]. Darüber hinaus hat sich die Methodik in mittlerweile 14 Jahren seit Beginn der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewährt. Dennoch sollte geschaut werden, ob es Anpassungsbedarf an der Methodik gibt. Dafür hat das IQWiG in dem Arbeitspapier GA23-01 „Ausmaßmethodik Zusatznutzen – Empirie aus Dossierbewertungen“ empirisch geprüft, inwieweit durch die Anwendung der im Jahr 2011 entwickelten Ausmaßmethodik die in der

Entwicklung der Methodik festgelegten gewünschten Effektgrößen tatsächlich erreicht werden [15]. Dieser Abgleich zwischen gewünschten und tatsächlichen Effekten kann die Ausgangsbasis für eine Diskussion zur Weiterentwicklung der Ausmaßmethodik darstellen. Es ergibt sich aktuell kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In einer Stellungnahme wurde vorgeschlagen, dass der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier vorhandene Indikationsregister benennt und charakterisiert, die potenziell zur Generierung von Evidenz aus versorgungsnahen Daten geeignet sind. Dies solle der Transparenz über mögliche primäre Datenquellen für zukünftige anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) dienen.

Der Vorschlag der Stellungnehmenden ist zunächst nachvollziehbar, aber aus verschiedenen Gründen nicht praktikabel. Zum einen werden die Anforderungen an das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht im Methodenpapier des IQWiG beschrieben, sondern in der Verfahrensordnung des G-BA [12]. Um den Vorschlag der Stellungnehmenden umzusetzen, bedarf es also einer Änderung der Verfahrensordnung. Zum anderen kann der G-BA AbDs nach § 35a, Abs. 3b SGB V nur für Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen fordern. Vor diesem Hintergrund erscheint es fraglich, ob eine Darstellung und Charakterisierung möglicher Indikationsregister im Dossier für alle Arzneimittel angemessen sind. Ein weiteres Argument ist, dass der G-BA Verfahren zur AbD in der Regel bereits vor der Zulassung einleitet. Die Erstellung eines AbD-Konzeptes, in dem Indikationsregister als potenzielle primäre Datenquellen bewertet werden, liegt somit vor der Einreichung des Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer, sodass die Informationen aus dem Dossier für ein AbD-Konzept nicht nutzbar wären. Es ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass sich keine methodischen Anmerkungen finden und Inkonsistenzen bestehen, wie das Institut die Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung im Rahmen der Nutzenbewertung eines Arzneimittels gemäß § 35a SGB V überprüft.

Die methodischen Grundlagen für die Bewertung sind in der Dossiervorlage dargestellt. So finden sich dort z. B. in Abschnitt 3.3.3 Angaben dazu, welche Packungen für die Kostenbestimmung herangezogen werden sollen oder um welche Rabatte der Apothekenverkaufspreis zu reduzieren ist. Des Weiteren finden sich u. a. in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 Angaben dazu, wann Spannen anzugeben sind.

In jeder Dossierbewertung wird zunächst die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Kosten in ihren Einzelschritten genau beschrieben. Die Bewertung dieses Vorgehens wird in der Dossierbewertung spezifisch in Bezug auf die zu beantwortende

Fragestellung, für die einzelnen Berechnungsschritte des pharmazeutischen Unternehmers transparent dargestellt und jeweils begründet.

Aus § 139a Abs. 1 SGB V ergibt sich, dass das IQWiG ein fachlich unabhängiges wissenschaftliches Institut ist. In § 139b Abs. 4 SGB V ist geregelt, dass das Institut seine Arbeitsergebnisse dem G-BA als Empfehlungen zuleitet. Damit müssen die Bewertungsergebnisse des IQWiG und des G-BA nicht notwendigerweise gleich ausfallen.

Für das Methodenpapier ergibt sich daher kein Änderungs- oder Ergänzungsbedarf.

2.7 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept)“

Von mehreren Stellungnehmenden werden die Anpassungen in Abschnitt 3.3.4 des Methodenpapiers begrüßt, sodass aus ihrer Sicht kein Änderungsbedarf besteht.

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass die methodische Herangehensweise hinsichtlich der Überprüfung der Zwischenanalysen in das Methodenpapier aufgenommen werden. Zudem sollte aus Sicht der Stellungnehmenden eine klare Prozessbeschreibung erfolgen, welche Schritte das IQWiG durchführt und welche Möglichkeiten der Stellungnahme es gibt.

Die Ziele der Überprüfung der Zwischenanalysen der AbD sind in der Verfahrensordnung des G-BA beschrieben [12]. Demnach prüft der G-BA zum einen, ob der pharmazeutische Unternehmer (pU) seinen Verpflichtungen gemäß Forderungsbeschluss nachgekommen ist. Zum anderen, ob die AbD unverändert weiterlaufen kann, oder ob Anpassungen notwendig sind. Darüber hinaus kann der G-BA zu der Einschätzung kommen, dass die AbD beendet werden kann, weil die Datenerhebung bereits ausreicht, um eine erneute Nutzenbewertung durchzuführen, oder dass die AbD wegen Vergeblichkeit beendet werden sollte. Für das Addendum des IQWiG zum AbD-Konzept erfolgt ein Abgleich der vom pU mit der Zwischenanalyse vorgelegten Daten mit der Studienplanung. Die Einschätzung über das weitere Vorgehen der AbD folgt den im Methodenpapier formulierten Grundsätzen, sodass eine Aufnahme der methodischen Herangehensweise in das Methodenpapier insgesamt nicht sinnvoll ist. Es ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In einer Stellungnahme wird Bezug genommen auf die Aussage in Abschnitt 3.3.4 des Methodenpapiers, dass aus einer nicht randomisierten Studie aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die Stellungnehmenden fragen, inwiefern diese vorausgesetzte Effektstärke

internationaler wissenschaftlicher Standard bei der Beurteilung der in solchen Studien beobachteten Effekte sei.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wie die AbD sind besonders anfällig für systematische Verzerrung der Ergebnisse. Die wesentlichen Biasarten betreffen Verzerrung aufgrund von Confounding, Information Bias (Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Behandlung oder einer Verletzung der Beobachtungsgleichheit) oder zeitbezogene Biasarten (z. B. Immortal Time Bias) [4,29]. Diese Biasarten lassen sich auch durch ein sorgfältiges Studiendesign nicht vollständig vermeiden. Insbesondere nicht gemessene oder unbekannte Confounder stellen ein großes Problem dar, da diese weder in der Planungsphase der Studie noch in der Auswertung berücksichtigt werden können. Um dieser inhärenten Schwäche des nicht randomisierten Vergleichs und damit auch der AbD zu begegnen, wurde im Rapid Report A19-43 vorgeschlagen, Aussagen zum Nutzen oder Schaden erst ab einer bestimmten Effektstärke abzuleiten. Dies soll statistisch in Form einer verschobenen Nullhypothese umgesetzt werden. Das bedeutet, dass ein Effekt erst dann abgeleitet wird, wenn das 95 %-Konfidenzintervall vollständig jenseits der Schwelle für die verschobene Nullhypothese liegt. Die verschobene Nullhypothese, wie sie im Rapid Report A19-43 vorgeschlagen wurde [14], ist ebenfalls eine Maßnahme, die Sicherheit der Aussagen aus einer nicht randomisierten Studie zu verbessern. Verschobene Nullhypotesen wurden bereits vor vielen Jahren für den Zweck vorgeschlagen, die Sicherheit von Aussagen zu erhöhen, bspw. im Zusammenhang mit der Bewertung der klinischen Relevanz [49]. Auch in den aktuellen Guidance-Dokumenten für das EU-HTA-Verfahren sind verschobene Nullhypotesen im Zusammenhang mit der Interpretation aus nicht randomisierten Vergleichen als Option benannt [28]. In der Literatur werden verschiedene alternative Verfahren bspw. der quantitativen Biasanalyse vorgeschlagen [4]. Diese verfolgen im Wesentlichen einen ähnlichen Ansatz und haben das Ziel, Aussagen darüber zu erlauben, wie sicher das Ergebnis einer nicht randomisierten vergleichenden Studie ist. Sie sind allerdings mit starken Annahmen verbunden und führen bei Nichterfüllung der Annahmen zu falschen Ergebnissen. Einen wissenschaftlichen Standard, wie groß die Schwelle für die verschobene Nullhypothese sein sollte, gibt es derzeit nicht. Seit der Veröffentlichung von A19-43 (im Mai 2020) hat sich in der Fachwelt zunehmend ein Bewusstsein dafür entwickelt, dass für aussagekräftige Ergebnisse aus Beobachtungsstudien qualitativ hochwertige Daten unverzichtbar sind [19]. Eine methodische Weiterentwicklung stellt die systematische Identifikation von Confoundern gemäß des von Pufulete 2022 [37] beschriebenen Vorgehens dar. Die bisherigen Erfahrungen mit der Prüfung der von den pUs eingereichten Studienunterlagen hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung zur Durchführung der AbDs zeigen, dass eine gute Planung nicht randomisierter vergleichender Studien auf Basis versorgungsnaher Daten – die die bestehenden Quellen für systematische Verzerrung bestmöglich adressiert – gelingen kann. Vor dem Hintergrund der methodischen

Weiterentwicklungen erscheint es angezeigt, sich in einem nächsten Schritt einer Überprüfung der in A19-43 festgelegten Schwelle anzunehmen. Der Abschnitt 3.3.4 wird im Methodenpapier entsprechend angepasst.

Das Ziel der AbD ist es, den Zusatznutzen des Arzneimittels, für das die AbD durchgeführt wurde, zu quantifizieren [1]. Die mit dem nicht randomisierten Vergleich einhergehende Unsicherheit wird auch bei der Quantifizierung des Zusatznutzens berücksichtigt. Die Quantifizierung wird deshalb nicht, wie in der in Anhang A des Methodenpapiers beschriebenen Methodik auf Endpunktebene vorgenommen, sondern qualitativ durch Betrachtung der gesamten Evidenz über alle Endpunkte hinweg. Diese qualitative Einschätzung erfolgt auf Basis der in § 5, Abs. 7 der AM-NutzenV [5] formulierten Kriterien für die verschiedenen Ausmaßkategorien. Im Methodenpapier ist dieses grundsätzliche Vorgehen entsprechend ergänzt.

In einer Stellungnahme wird hinterfragt, wie zur Generierung aussagekräftiger Ergebnisse in der AbD für eine anschließende Nutzenbewertung die erreichbare Rekrutierungszahl und -dauer zukünftig abgeschätzt werden sollen.

In den AbD-Konzepten werden unter anderem die Themen Dauer und Umfang der AbD bearbeitet. Diese umfassen die Einschätzung, ob genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (die notwendige Fallzahl) eingeschlossen und beobachtet werden können, um aussagekräftige Daten für die AbD zu sammeln. Wie im vorläufigen Rapid Report A25-13 „Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ beschrieben [18], hängt die Herangehensweise von den zur Verfügung stehenden Informationen ab. Liegen ausreichende Informationen vor, die eine (grobe) Annahme für den erwarteten Effekt erlauben, wird eine orientierende Fallzahlschätzung durchgeführt. In vielen Fällen sind die notwendigen Informationen aber nicht vorhanden. In diesen Fällen wird die im jeweils vorliegenden Anwendungsgebiet vorhandene Anzahl an Patientinnen und Patienten als Ausgangspunkt genommen. Weitere Ausführungen finden sich im oben genannten Rapid Report. Es ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

2.8 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „3.5.1.1 „Test-Treatment-Studies: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Kette“

In einer Stellungnahme wird hinterfragt, ob wirklich im Bereich diagnostischer oder prognostischer Interventionen die „Anforderungen für einen Nutzen [...] in der Regel das Vorhandensein von RCT-Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten“ erfordern. Denn auch Studien zur diagnostischen oder prognostischen Güte könnten für den Nutzennachweis ausreichen, insbesondere sofern das Risiko eines bestimmten Gesundheitszustands aufgrund eines negativen Testergebnisses so gering sei, dass „jede potenzielle absolute Risikoreduktion

zu gering wäre, um klinisch relevant zu sein.“ In der Stellungnahme wird auf den IQWiG-Abschlussbericht D14-01 verwiesen, wo dieser methodische Weg vom IQWiG bereits beschritten worden sei. Der Stellungnehmende schlägt vor zu formulieren: „Ansonsten werden prospektiv-retrospektive Studien und Prognose- und Konkordanzstudien berücksichtigt.“

Den methodischen Ausführungen des Stellungnehmenden ist zuzustimmen. Dennoch wäre es falsch, bei Fehlen von RCTs eine automatische Berücksichtigung von Beobachtungsstudien mit Ergebnissen allein zur diagnostischen oder prognostischen Güte festzuschreiben, weil dies an bestimmte Bedingungen geknüpft ist. Auch wird es in der Arbeit des IQWiG nur selten diagnostische oder prognostische Tests geben, die eine solch deutliche Veränderung der Post-Test-Wahrscheinlichkeit gegenüber der Prä-Test-Wahrscheinlichkeit herbeiführen können. Da die speziellen Fälle, in denen Testgüte-Evidenz ausreichend sein kann, im Methodenpapier ausführlich beschrieben sind, ist hinreichend klar, in welchen Fällen von dem regelhaften Erfordernis von RCT-Ergebnissen abgewichen werden kann. Es ergibt sich somit kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

2.9 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.1.1 Hintergrund“

In einer Stellungnahme wird mit Hinblick auf den Empfehlungscharakter von Leitlinien angeregt, die Definition von Leitlinien dahin gehend anzupassen, dass das Wort „normativ“ gestrichen wird, da dies eher mit rechtsverbindlichen Richtlinien assoziiert sei.

Die Anregung wurde übernommen und die zitierte Literatur angepasst.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.2 Leitliniensynopsen“

In einer Stellungnahme wird mit Hinblick auf den Empfehlungscharakter von Leitlinien angeregt, das Wort „normativ“ durch „empfohlen“ zu ersetzen.

Die Anregung wurde übernommen.

2.11 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „5.2.2 Evidenzbasierte Leitlinien“

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass der standardisierte Domänenwert von < 30 % für die Domäne 3 des AGREE II – Instruments als Grenze für eine „evidenzbasierte Leitlinie sehr niedrig sei und es wird gefragt, wie dieser begründet wird.

Die Arbeit, die bereits im Abschnitt „Bewertung der methodischen Leitlinienqualität“ zitiert wird, wurde auch hier als Referenz eingefügt. Diese Arbeit begründet den Domänenwert von < 30 % als unzureichend für eine Evidenzbasierung. Dieser Wert ist als Minimalanforderung zu verstehen.

2.12 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „6.3.5 Umgang mit nominierten Themen, die aber letztlich nicht ausgewählt wurden“

Eine Stellungnahme regt an, den Abschnitt „Umgang mit nominierten Themen...“ dahin gehend zu konkretisieren, dass genauer beschrieben werden solle, unter welchen Bedingungen solche Themen einen erneuten Auswahlprozess durchlaufen.

Der Textabschnitt wurde dahin gehend modifiziert, dass vor erneutem Auswahlprozess zunächst geprüft wird, ob die Gründe für die Nichtauswahl weiterhin Bestand haben.

2.13 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „6.4 Sicherstellung der Qualität der ThemenCheck-Berichte“

Eine Stellungnahme regt an, die Aufzählung der Qualitätsmaßnahmen dahin gehend zu modifizieren, dass die Aussage bezüglich der „Erstellung entsprechend den Methoden des Instituts“ dieser Aufzählung vorangestellt wird. Zudem wird angemerkt, dass Angaben zur Qualitätssicherung des Formats ThemenCheck Kompakt fehlen.

Die Anregungen wurden übernommen.

2.14 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.1 Ziele der Gesundheitsinformationen“

Eine Stellungnahme weist auf eine missverständliche Darstellung der Definition des SDM hin. Der Kommentar ist nachvollziehbar.

Der entsprechende Textabschnitt wurde überarbeitet.

2.15 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.2.1 Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag“

In einer Stellungnahme wird um eine Erläuterung der Senkung der Prävalenzschwelle für die Aufnahme eines Themas / einer Erkrankung in den Themenkatalog von 1,0 auf 0,5 % gebeten, obwohl sich die zitierte Quelle (Koch K, Waltering A. IQWiG-Gesundheitsinformation: Pragmatischer Weg zum Themenkatalog. Dtsch Arztebl Ausg A 2016; 113(11): A489-A493) nicht geändert habe.

Im genannten Artikel wird das grundsätzliche Vorgehen bei der Erstellung des Themenkatalogs beschrieben. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung war die Zielgröße ein Katalog von 200 Themen. Später wurde die Erweiterung des Katalogs auf 300 Themen angestrebt. Infolge wurde die Prävalenzgrenze auf 0,5 % gesenkt. Da sich das eigentliche Vorgehen nicht geändert hat, halten wir die Referenz hier weiterhin für angemessen.

2.16 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.2.2 Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen“

In 2 Stellungnahmen wird der Verzicht auf eine Prüfung bereits bestehender Online-Angebote anderer Anbietenden wie gesetzliche Krankenkassen, Behörden, wissenschaftliche Institutionen etc. bei der Identifizierung der Informationsbedürfnisse bei der Themenvorbereitung hinterfragt.

Dieses Vorgehen haben wir nach sorgfältiger Abwägung des Aufwandes und des Nutzens als **mandatorischen** Bestandteil der Erstellung von Gesundheitsinformationen abgewandelt. Die zusätzlich zur Auswertung der qualitativen Forschung und direktem Kontakt mit Betroffenen gewonnenen Erkenntnisse waren in der Regel marginal. Auch Doppelarbeit wurde in der Regel nicht vermieden, da die anderweitig veröffentlichten Informationen häufig nicht unseren Anforderungen an evidenzbasierte Gesundheitsinformationen entsprachen und daher auch kein Verweis möglich war. Themenabhängig kann eine solche Prüfung aber weiterhin erfolgen.

2.17 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.3 Informationsbeschaffung zur Erstellung von Gesundheitsinformationen“

In einer Stellungnahme wird gebeten, ob es sich bei der Informationsbeschaffung bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen um eine wie anderswo im Methodenpapier beschrieben „fokussierte Informationsbeschaffung“ handelt.

Das ist korrekt und wird auch im einleitenden Absatz des Abschnitts dezidiert erwähnt.

2.18 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.9.2 Nutzertestung von Gesundheitsinformationen“

In 2 Stellungnahmen wird der methodische Wechsel von Fokusgruppen zu Einzelinterviews in der Nutzertestung hinterfragt. In einer Stellungnahme wird zudem die Zahl der einbezogenen Nutzerinnen und Nutzer von 5 kritisch angemerkt und die fehlende Orientierung an der theoretischen Sättigung bemängelt. Dies führt möglicherweise zu Verzerrungen.

Der Übergang zu virtuellen Einzelinterviews ermöglicht im Gegensatz zu Fokusgruppensitzungen vor Ort eine einfache deutschlandweite Rekrutierung von Testerinnen und Testern. Die Nutzer*innentestung dient einer ersten Prüfung unserer Textentwürfe auf Verständlichkeit und Anwendbarkeit. Die Ergebnisse fließen in die weitere Bearbeitung ein. Dabei besteht Klarheit, dass die Ergebnisse nicht repräsentativ sind. Die dafür notwendige Zahl von Teilnehmenden und der entsprechende Rekrutierungs- und Bearbeitungsaufwand für jedes Thema würde den vermittelbaren Aufwand und Ressourcenverbrauch deutlich überschreiten.

2.19 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.14 Benennung von Wirkstoffen, medizinischen Methoden und Geräten“

In einer Stellungnahme wird die Streichung eines Satzes zum Umgang von Interessenkonflikten von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IQWiG hinterfragt.

Der Satz wurde in diesem Abschnitt gestrichen, da er nicht spezifischer Teil der Methoden des Ressorts Gesundheitsinformation ist, sondern Grundsatz im gesamten Institut.

2.20 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „7.15.1 Hauptformate“

In einer Stellungnahme wird um Erläuterungen zum Format „Was Studien sagen“ gebeten.

Die Besonderheiten dieses Formates werden im Methodenpapier in Abschnitt 7.15.1 dargestellt. Dieses Format wird nicht regelhaft bei allen Themen erstellt. Wie auch bei anderen Formaten wird das themenspezifisch bei der Vorbereitung eines Themas entschieden.

2.21 Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „8. Einbindung von Betroffenen“

In einer Stellungnahme wird eine Ergänzung zur Methodik der Erstellung von Gesundheitsinformationen in Leichter Sprache angeregt.

Wir nehmen die Anregung gern auf. Uns ist die Bedeutung des Themas bewusst und wir pilotieren zurzeit eine entsprechende Erweiterung unsers Angebotes. Es erfolgt keine Änderung in diesem Methodenpapier.

In mehr als 15 Kommentaren von verschiedenen Stellungnehmenden in der schriftlichen Anhörung – verteilt über diverse Abschnitte des neuen Kapitels 8 zur Betroffeneneinbindung und zudem in der mündlichen Erörterung am 11. Juni 2025 – wurde von Stellungnehmenden angemerkt, dass das IQWiG Betroffene nicht im Sinne einer echten Partizipation an seinen Arbeitsprozessen beteilige. Vielmehr seien die Mehrzahl der beschriebenen Formen des Einbezugs von Betroffenen wie etwa die Konsultation in persönlichen Betroffenengesprächen zu Projektbeginn oder schriftliche Befragungen nur „Vorstufen“ echter Beteiligung, wie sie in publizierten Modellen und Konzepten (z. B. „Ladder of Citizen Participation“ von S. Arnstein 1969) der Bürgerbeteiligung an öffentlich-politischen Prozessen auch für das Gesundheitswesen mit jeweiligen Endzielstufen mitbestimmender und gleichberechtigter Beteiligung beschrieben ist. Hier werden nachfolgend diese Stellungnahmen summarisch gewürdigt, ohne in den verschiedenen Abschnitten des Kapitels 8 auf eine diesbezügliche Thematisierung jeweils gesondert einzugehen.

Wie im Abschnitt 8.1.2 dargelegt, sieht der Rechtsrahmen des SGB V im dort kodifizierten Zusammenspiel zwischen dem G-BA und dem IQWiG im § 139a (5) in Hinsicht auf eine

Betroffenenbeteiligung für das IQWiG nur Stellungnahmehrechte für die vom Bundesgesundheitsministerium anerkannten maßgeblichen Patienten- und Selbsthilfeorganisationen vor, was für einige Stellungnehmende keine Partizipation, sondern nur eine Vorstufe von Beteiligung darstellt. Aus diesen Gesetzesvorgaben leiten sich jedoch zunächst die grundsätzlichen Notwendigkeiten des Instituts für die Beteiligung von Betroffenen in seinen Arbeitsprozessen und bei der Produkterstellung ab.

Das neue Kapitel zur Einbindung von Betroffenen zeigt im Überblick, dass das Institut in den mehr als 20 Jahren seit seiner Gründung auf vielfältige Weise den Einbezug von Betroffenenperspektiven ausgestaltet hat, auch wenn die gesetzlichen Rahmenbedingungen diesbezüglich nur wenig Vorgaben machen. Das IQWiG orientiert sich dabei wie am Ende des Abschnitts 8.1.1 der Allgemeinen Methoden ausgeführt an der für den HTA-Bereich auch von INAHTA international formulierten Empfehlung, je nach Aufgabenbereich, gesetzlichen Vorgaben und dafür vorhandenen zeitlichen und materiellen Ressourcen einer HTA-Organisation auf direkte oder indirekte Art und Weise Betroffenenperspektiven in seine Arbeit einzubeziehen („Involvement“).

Eine Partizipation von Betroffenen mit Auswirkungen („impact“) zum Beispiel auf die Bewertungsergebnisse der IQWiG-Berichte, etwa durch Beteiligung von Betroffenen an der Beurteilung und zusammenfassenden Gewichtung der Studien- und Datenlage oder der Fazitformulierung für einen Bericht (siehe Abschnitt 8.1.6 der Allgemeinen Methoden) ist nicht in den für das Institut geltenden sozialrechtlichen Rahmenvorgaben vorgesehen. Hier existieren – wie im Abschnitt 8.1.2 der Allgemeinen Methoden dargelegt – gesetzlich verankerte Beteiligungsmöglichkeiten für Betroffene und deren Organisationen im Kontext der G-BA-Prozesse und der damit zusammenhängenden Beauftragung des IQWiG oder der Diskussion und Würdigung seiner Berichte.

Eine wie in einigen Stellungnahmen vorgeschlagene Darstellung mit Einordnung der einzelnen Methoden und Prozesse zur Einbindung der Betroffenenperspektiven zu einem der publizierten Stufen- oder Matrixmodelle der Partizipation von Patientinnen und Patienten oder Bürgerinnen und Bürgern ist daher nicht sinnvoll.

Aus den Stellungnahmen zu diesem Thema ergibt sich als Konsequenz, dass das Kapitel neu überschrieben wird mit „Einbindung von Betroffenenperspektiven“. Es erfolgt im einleitenden Abschnitt 8.1.1 der Allgemeinen Methoden eine diesbezügliche Klarstellung, die deutlich machen soll, dass vor dem Hintergrund des hierfür gültigen gesetzlichen Rahmens das IQWiG in diesem Kapitel nicht primär Partizipation von Betroffenen beschrieben wird, sondern die historisch gewachsene Vielfalt der direkten und indirekten Einbindung (als Übersetzung von „Involvement“) von Betroffenenperspektiven im Einklang mit internationalen Empfehlungen für den HTA-Bereich (z. B. INAHTA).

In mehreren Stellungnahmen im Rahmen der schriftlichen Anhörung und auch wiederholt im Kontext der mündlichen Erörterung ist darauf hingewiesen worden, dass in der Darlegung zur Einbindung von Betroffenen nicht klar genug geworden sei, welche Auswirkung („Impact“) der Einbezug von Betroffenenperspektiven konkret auf die Arbeitsprozesse und Produkte des IQWiG habe und dass es daher wichtig sei, den jeweiligen Impact der Betroffeneneinbindung transparent zu dokumentieren. Diese Stellungnahmen sind inhaltlich zum Teil mit der Frage nach (gleichberechtigter) Partizipation von Betroffenen in der Arbeit des Instituts verknüpft worden.

Wie die in der mündlichen Erörterung durch die vom IQWiG gestellte Frage an die beteiligten Stellungnehmenden deutlich gemacht hat, ist dies ein wichtiges Thema, für das es bisher international im HTA-Bereich noch keine Standards und auch wenige „Best-Practice“-Beispiele gibt. Die Ergebnisse von Nutzertestungen von Gesundheitsinformationen fließen routinehaft in deren Überarbeitungen ein. Ebenso sind die möglichen Auswirkungen von schriftlichen Befragungen am Ende von Abschnitt 8.2.2.2 für die AMNOG-Bewertungen beschrieben. Die Dokumentation der Ergebnisse von Betroffenengesprächen (siehe Abschnitt 8.2.2.1) sind hingegen noch Gegenstand institutsinterner Beratungen. Dies war auch der Hintergrund der darauf bezogenen Frage in der Erörterung. Es erfolgen daher diesbezüglich aktuell keine konkreten Änderungen im Kapitel 8 zur Einbindung von Betroffenenperspektiven.

In mehreren schriftlichen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass aus den Darlegungen im Kapitel zur Einbindung von Betroffenenperspektiven nicht klar genug hervorgehe, was Ziel und Zweck dieser Bemühungen des Instituts seien und dass dies für jeden Arbeitsprozess und jedes Produkt detailliert transparent gemacht werden solle.

Die in Abschnitt 8.1.1 der Allgemeinen Methoden zitierten Quellen markieren den allgemeinen Anspruch, der international im Bereich EbM und HTA für die Zielsetzung des Einbezugs von Betroffenen(-perspektiven) in die Arbeitsprozesse auf einer wertebezogenen Metaebene formuliert wird. Gleichwohl fehlen empirische Belege dafür, ob und auf welche Weise diese Ziele erreicht werden, wie im Zusammenhang mit fehlenden Standards im selben Abschnitt 8.1.1 weiter unten dargelegt wird.

Für das Institut wird die Zielsetzung der Einbindung von Betroffenenperspektiven im Methodenpapier mit einem ergänzten Satz in Abschnitt 8.1.1 (2. Absatz) der Allgemeinen Methoden in generischer Form weiter konkretisiert.

2.22 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.1 Patienteneinbindung als internationaler Standard“

In einer Stellungnahme wird angeregt, das Verständnis von Betroffenenbeteiligung anhand eines Modells darzulegen und den Nutzen der Beteiligung stärker zu konkretisieren.

Wir verweisen auf die ausführlichen Erläuterungen zu den gewürdigten Stellungnahmen zu den Themen „Partizipation“, „Impact“ und „Zielsetzung der Einbindung von Betroffenenperspektiven“ im vorhergehenden Abschnitt 2.21.

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass der am Ende des Abschnitts erfolgte Hinweis auf das Fehlen eines internationalen Standards zur Patientenbeteiligung im HTA-Bereich zu stark als Mangel herausgestellt werde und besser mit positiver Konnotation erwähnt werden solle, dass das Institut mit seiner praktizierten Methodenvielfalt in diesem Feld dadurch eine kontextsensible Einbindung von Betroffenen und deren Perspektiven erzielen könne.

Es erscheint uns wichtig, den fehlenden Konsensus für die angemessenste Art der Betroffenenbeteiligung und der Einbindung ihrer Perspektiven in HTA-Prozessen in diesem Kapitel nüchtern als Faktum anzusprechen, denn gäbe es einen diesbezüglichen international akzeptierten Standard in der evidenzbasierten Medizin bzw. für das Health Technology Assessment, wäre das IQWiG aufgrund der gesetzlichen Anforderung in § 139a SGB V einem solchen Standard verpflichtet.

2.23 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.2 Gesetzliche Anforderung im SGB V und Patientenvertretung im G-BA“

In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, den ersten Satz auf S. 154 Absatz 3 zu ergänzen: „...die verschiedenen direkten und indirekten Formen der Einbindung von Betroffenen und Patientenorganisationen und indirekten Formen der Einbindung von Betroffenenperspektiven ...“

Dieser Vorschlag wurde im Methodenpapier umgesetzt, weil er zur Klarstellung beiträgt und auch zur Änderung der Kapitelüberschrift in „Einbindung der Betroffenenperspektiven“ passt.

2.24 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.3 Terminologie und aufgaben-spezifische Einbindung der Betroffenenperspektive“

Einige Stellungnehmende haben das Thema der Repräsentativität (direkt) eingebundener Betroffener angesprochen und dieser Aspekt wurde vom Institut auch als Frage an die Teilnehmenden in der mündlichen Erörterung adressiert.

Wie in diesem Abschnitt und auch in Abschnitt 8.1.6 der Allgemeinen Methoden thematisiert, ist das als relevant anerkannte Ziel der Repräsentativität einbezogener Betroffener und Patientenvertretungen häufig schwierig erreichbar. Wenn vom Auftraggeber gewünscht oder für das jeweilige Format (z. B. eine Entscheidungshilfe) für wichtig erachtet, und von den Rahmenbedingungen her möglich, versucht das IQWiG sich diesem Ziel zu nähern.

Das Institut prüft die in der mündlichen Erörterung von Teilnehmenden formulierte Idee, auftragsunabhängig und befreit vom Druck durch Fertigstellungstermine erkrankungsbezogene Fokusgruppen mit einer größeren und somit womöglich vielfältigeren Perspektiven umfassenden Gruppe von Betroffenen durchzuführen. Auch jetzt bereits werden, wie in Abschnitt 8.2.2.1 der Allgemeinen Methoden erwähnt, im Ressort Arzneimittelbewertung auftragsunabhängige Betroffenengespräche organisiert.

In einer Stellungnahme wird die Verwendung des Begriffs „Behinderte“ kritisiert.

Die Formulierung wurde in „Menschen mit Behinderungen“ geändert.

Eine Stellungnahme thematisiert die Rolle, die „Patient Advocates“ derzeit in der Arbeit des IQWiG haben.

Der Abschnitt 8.1.3 der Allgemeinen Methoden stellt aus unserer Sicht hinreichend klar, dass sich „Patient Advocates“ wie andere auch an den offenen Stellungnahmeverfahren des Instituts beteiligen können (siehe Abschnitt 8.2.2.6 der Allgemeinen Methoden). Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für das Methodenpapier.

In einer Stellungnahme erfolgt der Hinweis, dass das englische Programm „INVOLVE“ zur Einbindung Betroffener aus schwer erreichbaren Zielgruppen in der ursprünglichen Form nicht mehr existent sei.

In den Allgemeinen Methoden wurde die dazugehörige Referenz geändert.

2.25 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.4 Methoden der Einbindung von Betroffenen“

Ein Stellungnehmender weist darauf hin, dass noch klarer herausgestellt werden solle, welche Auswirkung und welches Gewicht die Betroffenenbeteiligung bzw. die Einbindung der Betroffenenperspektiven in der Produkterstellung hat.

Wir verweisen auf die Erläuterung zum Thema „Impact“ im Abschnitt 2.21.

In einer Stellungnahme wird angeregt, die Abschnittsüberschrift zu ändern in „Methoden der Einbindung von Betroffenenperspektiven“.

Im Verbund mit der Änderung der Kapitelüberschrift wurde dieser Vorschlag umgesetzt.

Eine Stellungnahme enthält den Vorschlag, ein theoretisches Partizipationsmodell anzugeben und dem die genannten Methoden der Einbindung zuzuordnen.

Es wird auf die Erläuterung zum Thema „Partizipation“ in Abschnitt 2.21 verwiesen.

Eine Stellungnahme spricht die möglicherweise inkonsistente Verwendung der Begriffe „Fokusgruppen“ und „Gruppeninterviews“ im gesamten Kapitel an.

Die Formulierungen im Text werden vereinheitlicht. Es wird durchgängig der Begriff „Fokusgruppen“ verwendet.

2.26 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.1.5 Wege zur Gewinnung von Betroffenen“

In 2 Stellungnahmen wird vor dem Hintergrund des Themas der Repräsentativität von Betroffenen der Wunsch formuliert, dass nicht nur Betroffene aus bzw. über Patientenorganisationen für eine Beteiligung gewonnen werden, zu denen gewachsene Kooperationsbeziehungen bestehen, sondern auch nicht organisierte Patientinnen und Patienten eingebunden werden sollten.

Das IQWiG versucht schon heute, wie beschrieben auf vielfältige Weise Betroffene für eine direkte Mitwirkung in den hierfür infrage kommenden Arbeitsprozessen zu gewinnen. So nehmen etwa regelhaft überwiegend nicht organisierte Betroffene an den Gesprächen teil, die zu Beginn von Nutzenbewertungen nach § 139a SGB V geführt werden.

Für das Thema Repräsentativität von Betroffenen verweisen wir auf die Erläuterungen dazu in Abschnitt 2.24.

2.27 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2 Formen und Ziele der Einbindung von Betroffenenperspektiven“

Eine Stellungnahme bezieht sich auf das Thema „Impact“ der Betroffeneneinbindung, gleichlautend mit einer Stellungnahme zum Abschnitt 8.1.4.

Es wird auf die Erläuterung zu dem Thema in Abschnitt 2.21 verwiesen.

2.28 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.1 Vorbemerkung zu direkten und indirekten Formen der Einbindung“

Eine Stellungnahme enthält den Vorschlag zur Anpassung des ersten Satzes in „...Formen mit direktem persönlichem Kontakt (z. B. Betroffenengespräche) sowie zur Einbindung von Betroffenenperspektiven auch indirekte Formen ohne persönlichen Kontakt (z. B. Einbezug bereits vorliegender qualitativer Forschungsergebnisse) an.“

Der Vorschlag wurde übernommen und in dem Zuge auch die Abschnittsüberschriften angepasst.

Ein Stellungnehmender schlägt vor, nach dem Einleitungssatz direkt auf die nachfolgende Abbildung 17 zu verweisen.

Der Vorschlag wurde umgesetzt.

In einer Stellungnahme wird für eine klarere Zuordnung bezüglich der Verwendung publizierter qualitativer Forschungsergebnisse eine Schärfung der Abbildung 17 vorgeschlagen.

Die Abbildung 17 wurde entsprechend ergänzt.

In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass der Begriff „Patientenwege“ in der Abbildung 17 missverstanden werden könnte. Es wird ein Querverweis oder das Hinzufügen einer Definition vorschlagen.

Eine Definition oder ein Verweis innerhalb der Abbildung ist aus Gründen der Lesbarkeit eher ungünstig. Daher erfolgte eine Ergänzung im Text des entsprechenden Abschnittes, dass die einzelnen Formen der Einbindung in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben werden.

2.29 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.1 Betroffenengespräch“

In einer Stellungnahme wird angeregt, die erwähnten generischen Mustergesprächsleitfäden als Anhang zum Methodenpapier zu veröffentlichen sowie in den Text einen Hinweis aufzunehmen, dass ein mögliches Gesprächsresultat auch die Identifikation von krankheitsspezifischen Versorgungsmängeln und eines ungedeckten medizinischen Bedarfs sein können.

Arbeitsinstrumente wie die aus wenigen Grundfragen bestehenden Gesprächsleitfäden, die projektweise ergänzt und angepasst werden müssen, veröffentlicht das IQWiG nicht. Der zweite Vorschlag wird aufgegriffen und ein Satz im Text zu den Gespräch Zielen bzw. möglichen Ergebnissen ergänzt.

Es wurde angeregt, die Begrifflichkeiten Gruppeninterviews / Fokusgruppeninterviews / Gruppendiskussionen zu vereinheitlichen.

Die Formulierungen wurden angepasst. Für das Methodenpapier wird stellvertretend der Begriff „Fokusgruppen“ einheitlich genutzt.

In einer Stellungnahme werden die Aspekte der „Partizipation“ und des „Impacts“ der Betroffenengespräche angesprochen und erneut vorgeschlagen, Teilespekte der Methodik (Leitfadenentwicklung, Datenerhebung, Datenanalyse) in ein formales Partizipationsmodell einzuordnen.

Es wird auf die grundsätzlichen Erläuterungen zu diesen Aspekten im Einleitungsteil von Abschnitt 2.21 verwiesen.

In einer Stellungnahme werden detaillierte Angaben zur Dokumentation der Gespräche in den Berichten des IQWiG angeregt.

Dieses Thema ist derzeit Gegenstand interner Beratungen und wurde daher zum Thema der mündlichen Erörterung gemacht. Leider konnten die externen Beteiligten dem Institut keine „Best-Practice“-Beispiele von diesbezüglichen Berichtsdokumentationen aus anderen HTA-Organisationen nennen, die das Institut sich zum Vorbild hätte nehmen können. Die im Abschnitt 8.2.2.1 der Allgemeinen Methoden beschriebene mögliche Verwendung der schriftlichen internen Gesprächsnotizen, die den Betroffenen regelhaft zur Korrektur und Ergänzung zur Verfügung gestellt werden, erfolgt in der Praxis zunehmend häufiger.

Es ergeben sich durch die Stellungnahme keine Änderungen im Text des Methodenpapiers.

2.30 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.2 Schriftliche Befragungen“

Eine Stellungnahme enthält den Hinweis, dass schriftliche Befragungen nur dann eine echte Partizipation von Betroffenen darstellen, wenn diese bei der Entwicklung und Pilotierung eines Fragebogens beteiligt waren und evtl. auch die Auswertungsphase mit der Ergebnisinterpretation begleitet haben.

Grundsätzlich wird auch hier auf die Erläuterung zum Thema „Partizipation“ in Abschnitt 2.21 verwiesen. Der vom Institut am häufigsten und langjährig genutzte Fragebogen im Rahmen des AMNOG-Verfahrens für Betroffene und / oder deren Organisationen wurde in mehreren gemeinsamen Workshops mit Patientenvertretungen aus dem Umfeld des G-BA entwickelt und pilotiert.

Keine Änderungen im Text des Methodenpapiers.

2.31 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.3 Nutzertestung“

In einer Stellungnahme wurde nachgefragt, ob unter „IQWiG-Informationen“ die Gesundheitsinformationen des IQWiG zu verstehen sind.

Unter dieser Formulierung sind Informationsmaterialien des IQWiG zu verstehen, wie beispielsweise Gesundheitsinformationen, Flyer oder Grafiken zur Arbeit des Institutes. Der Begriff „IQWiG-Informationen“ wurde gestrichen, um Unklarheiten aufzulösen.

Auch hier erfolgt in einer Stellungnahme der Hinweis, dass aus den Darlegungen der Grad echter Partizipation der Betroffenen nicht erschlossen werden kann.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.32 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.4 Erfahrungsberichte“

In einer Stellungnahme wurde nachgefragt, ob „Erfahrungsberichte“ als eine Form der Beteiligung anzusehen sind.

Erfahrungsberichte sind eine Methode, um individuelles Krankheitserleben und -erfahrungen sichtbar und anderen zugänglich zu machen. Sie sollen einen Zugang zur Betroffenenperspektive schaffen und werden vom Institut wie in Abschnitt 8.2.2.4 der Allgemeinen Methoden beschrieben mit Patientinnen, Patienten oder Angehörigen und erhoben.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.33 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.5 Konsultation“

In einer Stellungnahme wurde nachgefragt, ob „Konsultationen“ als eine Form der Beteiligung anzusehen sind.

In semistrukturierten Einzelgesprächen oder Fokusgruppen werden Vertreterinnen und Vertreter bzw. Mitglieder von Selbsthilfegruppen u. a. zu häufigen Fragen von Patientinnen und Patienten in den Gruppen, zu Herausforderungen im Umgang mit der entsprechenden Erkrankung, Informationsbedürfnissen und gewünschten Formaten befragt. Die Teilnehmenden haben jederzeit die Möglichkeit Fragen zu stellen.

Die vom Institut verfassten Gesprächsnotizen werden den Beteiligten zur Verfügung gestellt, Anmerkungen und Ergänzungen sind möglich.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Beteiligung“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.34 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.6 Stellungnahmeverfahren“

Hier erfolgt in einer Stellungnahme der Hinweis, dass Stellungnahmeverfahren eine Form der Kommentierung seien und allenfalls eine Vorstufe echter Partizipation.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.35 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.2.7 Mitwirkung in Gremien des IQWiG“

Stellungnehmende regen eine deutlich detaillierte Beschreibung der Beteiligung von Betroffenen in den beiden genannten Gremien (Kuratorium, Auswahlbeirat ThemenCheck Medizin) an und eine Einordnung in ein formales Partizipationsmodell.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21. Näheres zu den Aufgaben und Rollen der Mitglieder des ThemenCheck Medizin findet sich in den Abschnitten 6 und 8.3.4 des Methodenpapiers.

In einer anderen Stellungnahme wird gewünscht, eine Zahl der für Betroffene mitwirkenden Kuratoriumsmitglieder anzugeben sowie deren Rechte im Verhältnis zu den weiteren Mitgliedern zu charakterisieren.

In den Allgemeinen Methoden wurden Textergänzungen vorgenommen.

2.36 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.1 Qualitative Forschungsergebnisse zur Erfassung von Betroffenenperspektiven“

In mehreren Stellungnahmen zu verschiedenen Abschnitten (auch den Abschnitt 10.4 betreffend) wurde eine klarere Darstellung der Verwendung und des Umgangs mit qualitativen Einzelstudien und Synthesen qualitativer Studien sowie strukturelle Anpassungen der entsprechenden Abschnitte in Kapitel 8 und in Kapitel 10 angeregt. Diese Stellungnahmen werden hier zusammenfassend – ohne in den einzelnen Abschnitten erneut darauf einzugehen – gewürdigt.

Das Institut kann publizierte qualitative Studien und Synthesen qualitativer Studien nutzen, aber auch selber auftrags- und produktspezifisch entsprechend der jeweiligen Fragestellung und der Rahmenbedingungen, wie beispielsweise zeitlicher Fristen, qualitative Methoden anwenden oder in Auftrag geben sowie Qualitative Evidenzsynthesen (QES) erstellen (siehe Abschnitte 8.2.3.1 und 10.4.3 im Methodenpapier).

Für die Verwendung publizierter qualitativer Forschungsergebnisse zur Erfassung von Betroffenenperspektiven erfolgt i. d. R. eine fokussierte Recherche nach publizierten qualitativen Studien unter Anwendung des PICo-Schemas [23], eine Qualitätsbewertung an Anlehnung an das CASP-Instrument sowie die Extraktion der eingeschlossenen Studien [7]. Die Entscheidung, nach welchem Verfahren die eingeschlossenen qualitativen Studien synthetisiert werden hängt von den Zielen und Fragestellungen des jeweiligen Projektes oder Auftrages ab, in der Regel erfolgt eine Orientierung an aggregierenden Verfahren wie der thematischen Analyse [36,44]. Publizierte Synthesen qualitativer Studien werden ggf. bei thematischer Relevanz und nach Prüfung der methodischen Qualität berücksichtigt [45].

Es erfolgten Anpassungen bezüglich der Beschreibung des Vorgehens bei der Verwendung publizierter qualitativer Forschungsergebnisse. Die Struktur der entsprechenden Abschnitte in Kapitel 8 und im Abschnitt 10.4 wurden angepasst, ergänzt und die Darstellung vereinheitlicht. Angaben zur Qualitätsbewertung publizierter qualitativer Einzelstudien und Synthesen qualitativer Studien sind jetzt in Kapitel 10.4 verortet. Es wurden entsprechende Referenzen ergänzt.

In einer Stellungnahme wurde die Ergänzung der Überschrift um „publizierte“ qualitative Forschungsergebnisse empfohlen.

Das Institut kann publizierte qualitative Forschungsergebnisse nutzen, aber auch selber qualitative Methoden anwenden oder in Auftrag geben, zum Beispiel bei Projekten im Rahmen des Generalauftrages oder wenn dies auftragsspezifisch vorgesehen ist. Die verwendete Überschrift indiziert die mögliche Nutzung von publizierten Ergebnissen qualitativer Forschung. Sie lässt jedoch die eigene Durchführung qualitativer Studien oder eine entsprechende Auftragsvergabe offen. Daher erfolgt keine Änderung im Methodenpapier.

2.37 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.2 Patientenwege“

In einer Stellungnahme wurde angeregt, dass die Domänen „Wissen“ und „Entscheidungen“ in den Patientenwegen bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen berücksichtigt werden sollten.

Patientenwege sollen unter anderem helfen, den inhaltlichen Rahmen der Gesundheitsinformationen des Instituts abzustecken. Sie werden zum Beginn der Erstellung einer Gesundheitsinformation für die Schwerpunktsetzung, im Verlauf der Erstellung als Orientierung für die texterstellenden Mitarbeitenden und für die finale Textbearbeitung eingesetzt. Die Domänen „Wissen“ sowie ggf. identifizierte Entscheidungspunkte werden neben den anderen Domänen bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen einbezogen. Dies ist bereits im Abschnitt 8.3.5 dargestellt. Es erfolgt keine Änderung im Methodenpapier.

In einer weiteren Stellungnahme wurde eine partizipative Entwicklung von Patientenwegen mit Betroffenen empfohlen.

Eine partizipative Entwicklung von Patientenwegen wird als eine Möglichkeit der methodischen Weiterentwicklung zur Kenntnis genommen. Es erfolgt keine Änderung im Methodenpapier.

Es werden in einer Stellungnahme Angaben zum Umgang mit veröffentlichten Patientenwegen gewünscht.

Bereits veröffentlichte Patientenwege können für die Entwicklung eigener, als Ergänzung oder anstelle selbst erstellter Patientenwege genutzt werden. Dazu muss aber die zugrunde liegende Evidenz und Methode transparent dargestellt sein. Es erfolgte eine Ergänzung im entsprechenden Abschnitt 8.2.3.2 der Allgemeinen Methoden.

Es wird empfohlen, den Ansatz von Dumez und L'Esperance [8] bei der Erstellung von Patientenwegen für die Domäne „Wissen“ zu berücksichtigen.

Der empfohlene Ansatz wird für die Erstellung von Patientenwegen zur Kenntnis genommen. Es erfolgt keine Änderung im Methodenpapier.

2.38 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien“

In bis zu 10 Stellungnahmen wird mit Bezug zum Abschnitt 8.2.3.3 das Thema der Patientenpräferenzstudien angesprochen, die als Möglichkeit dienen könnten, auf indirekte Weise mit ihren Ergebnissen Betroffenenperspektiven in Nutzenbewertungen oder andere Produkterstellungen des Instituts einzubeziehen. Stellungnehmende kritisieren mehrfach, dass in unbalancierter Weise bei den Hinweisen auf die Qualität solcher Untersuchungen nur ein Negativbeispiel zitiert und beschrieben wird, obwohl eingangs des Abschnitts die grundsätzlichen Potenziale dieser Forschungsmethodik erwähnt sind. Zudem fehlten nach Ansicht eines Stellungnehmenden die Patientenpräferenzstudien in der tabellarischen Übersicht (Tabelle 10) der Einbindungsformen der Betroffenenperspektiven in die Arbeitsprozesse des Instituts.

Der Abschnitt 8.2.3.3 wird modifiziert. Neben der Nennung eines konkreten Beispiels für Patientenpräferenzstudien mit methodisch nicht angemessener Vorgehensweise zu beschreiben, wird unter Verweis auf entsprechende methodische Literatur [20,21,25,26,31,32,47] und eine Stellungnahme der EMA [9] zu einem Empfehlungskompendium des EU-geförderten Projekts „PREFER“ mit Beteiligung von HTA-Organisationen generisch auf wichtige methodische Aspekte bei der Planung und Durchführung von Patientenpräferenzstudien hingewiesen. Weiterhin wird die Methode als indirekte Form der Einbindung von Betroffenenperspektiven in die tabellarische Übersicht (Tabelle 10) im Abschnitt 8.3.1 aufgenommen und über eine Fußnote angezeigt, dass in den Ressorts Arzneimittelbewertung und Nichtmedikamentöse Verfahren solche Studienergebnisse in der Projektbearbeitung Berücksichtigung finden können.

2.39 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.2.4 Sonstige Einbindung“

In einer Stellungnahme wird angeregt, den Abschnittstitel zu ändern, auch um deutlich zu machen, dass es sich hierbei um Beteiligungsmöglichkeiten für Betroffene ohne Aufforderung des IQWiG handelt.

Dieser Vorschlag wurde umgesetzt und die Überschrift in „Offene Interaktionsformen“ geändert.

2.40 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.1 Tabellarische Übersicht“

In einer Stellungnahme, die diesbezüglich auch schon zum Abschnitt 8.2.3.3 zu den Patientenpräferenzstudien erfolgt ist, wird angeregt, eine Zeile bei den Methoden zu den Patientenpräferenzstudien aufzunehmen und kenntlich zu machen, dass Ergebnisse solcher

Studien in der Arbeit der Ressorts Arzneimittelbewertung und Nichtmedikamentöse Verfahren Berücksichtigung finden können.

Der Vorschlag wurde umgesetzt und die Tabelle wurde ergänzt.

2.41 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.2 Arzneimittelbewertung“

Eine Stellungnahme enthält die Kritik, es sei nicht transparent, wie die Angaben von Betroffenen in den Fragebogen für die Dossierbewertungen konkret genutzt würden.

Das Institut sieht in der schriftlichen Befragung eine direkte Form der Einbindung von Betroffenen und berücksichtigt wie im betreffenden Abschnitt dargelegt die Angaben in den Fragebogen zu patientenrelevanten Endpunkten und die Hinweise zu besonderen Subgruppen von Erkrankten. Außerdem helfen die Informationen, das Kontextverständnis zu der betreffenden Erkrankung für die Bewertung zu verbessern. Letzteres wird mit einer Textergänzung nun als expliziter Nutzen erwähnt.

*In einer Stellungnahme wird behauptet, es handele sich bei der „Beteiligung von Patient*innen“ eher um „Absichtserklärungen als eine gelebte Praxis“ und in einer weiteren Stellungnahme wird der Wunsch geäußert, Angaben zur Häufigkeit der Betroffeneneinbindung durch die genannten Methoden zu bekommen.*

Im Text wird an 3 Stellen durch Einfügung des Wortes „regelhaft“ deutlich gemacht, dass das IQWiG im Bereich der Arzneimittelbewertung – von einer nun benannten Ausnahmesituation abgesehen – in der Routinepraxis eine Einbindung von Betroffenenperspektiven anstrebt.

2.42 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.3 Bewertung nicht medikamentöser Verfahren“

*Eine Stellungnahme, gleichlautend vom selben Stellungnehmenden wie zum vorhergehenden Abschnitt der Arzneimittelbewertung, kritisiert mit Bezug zur Medizinproduktbewertung, dass es sich bei der „Beteiligung von Patient*innen“ eher um „Absichtserklärungen als eine gelebte Praxis“ handele und „Expert*innen“ in Entscheidungen auch „weitestgehend“ nicht einbezogen würden.*

Es soll auch hier mit kleinen Textergänzungen klargestellt werden, dass Betroffenengespräche regelhaft in einer frühen Projektphase von Nutzenbewertungen angebahnt werden und somit zur Routinepraxis gehören. Es gibt zuletzt nur noch in seltenen Ausnahmefällen Projekte, für die keine Betroffenen für einen Austausch gewonnen werden konnten. „Entscheidungen“ zu Methoden mit Einsatz von Medizinprodukten trifft der G-BA und nicht das IQWiG. Der Einbezug von klinischen Expertinnen und Experten in die Bearbeitung der Aufträge des G-BA ist gesetzlich vorgesehen, wird fast ausnahmslos über entsprechende routinemäßige

Recherchen und Ausschreibungen durch das IQWiG angestrebt und findet in der Praxis auch regelhaft statt.

2.43 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.4 ThemenCheck Medizin“

Ein Stellungnehmender äußert Interesse an näheren Informationen dazu, wie die Bürgerinnen und Bürger mit einem Zufallsverfahren für den Auswahlbeirat des ThemenCheck Medizin gewonnen werden.

Es wurde ein Satz und eine Referenz zum Text ergänzt, in der das Verfahren näher beschrieben wird.

2.44 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.5 Gesundheitsinformationen“

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass es unklar bleibt, ob die finale Textbearbeitung von Gesundheitsinformationen durch interne oder externe Redakteurinnen und Redakteure erfolgt.

Die finale Textbearbeitung von Gesundheitsinformationen erfolgt durch interne Redakteurinnen und Redakteure. Es erfolgte eine Ergänzung hierzu.

In einer Stellungnahme wird vorgeschlagen, den Abschnitt neu zu gliedern, alle aufgeführten Einbindungsformen der Betroffenenperspektiven nach dem Partizipationsgrad (keine Beteiligung, Vorstufe, echte Beteiligung) zu klassifizieren und die Häufigkeiten der jeweiligen Anwendung zu benennen.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.45 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.3.6 Sonstige Arbeitsfelder“

Eine Stellungnahme schlägt vor, auch für die hier beschriebenen Formen der Einbindung von Betroffenenperspektiven eine Einordnung des Partizipationsgrades vorzunehmen.

Eine Würdigung verschiedener Stellungnahmen zum Thema „Partizipation“ erfolgt in Abschnitt 2.21.

2.46 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „8.4.1 Evaluation von Methoden und ihrer Anwendung“

Ein Stellungnehmender möchte die Häufigkeit der in diesem Abschnitt angesprochenen Evaluationsbefragungen neu erprobter Methoden erwähnt wissen.

Es erfolgte dazu eine kleine Ergänzung im Text, die klarstellt, dass solche Evaluationen unregelmäßig stattfinden und z. B. per Online-Survey durchgeführt werden.

2.47 Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „9 Informationsbeschaffung“

1 Stellungnahme wünscht sich mehr darüber zu erfahren, wie das IQWiG mit dem Einsatz künstlicher Intelligenz (KI) zumindest für die Vorabrecherchen in Zukunft umgehen wird.

Das IQWiG sichtet regelmäßig die Literatur und andere relevante Quellen bezüglich neuer Datenbanken und Anwendungen mit KI. Einige davon wurden bereits eingehender geprüft. Bisher findet sich jedoch noch keines dieser Tools im Einsatz bei der konkreten Projektarbeit.

2.48 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken“

In einer Stellungnahme wird bei Fragestellungen zur Nutzenbewertung, vor allem wenn sie sich ausschließlich auf RCTs beziehen, eine Beschränkung der Literaturrecherche auf MEDLINE und CENTRAL als sachgerecht und ausreichend ein.

Die Auswahl von Datenbankkombinationen für verschiedene Fragestellungen ist projektspezifisch zu entscheiden und ist daher nicht im Methodenpapier vorgesehen. Stattdessen wurde beispielhaft die Suche nach DTA Studien dargestellt, wo es gerechtfertigt sein kann, nur in der Datenbank MEDLINE zu suchen. Für die Entscheidung zur Auswahl der Datenbanken sollten aussagekräftige Validierungsstudien sowie das Ergebnis von projektvorbereitenden Recherchen (z. B. eingeschlossene Studien aus Übersichtsarbeiten) zugrunde gelegt werden. Wir haben diesbezüglich den Text im Methodenpapier entsprechend präzisiert.

Mehrere Stellungnehmende bitten bei der Verwendung von KI um nähere Spezifizierung der „ausreichenden Sensitivität“ im Text und fordern eine Konkretisierung der geforderten Nachweismethodik.

In der wissenschaftlichen Erörterung am 11.06.2025 wurde diese Thematik diskutiert und das Methodenpapier neben textlichen Anpassungen um eine Referenz ergänzt, die aktuell in Erstellung befindliche Responsible-AI-Use-in-Evidence-Synthesis (RAISE)-Guidance der Methods Artificial Intelligence Group, die Kriterien für die Validierung von KI Tools nennt [6].

2.49 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken, A) Recherchen zur Projektvorbereitung“

In einer Stellungnahme wird um eine Erläuterung gebeten, was das IQWiG unter einer präzisen Recherche versteht.

Es handelt sich dabei um eine orientierende Recherche. Das Wording wurde entsprechend im Methodenpapier angepasst.

2.50 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken, C) Auswahl der Datenbanken“

In einer Stellungnahme wird um Erläuterung gebeten, warum regionale oder themenspezifische Datenbanken aus der aktuellen Version gelöscht wurden

Die Löschung bedeutet nicht, dass regionale und themenspezifische Datenbanken gar nicht mehr verwendet werden. Aktuelle Untersuchungen zeigen jedoch, dass für viele Fragestellungen zu Interventionen, die Suche wenigen zentralen Datenbanken wie MEDLINE oder Central ausreichend scheint. Regionale oder themenspezifische Datenbanken (z. B. PsycInfo) werden weiterhin in Erwägung gezogen, wenn vorab bekannt ist, dass eine zusätzliche Datenbank für die jeweilige Fragestellung von Relevanz ist. Eine Entscheidung wird u. a. anhand von Validierungsstudien und den Ergebnissen der projektvorbereitenden Recherchen gefällt. Dies ist auch so im Methodenpapier so beschrieben: „Für die Entscheidung zur Auswahl der Datenbanken wird dabei das Ergebnis der projektvorbereitenden Recherchen (z. B. eingeschlossene Studien aus Übersichtsarbeiten) zugrunde gelegt.“

2.51 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.2.2 Überprüfung der Vollständigkeit“

In einer Stellungnahme wird der Wunsch geäußert, das Vorgehen des Instituts im Methodenpapier in Hinsicht auf die Ergebnisse, von denen die Art der Vollständigkeitsprüfung abhängig gemacht wird, transparenter darzustellen.

Im Methodenpapier steht dazu: „Eine Vollständigkeitsprüfung kann im Rahmen der Dossierbewertung erfolgen. Je nachdem, welche Ergebnisse sich aus der Prüfung der Dossiers ergeben, stehen hierfür verschiedene Strategien zur Verfügung.“ Die Prüfung bezieht sich dabei auf die Informationsbeschaffung des Dossiers; dies haben wir im Methodenpapier präzisiert.

2.52 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „9.6 Übergeordnete Aspekte der Vertrauenswürdigkeit“

In einer Stellungnahme wird die Ergänzung im Methodenpapier zum Umgang mit nicht vertrauenswürdigen Studien begrüßt. Es wird jedoch angemerkt, dass eine evidenzbasierte, methodische Entwicklung von Checklisten wünschenswert wäre. Eine strukturierte Methodik könnte damit nicht nur die nationalen Bewertungen verbessern, sondern wäre auch im europäischen Kontext relevant.

Wie im Methodenpapier dargestellt, gibt es bereits Checklisten [33,50], jedoch bleibt es schwierig, Predatory Publishing und Paper Mills eindeutig zu erkennen. Checklisten können helfen, problematische Artikel zu identifizieren, doch solange ein Artikel nicht offiziell zurückgezogen wurde, liefern sie meist nur Indizien. Deshalb empfiehlt das Methodenpapier

bei Zweifelsfällen eine Analyse ohne potenziell nicht vertrauenswürdige Studien durchzuführen, um den Einfluss der Studie auf das Gesamtergebnis einzuschätzen.

2.53 Würdigung der Stellungnahmen zu Kapitel „10 Informationsbewertung“

Laut den Ausführungen in einer Stellungnahme wäre es sinnvoll, „Ausführungen zur Diskussion um die Integration theoretischer Evidenz“ zu ergänzen, so wie es von Pfaff und Schmitt in der Literatur ausführlich erläutert wird [34,35]. In diesen Publikationen wird eine „pure EbM“ kritisiert, die eine theoretisch beste Evidenz verlange, hierbei aber übersehe, dass die praktisch bestverfügbare Evidenz oft schon für Entscheidungen ausreiche. Dies gelte vor allem für Interventionen, die mit wenig Risiken und nur geringen Kosten verbunden seien sowie für komplexe Interventionen, wie z. B. Strukturinnovationen. Hier könne hochwertiges Theorie-Wissen Schwächen in der empirischen Evidenz wettmachen („theory-based knowledge is suitable to fill the knowledge gap that would exist by relying on empirical evidence alone.“).

Die von Pfaff und Schmitt behauptete Trennung von theoretischem und empirischem Wissen existiert nicht, sondern wurde bereits vor vielen Jahrzehnten überwunden, wie von Behrens ausführlich dargelegt [2]: Letztlich könne es „keine empirische Evidence geben ohne Theorie“. Denn empirische Evidenz fußt stets auch auf theoretischem Wissen, z. B. bei der Festlegung der Intervention oder der Hypothese für eine klinische Studie. Und umgekehrt braucht Theoriewissen stets auch empirische Verifikation, weil Theorie allein ein zu hohes Irrtumsrisiko aufweist [43], was auch Pfaff und Schmitt anerkennen [34]. Somit ergänzen und befruchten sich Theorie und Empirie immer wieder gegenseitig, für die Wahrheitsfindung jedoch ist die Empirie das entscheidende Kriterium. Zusätzlich zu berücksichtigen, ob eine Theorie neben der empirischen Bestätigung auch allgemein akzeptiert wird (wie von Pfaff & Schmitt 2023 vorgeschlagen [34]), ergibt keinen erkenntnistheoretischen Mehrwert.

In der vorgelegten Publikation wird ausgeführt, „dass das EbM-Instrumentarium zwar sehr gut zur Evaluation von Produktinnovationen geeignet ist, aber nur bedingt zur Bewertung von Strukturinnovationen“ [35]. Die Nutzenbewertungen des IQWiG beziehen sich in der großen Mehrzahl auf Produktinnovationen, insbesondere neue Arzneimittel und Medizinprodukte. Für komplexe Interventionen, z. B. im Themenfeld Prävention, sieht das Methodenpapier bereits vor, jeweils „zu prüfen, inwieweit die Berücksichtigung weiterer Studiendesigns sinnvoll sein kann“. Somit erscheinen die Ansprüche des IQWiG an eine „theoretisch beste Evidenz“ sinnvoll und angemessen. Ein Rückgriff auf die „praktisch bestverfügbare Evidenz“ erfolgt nicht automatisch, sondern dort, wo es tatsächlich angemessen ist. Unzutreffend ist in jedem Fall der Eindruck von Pfaff und Schmitt, im IQWiG gebe es eine Grundhaltung, zu jeglicher Fragestellung „fast schon dogmatisch, immer reflexartig und ohne Kontextbezug die theoretisch bestmögliche Evidenz“ in Form von „Meta-Analysen mehrerer doppelblinder, vergleichender randomisierter Parallelgruppenstudien mit engem 95%-Konfidenzintervall“ zu fordern [35]. So ist laut Methodenpapier bei Planung einer Nutzenbewertung zu prüfen,

„welche Studienarten aufgrund der Fragestellung als durchführbar und hinreichend ergebnissicher ... angesehen werden“ können. Denn um „überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer bestimmten nicht medikamentösen therapeutischen Intervention treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen.“ Insgesamt ergibt sich somit kein Änderungsbedarf am Methodenpapier.

2.54 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien“

Mehrere Stellungnehmende schlugen vor, näher zu konkretisieren, was mit einer "sehr großen Anzahl relevanter Studien" gemeint sei. Denn es sei zu befürchten, dass ein Ausschluss einzelner Studien aufgrund insgesamt sehr großer Studienanzahl dazu führe, „dass potenziell wichtige Evidenz unbeachtet bleibt“ und das Bewertungsergebnis „unvollständig oder verzerrt ausfällt“.

Eine nähere methodische Konkretisierung ist schwerlich möglich, weil neben dem zentralen Zielkonflikt zwischen Zeitaufwand und Detaillierungsgrad einer Nutzenbewertung zahlreiche weitere Faktoren mitentscheiden, ob ein Ausschluss weniger aussagekräftiger Studien sinnvoll ist. Anhand der bisherigen Arbeitsweise des IQWiG lässt sich aber abschätzen, dass dieser Schritt aus Aufwandsgründen nur dort in Betracht gezogen würde, wo entweder eine hohe zweistellige Anzahl von Primärstudien vorliegt oder bereits einzelne hinreichend aussagekräftige Studien bekannt sind. So wurde beispielsweise in Nutzenbewertungen zu Früherkennungsuntersuchungen das Kriterium einer Stichprobengröße von mindestens 500 oder 1000 Personen pro Studienarm bereits angewendet [16,17]. Und in einer Nutzenbewertung zu einer diagnostischen Methode wurde die Auswertung auf die 11 größten der insgesamt 63 Testgütestudien begrenzt [13]. Nichtsdestotrotz kann es auch allein aus medizinisch-inhaltlichen Gründen sinnvoll sein, eine Mindeststudiendauer oder Mindeststudienqualität festzulegen. Im Übrigen ergibt sich aus der Abschnittsüberschrift („Kriterien für den Einschluss von Studien“), dass eine solche Eingrenzung der Studienzahl aus Aufwandsgründen nur dort eingesetzt wird, wo das IQWiG selbst die Methodik eines systematischen Reviews anwendet. Die Gefahr eines unvollständigen oder verzerrten Bewertungsergebnisses besteht nicht, da die Eingrenzung der Studienzahl die Gesamtmenge der herangezogenen Evidenz nur in geringem Maße reduziert. So fußte das Bewertungsergebnis im genannten Beispiel [13] trotz Nichtberücksichtigung von 52 der 63 Primärstudien (83 %) letztlich auf über 90 % der insgesamt in allen Studien untersuchten Personen. Dass der Ausschluss sehr kleiner Studien nicht unbedingt zu Verzerrung führt, sondern durch die Vermeidung von Publikationsbias („Small-Study Effects“) eher Verzerrung vermeiden kann [24], sei hier nur am Rande erwähnt.

Um die Bedeutung der Aussage etwas zu relativieren, wurde redaktionell klargestellt, dass die Eingrenzung zu bewertender Studien aus Aufwandsgründen sinnvoll sein *kann*, aber keinen Regelfall darstellt.

2.55 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.3 Rangordnung verschiedener Studienarten / Evidenzgrade“

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass die Formulierung, Modelle könnten „höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit“ liefern, unglücklich gewählt erscheint, da auch innerhalb von Modellierungen erhebliche Qualitätsunterschiede bestehen und mit dieser Formulierung eine Obergrenze definiert wird.

Da aktuell kein allgemein anerkanntes System zur Graduierung und somit Bildung einer Rangordnung von Modellierungsstudien besteht, wurde der Absatz umformuliert. Durch die Umformulierung wird vermieden, die Rangordnung von Primärstudien und Modellierung nach der gleichen Logik zuzuordnen und stattdessen auf die Möglichkeit der sinnvollen Ergänzung dieser beiden Arten von Evidenz fokussiert. Durch Verzicht auf die Konkretisierung der erwartbaren Ergebnissicherheit von Modellierungen wird zudem die hiermit einhergehende Einschränkung der mangelnden Differenzierung der methodischen Qualität vermieden.

2.56 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.4 Aspekte der Bewertung des Verzerrungspotenzials“

In 2 Stellungnahmen wird gefragt, ob die Streichung eines Absatzes zum Umgang mit älteren Studien rein redaktionell begründet ist und sich der Umgang mit älteren Studien daher nicht ändert oder ob durch diese Streichung eine Änderung des Vorgehens zum Umgang mit älteren Studien einhergeht.

Dieser Absatz war überflüssig und wurde daher gestrichen. Mit dieser Streichung wird der Umgang mit älteren Studien nicht geändert.

2.57 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten“

In einer Stellungnahme wird die Frage aufgeworfen, „was genau unter den Begriffen ‚Ereignisse im Teilendpunkt‘ und ‚qualifizierende Ereignisse‘ zu verstehen ist“. In einer anderen Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass diese Unterscheidung „bei binären Analysen zu Verwirrung führen“ könnte, weil hier – anders als bei Zeit-bis-Ereignis-Analysen – die zeitliche Reihenfolge keine klare Unterscheidung ermögliche.

Es ist methodisch hinreichend bekannt, dass die Ereignisse im Teilendpunkt alle Ereignisse umfassen – unabhängig davon, ob das Ereignis dazu führt, dass der kombinierte Endpunkt mit dem Ereignis als erfüllt gilt oder aber bereits vorher durch ein anderes Ereignis erfüllt wurde.

Demgegenüber sind qualifizierende Ereignisse nur diejenigen Ereignisse im Teilendpunkt, die dazu führen, dass der kombinierte Endpunkt als erfüllt gilt. Diese Unterscheidung setzt voraus, dass der kombinierte Endpunkt sich in üblicher Weise aus dichotomen (Zeit-bis-Ereignis-)Teilendpunkten zusammensetzt.

Es ist zutreffend, dass sich Teilereignisse in einem kombinierten Endpunkt nicht eindeutig als qualifizierend einordnen lassen, wenn der kombinierte Endpunkt nicht als Zeit-bis-Ereignis-Variable, sondern als rein dichotome Variable operationalisiert ist. Das in der Stellungnahme angeführte Beispiel eines kombinierten Endpunkts, der Kopfschmerzen und Übelkeit innerhalb der letzten 4 Wochen umfasst, macht dies deutlich: Wenn innerhalb des Beobachtungsintervalls beide Teilereignisse auftreten, sind ohne Erfassung der zeitlichen Reihenfolge Kopfschmerzen und Übelkeit gleichermaßen als qualifizierend anzusehen. Um dennoch den Einfluss der Teilendpunkte transparent berichten zu können, reicht es in diesem Fall aus, die Raten der Teilendpunkte darzustellen: Bei wie vielen Probandinnen und Probanden waren beide Teilendpunkte A und B, nur Teilendpunkt A (ohne B), nur Teilendpunkt B (ohne A), sowie keiner der Teilendpunkte vorhanden? Da diese Form von Endpunkt-Erfassung selten ist und sich die Analyse logisch aus der Vorgabe zur Darstellung der Teilendpunkte ergibt, erscheint eine Erläuterung hierzu im Methodenpapier verzichtbar.

Mehrere Stellungnehmende weisen darauf hin, dass die folgende Formulierung missverständlich sei: „Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sämtliche im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte darstellen“. Es müsse klargestellt werden, dass ein kombinierter Endpunkt „nicht alle im Berichtsplan patientenrelevanten Endpunkte (aus allen Endpunktkatoren) enthalten“ müsse.

Die kritisierte Formulierung (die bereits viele Jahre alt ist) ist in der Tat missverständlich. Der Satz wird nun wie folgt neu gefasst: „Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass sämtliche Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts patientenrelevant sind oder der Einfluss der nicht patientenrelevanten Einzelkomponenten auf den Gesamt-Effektschätzer vernachlässigbar gering ist.“

In mehreren Stellungnahmen wird angeregt, dass die Ausführungen zu kombinierten Endpunkten „in mehreren Punkten konkretisiert und mit Beispielen erklärt werden [sollten], um die Verständlichkeit zu verbessern“. Unter anderem wird darauf verwiesen, dass es „aufgrund geringer Ereigniszahlen methodisch herausfordernd“ sei, zu jeder Analyse eines kombinierten Endpunkts stets auch die Analysen der Teilendpunkte anzufertigen.

Es ist nicht Aufgabe des Methodenpapiers, alle Eventualitäten und Details auch zu weniger bedeutsamen Aspekten zu beschreiben. In ähnlicher Weise wie detaillierte Vorgaben können

auch detaillierte Analysen von Teilendpunkten verzichtbar sein, wenn aufgrund der Daten-situation das Analyseergebnis keinen relevanten Informationsgewinn bedeuten würde.

2.58 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.3.7 Metaanalyse“

In mehreren Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass beim neuen Standardverfahren für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien der Abgleich mit der qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse unklar sei.

Der Abgleich mit der qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse war in der Tat nicht eindeutig dargestellt. In der finalen Version der Allgemeinen Methoden wurde dies konkretisiert. Es wurde klargestellt, dass in den Fällen, in denen aus der bayesschen Metaanalyse kein Effekt abgeleitet wird, zur Kontrolle eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse erfolgt. Sollten hierbei konkludente Effekte gefunden werden, so wird insgesamt ein Effekt abgeleitet, der jedoch dann nicht quantifizierbar ist.

In mehreren Stellungnahmen wird ein kontinuierliches Update der Datenbasis zur Ableitung der neuen A-Priori-Verteilungen gefordert und es wird gefragt ob mögliche Anpassungen der A-Priori-Verteilung im Zeitverlauf zu erwarten sind.

Die Datenbank mit allen Metaanalysen des Instituts wird regelmäßig aktualisiert. Ebenso ist geplant von Zeit zu Zeit eine Überprüfung der abgeleiteten A-Priori-Verteilungen vorzunehmen. In entsprechenden Sensitivitätsanalysen zu unterschiedlichen Zeiträumen wurden bisher keine deutlichen Unterschiede festgestellt, sodass Änderungen der A-Priori-Verteilungen in kurzen Zeitabständen (z. B. jährlich) jedoch nicht zu erwarten sind.

In mehreren Stellungnahmen wird kritisiert, dass die Datenbasis zur Ableitung der neuen A-Priori-Verteilungen nicht öffentlich zugänglich ist und aus Transparenzgründen wird eine Publikation der Datenbasis gefordert.

Die verwendeten Daten zur Ableitung der A-Priori-Verteilungen kommen aus den publizierten Berichten des Instituts und sind damit im Prinzip öffentlich zugänglich, wenn auch nicht gesammelt in einer Datenbank. Bei einer Aktualisierung der Datenbank im nächsten Jahr wird das Institut über eine Publikation der aktualisierten Datenbank beraten.

In mehreren Stellungnahmen wird behauptet, dass die neue Methode zur Durchführung bayesscher Metaanalysen rein arbiträr sei und keine inhaltlichen oder methodischen Aspekte berücksichtige.

Diese Behauptung ist unverständlich, da die Einführung der neuen Methode für bayessche Metaanalysen auf mehreren zitierten Publikationen beruht und dort ausführlich die zugrunde liegenden inhaltlichen und methodischen Aspekte dargelegt werden.

In mehreren Stellungnahmen wird bemängelt, dass zusätzlich zur neuen bayesschen Metaanalyse angeblich keine weiteren alternativen Ansätze berücksichtigt werden.

Auch diese Behauptung ist unverständlich, da im Abschnitt 10.3.7 der Allgemeinen Methoden explizit dargestellt wird, das kontextabhängig auch alternative Verfahren zur metaanalytischen Zusammenfassung in Betracht kommen und als Beispiele werden bayessche Verfahren mit anderen A-Priori-Verteilungen (sofern diese gut begründet werden können) oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle genannt. Zudem wird auf entsprechende Literatur verwiesen.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass beim neuen Standardverfahren für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien die unterschiedliche Vorgehensweise in Abhängigkeit von der Zahl der verfügbaren Studien nicht begründet wird.

Die Begründung für die unterschiedliche Vorgehensweise zur Durchführung von Metaanalysen in Abhängigkeit von der Zahl der verfügbaren Studien findet sich vornehmlich in der zitierten Literatur [3,22]. Obwohl in der Regel ein Modell mit zufälligen Effekten vorzuziehen ist, sollte im Fall von nur 2 Studien aus pragmatischen Gründen (sofern keine klaren Gründe dagegensprechen) nach wie vor das Modell mit festem Effekt angewendet werden und erst bei 3 oder 4 Studien die bayessche Metaanalyse mit den neuen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter. Wie in Bender et al. [3] erläutert, findet bei Evidenzsynthesen mit k Studien irgendwann der Schritt vom Modell mit festem Effekt zum Modell mit zufälligen Effekten statt. Entweder bei $k = 2$ (da die Studienergebnisse von 1 Studie als Metaanalyse gemäß dem Modell mit festem Effekt interpretiert werden können) oder eben bei $k = 3$. Da es in der Regel nicht möglich ist bei nur 2 Studien die Heterogenität adäquat zu schätzen, erscheint es sinnvoller diesen Schritt erst bei $k = 3$ Studien zu unternehmen. Diese Vorgehensweise wird von anderen Stellungnehmenden ausdrücklich unterstützt.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im methodischen Framework von Cochrane (Software RevMan) die Verwendung der Knapp-Hartung-Methode für Metaanalysen bereits ab 3 Studien in Erwägung gezogen werden kann und eine Kohärenz zwischen den IQWiG- und den Cochrane-Methoden hilfreich wäre.

Die Angabe in der Software RevMan, dass die Knapp-Hartung-Methode bereits ab 3 Studien in Erwägung gezogen werden kann, ist rein technisch gesehen korrekt. Dies ändert aber nichts daran, dass die Knapp-Hartung-Methode auch bei 3 Studien häufig sehr wenig Power hat und daher in diesen Fällen für die Praxis keine sinnvollen Ergebnisse liefert [3]. Das neue Standardvorgehen des Instituts für Metaanalysen ist kohärent mit den Cochrane-Empfehlungen nach denen eine regelhafte Anwendung der Knapp-Hartung-Methode erst bei 5 und mehr Studien empfohlen wird [48].

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass der Effekt der Studienzahl auf die Heterogenität untersucht werden muss bevor A-Priori-Verteilungen für die Situation mit 3-4 Studien auf der Basis aller Metaanalysen abgeleitet werden.

Der Effekt der Studienzahl auf die Heterogenität wurde mithilfe von Metaregressionen untersucht. Hier zeigte sich in der Gesamtanalyse kein statistisch signifikanter Effekt der Studienzahl auf die Heterogenität ($p = 0,212$). Unterteilt nach Effektmaß ergab sich nur für das Odds Ratio ein signifikanter Effekt ($p = 0,025$), aber der entsprechende Regressionsparameter war extrem klein und nahe an der Null. Bei allen anderen Effektmaßen ergaben sich nicht signifikante Zusammenhänge und alle Regressionsparameter waren extrem klein ($< 0,001$), sodass es hier keinen erkennbaren Einfluss der Studienzahl auf die Heterogenität gibt. Dies unterstützt die Vorgehensweise auf der Basis aller Metaanalysen A-Priori-Verteilungen abzuleiten und für diese Ableitung keine Unterteilung nach Studienzahl vorzunehmen. Eine Unterteilung nach Studienzahl würde zudem die zur Verfügung stehenden Stichprobenumfänge unnötig verkleinern.

In 2 Stellungnahmen wird vorgeschlagen zur weiteren Vereinfachung des Standardverfahrens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien bereits im Fall von 2 Studien anstelle des Modells mit festem Effekt eine bayessche Metaanalyse anzuwenden.

Die Anwendung der bayesschen Metaanalyse wurde für die Situation mit 2 Studien noch einmal ausführlich untersucht und die Ergebnisse mit dem bisherigen Verfahren (Modell mit festem Effekt) verglichen. Bei den Effektmaßen Odds Ratio, Risk Ratio und Hazard Ratio ließe sich die Anwendung der bayesschen Metaanalyse auch für die Situation mit 2 Studien rechtfertigen. Für das Effektmaß standardisierte Mittelwertdifferenz dagegen ergibt sich bei der Anwendung einer bayesschen Metaanalyse in 58 % der Fälle (82 von 142 Metaanalysen) ein nicht informatives Kredibilitätsintervall. Verglichen mit der Konfidenzintervallbreite eines Modells mit festem Effekt ist die Breite des bayesschen Kredibilitätsintervalls im Median nahezu verdoppelt. Dies widerspricht dem ursprünglichen Ziel ein einfacheres Verfahren für die Evidenzsynthese bei sehr wenigen Studien zu entwickeln, das zudem den Anteil der nicht quantifizierbaren Effekte reduziert und in der Praxis seltener schwer interpretierbare Ergebnisse liefert. Im Fall von 2 Studien jetzt unterschiedliche Vorgehensweisen in Abhängigkeit vom Effektmaß zu etablieren stellt auch keine gute Lösung dar. Auch wenn aus theoretischen Gründen das Modell mit zufälligen Effekten ein passenderes Modell darstellt als das Modell mit festem Effekt, bleibt das vorgeschlagene Standardvorgehen bestehen, nämlich bei 2 Studien standardmäßig das Modell mit festem Effekt anzuwenden und bei 3 bis 4 Studien die bayessche Metaanalyse mit den neuen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es sinnvoll sein kann in Metaanalysen zusätzlich zur Paule-Mandel-Methode auch die Restricted-Maximum-Likelihood (REML)-Methode als weitere Option zur Schätzung des Heterogenitätspараметers aufzunehmen.

Es ist korrekt, dass in der Literatur neben der Paule-Mandel-Methode auch die REML-Methode zur Schätzung des Heterogenitätspараметers empfohlen wird. Allerdings hat es auf die Schätzung des primär interessierenden Behandlungseffekts keinen relevanten Einfluss, ob Paule-Mandel oder REML zur Schätzung des Heterogenitätspараметers verwendet wird [40]. Aus pragmatischen Gründen ist es daher sinnvoller einen klaren Standard vorzugeben, von dem natürlich bei Bedarf mit ausreichender Begründung abgewichen werden kann.

In einer Stellungnahme wird kritisiert, dass gemäß den Allgemeinen Methoden in der Regel von einer quantitativen Zusammenfassung von Studienergebnissen abgesehen wird, wenn der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Die Entscheidung, ob eine Metaanalyse durchgeführt wird, sollte idealerweise auf Protokollebene getroffen und nicht retrospektiv anhand des p-Werts eine Heterogenitätstest bestimmt werden. Das Cochrane Handbook weist explizit darauf hin, dass die Wahl zwischen Fixed-Effect- und Random-Effects-Modellen nicht auf Grundlage eines Tests auf Heterogenität erfolgen sollte.

Diese Stellungnahme betrifft eine methodische Festlegung, die bereits seit langem in den Allgemeinen Methoden so beschrieben wurde. Es ist korrekt, dass in Metaanalysen die bekannten Limitationen des Heterogenitätstests beachtet werden müssen. Gemäß der Allgemeinen Methoden wird der Heterogenitätstest aber nicht dazu verwendet um zu entscheiden, ob ein Modell mit festem Effekt oder eins mit zufälligen Effekten verwendet wird, sondern als ein Kriterium für die Entscheidung, ob überhaupt gepoolt wird. Diese Entscheidung lässt sich zum Zeitpunkt des Berichtsplans nicht treffen, da die Heterogenität erst nach Informationsbeschaffung untersucht werden kann. Neben dem Heterogenitätstest spielen – wie im Abschnitt 10.3.7 beschrieben – auch andere Faktoren eine Rolle. So ist es gemäß Methodenpapier empfehlenswert, vor einer Metaanalyse anhand klinischer Erwägungen festzulegen, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien überhaupt sinnvoll ist. Dies entspricht dem Cochrane-Standard einer – soweit möglich – prospektiv festgelegten Entscheidung für oder wider eine Metaanalyse. Somit ergibt sich kein Änderungsbedarf im Methodenpapier.

In mehreren Stellungnahmen wird bemängelt, dass die Wahl universeller A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter nicht sachgerecht ist, da wichtige Einflussfaktoren wie Endpunktart und Interventionstyp starke Auswirkungen auf die Heterogenität haben können.

Wie in der Erörterung erläutert wurden in entsprechenden Sensitivitätsanalysen keine relevanten Unterschiede zwischen unterschiedlichen Endpunktarten und zwischen unterschiedlichen Interventionsvergleichen gefunden und somit die Wahl einheitlicher A-Priori-

Verteilungen (über alle Endpunkte beim gleichen Effektmaß) sachgerecht sind. Zudem war es ja das Ziel ein einfacheres Verfahren für Metanalysen bei sehr wenigen Studien zu entwickeln als bisher. Ein Verfahren, das abhängig ist von der Endpunktart oder dem Interventionsvergleich wäre aufwendiger als das bisherige Verfahren.

In einer Stellungnahme wird behauptet, dass es das Ziel des Artikels von Lilienthal et al. [22] gewesen ist, A-Priori-Verteilung speziell für die frühe Nutzenbewertung herzuleiten, und dass es deshalb nicht richtig ist, als Grundlage dafür die Datenbank mit allen Metaanalysen des Instituts zu verwenden.

Diese Behauptung ist nicht richtig. Es war das Ziel Artikels von Lilienthal et al. [22], A-Priori-Verteilungen für alle Bewertungen des Instituts herzuleiten, in denen Metaanalysen mit sehr wenigen Studien eine Rolle spielen. Folglich stellt dafür die gesamte Datenbank mit allen Metaanalysen des Instituts die richtige Grundlage dar.

In mehreren Stellungnahmen wird kritisiert, dass die vorgeschlagenen A-Priori-Verteilungen mithilfe eines zu konservativen Verfahrens abgeleitet wurden und es hierfür keine Rationale gibt.

Wie im Artikel von Lilienthal et al. [22] erläutert, wurde ein pragmatisches Verfahren gewählt, um ein möglichst einfaches, praktikables und robustes Verfahren zu entwickeln. Die Orientierung am 95 %-Quantil der ermittelten A-Posteriori-Verteilungen mit anschließender Rundung auf 1 Nachkommastelle stellt sicher, dass in zukünftigen Metaanalysen auch Situationen mit höherer Heterogenität adäquat behandelt werden. Trotz des leicht konservativen Vorgehens sind die so abgeleiteten A-Priori-Verteilungen immer noch deutlich enger als die bisher in der Literatur vorgeschlagenen Verteilungen [38,39,46].

In mehreren Stellungnahmen wird behauptet, dass das beschriebene Standardvorgehen für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien unvollständig ist, da der neue bayessche Ansatz für 3 bis 4 Studien nicht alle Effektmaße abdeckt.

Es ist richtig, dass der bayessche Ansatz für 3 bis 4 Studien nur für die Effektmaße relatives Risiko, Hazard Ratio, Odds Ratio und standardisierte Mittelwertdifferenz gilt. Für absolute Effektmaße wie z. B. Risikodifferenz sind universelle A-Priori-Verteilungen nicht sinnvoll. Der Fall anderer Effektmaße ist aber in den Allgemeinen Methoden sehr wohl bedacht, da erläutert wird, dass bei anderen Effektmaßen projektspezifisch zu entscheiden ist, welches Verfahren hier anzuwenden ist. Damit ist das beschrieben Verfahren vollständig.

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass das Institut auch einheitliche A-Priori-Verteilungen für die Effektmaße Mittelwerts- und Risikodifferenz herleitet.

Die Herleitung einheitlicher A-Priori-Verteilungen für absolute Effektmaße wie Mittelwerts- und Risikodifferenz ist nicht sinnvoll, da die A-Priori-Verteilungen von der Skala abhängen [39].

In mehreren Stellungnahmen wird kritisiert, dass im beschriebenen neuen bayesschen Ansatz für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien klare A-Priori-Verteilungen vorgegeben werden. Stattdessen wird gefordert, dass die verwendeten A-Priori-Verteilungen in Abhängigkeit der jeweiligen Datensituation gewählt werden sollten.

Die Anwendung bayesscher Verfahren ohne einen vorgegebenen Standard für die A-Priori-Verteilungen wäre nicht praktikabel, da es bei jeder Auswertung Diskussionen um die Angemessenheit der gewählten Verteilungen geben würde. Zudem bedeutet die Vorgabe eines routinemäßigen Standards nicht, dass in Einzelfällen nicht vom Standard abgewichen werden darf. In Sonderfällen ist immer ein anderes Vorgehen möglich und somit auch die Wahl alternativer A-Priori-Verteilungen; dies erfordert aber eine fundierte, adäquate Begründung.

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass sich das Institut dazu äußert, inwieweit die Anwendung der A-Priori-Verteilungen nach Turner et al. [46] und Rhodes et al. [38] zulässig ist.

Generell kann in Einzelfällen von einem vorgegebenen Standard abgewichen werden. Damit ist auch die Anwendung alternativer A-Priori-Verteilungen in Sondersituationen möglich; dies erfordert aber eine fundierte, adäquate Begründung. Die A-Priori-Verteilungen nach Turner et al. [46] und Rhodes et al. [38] würden z. B. infrage kommen, wenn im Einzelfall von einer höheren Heterogenität auszugehen ist, als sie in IQWiG-Berichten üblich ist.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es unklar bleibt, ob bei Metaanalysen mit 3 oder 4 Studien auch weiterhin das Modell mit festem Effekt verwendet werden kann.

Wie im Abschnitt 10.3.7 der Allgemeinen Methoden dargestellt und in der Erörterung erläutert, kann für Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt angewendet werden, wenn ausreichend sicher begründet werden kann, dass in der betrachteten Situation keine Heterogenität zwischen den Studien zu erwarten ist, z. B. wenn alle Studien mit dem gleichen Design geplant und durchgeführt wurden.

In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass es unklar bleibt, ob bei Anwendung bayesscher Metaanalysen p-Werte für den Effektschätzer angegeben werden sollen oder ob die Darstellung der Kredibilitätsintervalle ausreichend ist.

Bei der Anwendung bayesscher Metaanalysen ist die Angabe von p-Werten für den Effektschätzer nicht erforderlich. Es genügt die Angabe der Punktschätzer und der Kredibilitätsintervalle.

In mehreren Stellungnahmen werden zur Untersuchung der Eigenschaften des neuen Standardvorgehen für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien Simulationsstudien gefordert, z. B. um die Fehlerwahrscheinlichkeiten und die Power zu bestimmen.

Wie in der Erörterung ausführlich erläutert und diskutiert wurde, ist in der Literatur bereits geklärt, dass bayessche Methoden eine gute Alternative zur Durchführung von Metaanalysen mit sehr wenigen Studien darstellen und weitere Simulationsstudien hierzu sind nicht erforderlich [3,10,11,39,41]. Die Kernfrage, ob die abgeleiteten A-Priori-Verteilungen adäquat sind oder nicht, kann mit Simulationsstudien nicht geklärt werden. Die A-Priori-Verteilungen wurden mithilfe der bisherigen Metaanalysen des Instituts abgeleitet und daher ist davon auszugehen, dass diese auch für zukünftige Metaanalysen des Instituts adäquat sind und eine bessere Wahl darstellen als willkürlich gewählte A-Priori-Verteilungen oder empirische A-Priori-Verteilungen, die aus anderen Datenbanken abgeleitet wurden.

In mehreren Stellungnahmen wird gefordert, dass zur Entwicklung methodischer Vorgaben für Metaanalysen die Industrie einbezogen werden sollte.

Wie in der Erörterung erläutert wurde die neue Methode zur Durchführung von Metaanalysen bei sehr wenigen Studien auf zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und dort u. a. auch mit der Industrie diskutiert. Ein direkter Einbezug der Industrie bei der Erstellung von Abschnitten für die Allgemeinen Methoden ist nicht sinnvoll.

Neben dem Einbezug der Industrie wird in mehreren Stellungnahmen gefordert, dass zur Entwicklung methodischer Vorgaben für Metaanalysen ein öffentlicher Dialog und ein Fachaustausch mit relevanten Experten erfolgen muss.

Das neue Verfahren zur Durchführung von Metaanalysen bei sehr wenigen Studien wurde gemeinsam mit anerkannten Fachexperten entwickelt und auf zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Ein öffentlicher Dialog hat somit bereits vor der Publikation des Entwurfs der Allgemeinen Methoden stattgefunden. Zudem wird auf das vorliegende Stellungnahmeverfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden hingewiesen.

In mehreren Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung verpflichtend sind und hier unklar ist inwieweit das neue Standardvorgehen für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien hierauf Einfluss hat.

Wie in der Erörterung erläutert gibt es zunächst keine Änderung gegenüber dem bisherigen Verfahren zur Durchführung von Subgruppenanalysen wie im Abschnitt 10.3.9 der Allgemeinen Methoden beschrieben. Das Institut wird sich aber auch mit dem Thema Subgruppenanalysen zukünftig auseinandersetzen und untersuchen, ob es möglich ist mithilfe bayesscher Methoden ein verbessertes Verfahren zu etablieren.

2.59 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.3.8 Indirekte Vergleiche“

In mehreren Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass es unklar ist, welche Konsequenz sich daraus ergibt, dass indirekte Vergleiche in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit besitzen als solche aus direkten Vergleichen.

In den Allgemeinen Methoden wurde diese (an sich offensichtliche) Konsequenz ergänzt, dass aus indirekten Vergleichen in der Regel keine Belege, sondern nur Anhaltspunkte oder gegebenenfalls Hinweise zu einem (Zusatz-)Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden können (mit Verweis auf Abschnitt 3.1.3 der Allgemeinen Methoden).

In einer Stellungnahme werden weitere detaillierte methodische Vorgaben zur Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen gefordert.

Die Allgemeinen Methoden stellen kein Statistik-Lehrbuch dar. Es wird im Abschnitt 10.3.8 der Allgemeinen Methoden erläutert, welche Methoden zur Durchführung von Netzwerk-Metaanalysen infrage kommen und es wird ausführlich auf relevante Literatur verwiesen. Weitere technische Details sind der zitierten Literatur zu entnehmen.

In der gleichen Stellungnahme wird bemängelt, dass nicht angegeben wird, inwieweit Behandlungs-Rankings (Rankogram, SUCRA und P-Scores) oder Forest Plots, League Tables etc. im Rahmen einer Nutzenbewertung von Relevanz sind.

Behandlungs-Rankings spielen in der frühen Nutzenbewertung keine Rolle, da hierfür nur der Vergleich eines Arzneimittels mit der definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant ist. Im Allgemeinen gelten die in der Literatur beschriebenen Limitationen von Behandlungs-Rankings, aus denen letztlich nicht mehr abgeleitet werden kann als aus den Punkt- und Intervallschätzern auch [27]. Trivialerweise sollten die relevanten Ergebnisse von Netzwerk-Metaanalysen angegeben werden; ob diese Ergebnisse besser in Form von Grafiken oder Tabellen oder beides präsentiert werden, hängt von der konkreten Datensituation ab.

In einer Stellungnahme wird eine stärkere Harmonisierung mit dem europäischen Joint Clinical Assessment (JCA) gefordert. Nach Meinung der Stellungnehmenden gehört dazu auch eine Anerkennung der Methode Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC).

Die Allgemeinen Methoden des Instituts stehen in Übereinstimmung mit den internationalen EU-HTA-Guidelines zu direkten und indirekten Vergleichen [28,30]. In Einklang mit diesen Guidelines wird das Verfahren MAIC bei unverbundenen Netzwerken nicht akzeptiert, da diese Methode in diesen Situationen keine verlässlichen Ergebnisse liefert.

2.60 Würdigung der Stellungnahmen zu Abschnitt „10.4 Qualitative Methoden“

Eine Stellungnahme regt an, in Kapitel 10.4 die Vorgehensweisen zur Bewertung der Qualität in qualitativen Primärstudien im Rahmen von Qualitativen Evidenzsynthesen sowie die Domänen von GRADE CERQual (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research) und Ergebnisse der QES darzustellen.

Das Kapitel wurde neu strukturiert und inhaltlich neugestaltet. Unter dem Titel „Spezielle Aspekte beim Einbezug qualitativer Evidenz“ finden sich nun zum einen Informationen zum Vorgehen bei der Bewertung qualitativer Einzelstudien und QES, die im Rahmen der Produkterstellung genutzt werden. Zum anderen wurden die Spezifika bei der Erstellung eigener QES im Rahmen von Evidenzberichten kurz skizziert. Auf eine detaillierte Darstellung der einzelnen GRADE CERQual Domänen wurde jedoch verzichtet, da hier zunächst weitere Erfahrung gesammelt wird, bevor dies in einer der nächsten Versionen des Methodenpapers aufgegriffen wird.

2.61 Würdigung der Stellungnahmen zum Literaturverzeichnis

Es wurden in den Stellungnahmen Hinweise auf veraltete Verlinkungen von Referenzen gegeben.

In den Allgemeinen Methoden wurden veraltete Verlinkungen aktualisiert bzw. entfernt.

Literaturverzeichnis

1. SGB V Handbuch; Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
2. Behrens J. EbM+Theory Ansatz; eine Würdigung seiner 6 Annahmen und seiner Risiken und Nebenwirkungen. Monitor Versorgungsforschung 2025; 18(02): 79-88.
<https://doi.org/10.24945/MVF.02.25.1866-0533.2710>
3. Bender R, Friede T, Koch A et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. Res Synth Methods 2018; 9(3): 382-392. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1297>.
4. Brown JP, Hunnicutt JN, Ali MS et al. Quantifying possible bias in clinical and epidemiological studies with quantitative bias analysis: common approaches and limitations. BMJ 2024; 385: e076365. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076365>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2025 [Zugriff: 23.09.2025]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
6. Cochrane. Artificial Intelligence (AI) Methods Group [online]. [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://methods.cochrane.org/ai/>.
7. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklist: CASP Qualitative Studies Checklist [online]. 2024 [Zugriff: 01.07.2025]. URL: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/qualitative-studies-checklist/>.
8. Dumez V, L'Espérance A. Beyond experiential knowledge: a classification of patient knowledge. Soc Theory Health 2024; 22: 173-186. <https://doi.org/10.1057/s41285-024-00208-3>.
9. European Medicines Agency. Qualification Opinion of IMI PREFER [online]. 2022 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/qualification-opinion-imi-prefer_en.pdf.
10. Friede T, Rover C, Wandel S et al. Meta-analysis of few small studies in orphan diseases. Res Synth Methods 2017; 8(1): 79-91. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1217>.
11. Friede T, Rover C, Wandel S et al. Meta-analysis of two studies in the presence of heterogeneity with applications in rare diseases. Biom J 2017; 59(4): 658-671.
<https://doi.org/10.1002/bimj.201500236>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung; Abschlussbericht [online]. 2018 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d16-01_bestimmung-fetaler-rhesusfaktor_abschlussbericht_v1-0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 19.09.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ausmaßmethodik Zusatznutzen – Empirie aus Dossierbewertungen; Arbeitspapier [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/GA23-01_V1.1.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennung von Darmkrebs bei Personen mit familiärem Risiko; Abschlussbericht [online]. 2024 [Zugriff: 06.01.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/S23-01>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lungenkrebsscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie; Rapid Report [online]. 2024 [Zugriff: 19.06.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/S23-02_V1.1.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; vorläufiger Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: 30.07.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a25-13_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_vorlaeufiger-rapid-report_v1-0.pdf.
19. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Towards a Vision for HEOR: Opportunities for Enhancement and Evolution; An ISPOR Health Science Policy Council White Paper [online]. 2024 [Zugriff: 30.10.2025]. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/councils/health-science-policy-council/towards-a-vision-for-heor---opportunities-for-enhancement-and-evolution-an-ispor-health-science-policy-council-white-papere53f0015-8dd9-4a79-90a5-e8efe89f03e4.pdf?sfvrsn=fdbcb152_1.
20. Janssens R, Huys I, van Overbeeke E et al. Opportunities and challenges for the inclusion of patient preferences in the medical product life cycle: a systematic review. BMC Med Inform Decis Mak 2019; 19(1): 189. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0875-z>.
21. Janssens R, Russo S, van Overbeeke E et al. Patient Preferences in the Medical Product Life Cycle: What do Stakeholders Think? Semi-Structured Qualitative Interviews in Europe and the USA. Patient 2019; 12(5): 513-526. <https://doi.org/10.1007/s40271-019-00367-w>.

22. Lilenthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
23. Lockwood C, Munn Z, Porritt K. Qualitative research synthesis: methodological guidance for systematic reviewers utilizing meta-aggregation. *Int J Evid Based Healthc* 2015; 13(3): 179-187. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000062>.
24. Lu L, Phua QS, Bacchi S et al. Small Study Effects in Diagnostic Imaging Accuracy: A Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5(8): e2228776. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28776>.
25. Marsh K, de Bekker-Grob E, Cook N et al. How to integrate evidence from patient preference studies into health technology assessment: a critical review and recommendations. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2021; 37(1). <https://doi.org/10.1017/S0266462321000490>.
26. Marsh K, van Til JA, Molsen-David E et al. Health Preference Research in Europe: A Review of Its Use in Marketing Authorization, Reimbursement, and Pricing Decisions-Report of the ISPOR Stated Preference Research Special Interest Group. *Value Health* 2020; 23(7): 831-841. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.11.009>.
27. Mbuagbaw L, Rochwerg B, Jaeschke R et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev* 2017; 6(1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>.
28. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons [online]. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
29. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Guidance on Validity of Clinical Studies [online]. 2024 [Zugriff: 30.10.2025]. URL: https://health.ec.europa.eu/document/download/9f9dbfe4-078b-4959-9a07-df9167258772_en?filename=hta_clinical-studies-validity_guidance_en.pdf.
30. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
31. Mühlbacher AC, Johnson FR. Giving Patients a Meaningful Voice in European Health Technology Assessments: The Role of Health Preference Research. *Patient* 2017; 10(4): 527-530. <https://doi.org/10.1007/s40271-017-0249-5>.

32. Muhlbacher AC, Kaczynski A. Making Good Decisions in Healthcare with Multi-Criteria Decision Analysis: The Use, Current Research and Future Development of MCDA. *Appl Health Econ Health Policy* 2016; 14(1): 29-40. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0203-4>.
33. Parker L, Boughton S, Lawrence R et al. Experts identified warning signs of fraudulent research: a qualitative study to inform a screening tool. *J Clin Epidemiol* 2022; 151: 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.006>.
34. Pfaff H, Schmitt J. Reducing uncertainty in evidence-based health policy by integrating empirical and theoretical evidence: An EbM+theory approach. *J Eval Clin Pract* 2023; 29(8): 1279-1293. <https://doi.org/10.1111/jep.13890>.
35. Pfaff H, Schmitt J. Shifting from Theoretical Best Evidence to Practical Best Evidence: an Approach to Overcome Structural Conservatism of Evidence-Based Medicine and Health Policy. *Gesundheitswesen* 2024; 86(S 04): S239-S250. <https://doi.org/10.1055/a-2350-6435>.
36. Pohontsch NJ, Hense H, Lentsch V. [Introduction to qualitative evidence synthesis - Variants and application]. *Rehabilitation* (Stuttg) 2024; 63(4): 238-246. <https://doi.org/10.1055/a-2263-1270>.
37. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148(148): 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
38. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(1): 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.08.012>.
39. Rover C, Bender R, Dias S et al. On weakly informative prior distributions for the heterogeneity parameter in Bayesian random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2021; 12(4): 448-474. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1475>.
40. Rover C, Knapp G, Friede T. Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman approach and its modification for random-effects meta-analysis with few studies. *BMC Med Res Methodol* 2015; 15: 99. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0091-1>.
41. Seide SE, Rover C, Friede T. Likelihood-based random-effects meta-analysis with few studies: empirical and simulation studies. *BMC Med Res Methodol* 2019; 19(1): 16. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0618-3>.
42. Skipka G, Wieseler B, Kaiser T et al. Methodological approach to determine minor, considerable, and major treatment effects in the early benefit assessment of new drugs. *Biom J* 2016; 58(1): 43-58. <https://doi.org/10.1002/bimj.201300274>.
43. Skrabaneck P, McCormick J. Follies & fallacies in medicine. Buffalo: Prometheus Books; 1990.

44. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8: 45. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-45>.
45. Tong A, Flemming K, McInnes E et al. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12: 181. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-181>.
46. Turner RM, Jackson D, Wei Y et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med* 2015; 34(6): 984-998. <https://doi.org/10.1002/sim.6381>.
47. Vass CM, Payne K. Using Discrete Choice Experiments to Inform the Benefit-Risk Assessment of Medicines: Are We Ready Yet? *Pharmacoconomics* 2017; 35(9): 859-866. <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0518-0>.
48. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1: Cochrane Methods): 25-27. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD201501>.
49. Victor N. On Clinically Relevant Differences and Shifted Nullhypotheses. *Methods Inf Med* 2018; 26(03): 109-116. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1635499>.
50. Weibel S, Popp M, Reis S et al. Identifying and managing problematic trials: A research integrity assessment tool for randomized controlled trials in evidence synthesis. *Res Synth Methods* 2023; 14(3): 357-369. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1599>.

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Aenderl, Isabel	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
Andreas, Jens-Otto	UCB Pharma GmbH
Bender, Ralf	IQWiG
Berger-Waltering, Andreas	IQWiG
Beuermann, Janik	Ecker + Ecker GmbH
Bogner, Kathrin	AMS Advanced Medical Services GmbH
Böhme, Sarah	Pfizer Pharma GmbH
Brunnert, Marcus	UCB Pharma GmbH
Bussilliat, Paul	Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)
Danner, Martin	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V.
Denecke, Esther	Pfizer Pharma GmbH
Dintsios, Charalabos-Markos	Bayer Vital GmbH
Eberle, Sonja	MSD Sharp & Dohme GmbH
Eikermann, Michaela	IQWiG
Eisele, Lewin	Johnson & Johnson Innovative Medicine
Flintrop, Jens	IQWiG
Gehrmann, Ulrich	Medizinischer Dienst Bund
Goertz, Ralf	AMS Advanced Medical Services GmbH
Gothe, Henrike	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Griebel, Claudia	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Hausner, Elke	IQWiG
Henschel, Andreas	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Herrler, Angélique	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V.
Heuberger, Simon	Novartis Pharma GmbH
Hipp, Wolfgang	APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft GmbH / saproma GmbH
Höller, Alexandra	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Houwaart, Stefanie	partieval – Vermittlung partizipativer Kompetenzen, Prozessbegleitung und Evaluation im Bereich Gesundheit GmbH
Hussein, Rugzan Jameel	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Knoerzer, Dietrich	Roche Pharma AG
Krieger, Theresia	partieval – Vermittlung partizipativer Kompetenzen, Prozessbegleitung und Evaluation im Bereich Gesundheit GmbH
Kucka, Annett	SERVIER Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Kühlein, Thomas	Netzwerk evidenzbasierte Medizin e. V.
Kuske, Silke	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V.
Kuß, Oliver	wissenschaftlicher Beirat
Lauterberg, Jörg	IQWiG
Mansmann, Ulrich	IBS-DR / GMDS
Masoudi, Ehsan	Lilly Deutschland GmbH
Mathes, Tim	IQWiG
Mayrhofer, Thomas	Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V.
Morche, Johannes	Medizinischer Dienst Bund
Niemeyer, Anna	Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V.
Rabel, Matthias	MSD Sharp & Dohme GmbH
Rasch, Andrej	Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Rüdig, Cornelia	IQWiG
Sauerbruch, Tilman	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Sauerland, Stefan	IQWiG
Saure, Daniel	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Schaefer, Corinna	IQWiG
Schildmann, Jan	wissenschaftlicher Beirat
Schmidt, Johannes	Novo Nordisk Pharma GmbH
Schwier, Frauke	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V.
Siemens, Waldemar	Netzwerk evidenzbasierte Medizin e. V.
Sixtentsson, Madlen	Medizinischer Dienst Bund
Sommer, Harriet	Roche Pharma AG
Struck, Karolin	SmartStep Consulting GmbH
Thomas, Stefanie	IQWiG
Trescher, Saskia	Pfizer Pharma GmbH
Vervölgyi, Volker	IQWiG
Vogt Humberg, Ilona	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Waffenschmidt, Siw	IQWiG
Wagner, Uwe	Lilly Deutschland GmbH
Winkler, Olaf	Bundesverband Medizintechnologie e. V.
Zapf, Antonia	wissenschaftlicher Beirat
Zschocke, Juergen	Lilly Deutschland GmbH
Zschorlich, Beate	IQWiG

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Alexion Pharma Germany GmbH
Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauftforschung e. V.
Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V.
Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.
Geschäftsstelle des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten
MEZIS e. V. Mein Essen zahl' ich selbst
Patients & Citizens Involvement Group (PCIG), HTAi
saproma GmbH
Veracyte, Inc.

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

TOP 1	Begrüßung
TOP 2	Neues Kapitel zur Einbindung von Betroffenen
TOP 3	KI-Tools für die Informationsbeschaffung
TOP 4	Anforderungen an kombinierte Endpunkte
TOP 5	Durchführung von bayesschen Metaanalysen
TOP 6	Stellenwert von Modellierungen
TOP 7	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 11.06.2025, 13:30 bis 16:15 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Siegburger Straße 237, 50679 Köln

Moderation: Dr. med. Thomas Kaiser

3.4.1 Tagesordnungspunkt 1: Begrüßung

Moderator Thomas Kaiser: Sie haben schon gemerkt, wir befinden uns in einer Situation, in der guten Situation der Veränderung, sowohl was den Raum angeht, was die Gestaltung dieser Sitzung angeht. Dann gibt es natürlich ein bisschen Anlaufschwierigkeiten auch für uns. Wir sehen, dass das jetzt eine große Runde ist, und da muss man ein bisschen in der Lobby warten, aber das bekommen wir alles hin.

Sie sehen das, glaube ich, auch an der Tagesordnung heute und an dem Methodenpapier. Wir haben einige neuere Themen, die wir in dem Methodenpapier aufgeworfen haben. Nicht neu ist, dass wir dazu ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt haben. Deswegen erst mal ganz am Anfang: Vielen, vielen Dank an Sie alle, sowohl die, die hier sitzen, als auch die, die virtuell sind, dass Sie sich die Zeit genommen und eine Stellungnahme abgegeben haben. Wir wissen das sehr zu schätzen, dass Sie die Zeit investiert haben. Denn wir wollen mit dem Stellungnahmeverfahren ja nicht einfach irgendeiner Formalie Genüge tun, sondern wir wollen ganz bewusst auch Rückmeldung dazu haben: Ist das verständlich? Ist das zielgerichtet? Warum gibt es da eventuell noch Verbesserungsbedarf? Insofern vorab erst mal ganz vielen Dank an Sie alle.

Das gesagt habend ist es so, dass Ihnen sicherlich aufgefallen ist, dass zwei größere Themen, die auch eine Veränderung für die Institution bedeuten, nämlich EU-HTA und Mindestvorhaltezahlen, jetzt im Detail nicht abgebildet sind. Das ist ja in dem Eingangskapitel auch jeweils kurz begründet. Wir werden uns ganz sicher zum Thema „EU-HTA“, wenn wir da Erfahrungen gesammelt haben, und das beginnt ja jetzt gerade in diesem Jahr nach dem Inkrafttreten, auch zu den prozessualen Aspekten im Methodenpapier äußern. Denn es wird notwendig sein, dass wir die europäischen Bewertungen zu berücksichtigen haben. Das ist aber auch ein ganz wichtiger Punkt, zu berücksichtigen. Es ist im Gesetz auch beschrieben, und zwar auf europäischer Ebene, dass die Entscheidungen zum Beispiel über Relevanz von Endpunkten, aber auch zu der Frage, ob sich ein Zusatznutzen aus den Daten ableiten lässt oder nicht, auf der nationalen Ebene verbleiben. Insofern werden wir uns da insbesondere den prozessualen Aspekten widmen.

Zum Krankenhausversorgungsverbesserungsgesetz und den Mindestvorhaltezahlen. Da ist im Gesetz eine explizite Methodenentwicklung mit Stellungnahmeverfahren beschrieben. Wir

werden in den nächsten Wochen das entsprechende separate Stellungnahmedokument oder Methodendokument veröffentlichen, den Entwurf, sodass dazu dann auch wiederum separat Stellung genommen werden kann. Ähnlich wie das mit der Kosten-Nutzen-Bewertung in der Vergangenheit war, werden wir das dann natürlich irgendwann in das Methodenpapier integrieren. Aber hier haben wir eben doch einen ganz separaten und auch ganz neuen Zweig, nicht nur für uns, sondern, glaube ich, für viele. Also, für diese Mindestvorhaltezahlen gibt es ja nicht so ein wirkliches internationales Beispiel. Deswegen haben wir das eben abgekoppelt von dem Stellungnahmeverfahren und der Erarbeitung der Allgemeinen Methoden. Wie gesagt, das wird in den nächsten Wochen kommen.

Noch eine inhaltliche Vorbemerkung zu den Stellungnahmen. Ich habe am Anfang gesagt, vielen Dank dafür, dass Sie sich das angeschaut haben. Diesmal ist es sogar relativ umfangreich. Wie das aber jedes Mal so ist, wird auch zu einigen Punkten Stellung genommen, die gar nicht Gegenstand jetzt des Stellungnahmeverfahrens waren, weil sie gar nicht Gegenstand der Veränderung des Methodenpapiers waren. Das ist, und das überrascht jetzt auch nicht, hauptsächlich von Institutionen, Unternehmen oder Personen gemacht worden, die sich vielleicht das erste Mal an dem Stellungnahmeverfahren zu den Methoden beteiligen. Diese Stellungnahmen, da bitte ich um Verständnis, sind nicht Gegenstand der heutigen Erörterung, werden auch nicht in dem gleichen Maß bearbeitet und beantwortet, wie wir das mit den Stellungnahmen zu den Veränderungen machen. Aber seien Sie sich gewiss, wir lesen das alles und werden auch beurteilen, ob sich daraus zum Beispiel ganz unmittelbare Fehlerkorrekturen ergeben. Es kann ja auch sein, dass da einfach auf Fehler oder auf eine sehr missverständliche Formulierung hingewiesen wird. Potenziell, das haben wir durchaus an ein, zwei Stellen gesehen, macht das auch darauf aufmerksam, sich mit bestimmten Sachverhalten doch noch mal tiefergehend auseinanderzusetzen.

Es ist aber auch deswegen nicht sinnvoll, jetzt schon zu den Punkten, die gar nicht verändert worden sind, in eine tiefere Auseinandersetzung zu gehen, weil alle anderen sich ja gar nicht darüber bewusst waren, dass hier möglicherweise eine Änderung ansteht zu einem Kapitel, und eine Änderung dann ja auch gar nicht anderen für eine Stellungnahme zur Verfügung steht. Insofern, bitte haben Sie Verständnis dafür. Wir schauen uns das an, aber es geht heute und auch bei der Bearbeitung nicht darum, jetzt Dinge zu diskutieren, die gar nicht im Methodenpapier verändert worden sind, sondern das wird dann gegebenenfalls in einem nächsten Methodenpapier der Fall sein.

So weit erst mal der inhaltlichen Vorabhinweise.

Wir haben - das hatte ich am Anfang schon erwähnt - so eine Premiere, dass wir jetzt eben eine hybride Erörterung, also auch mit virtueller Teilnahme, haben. Deswegen ein kurzer Hinweis an alle, die jetzt nicht hier vor Ort sind. Bitte melden Sie sich primär, indem Sie die Hand heben als Handhebefunktion in Webex. Das ist ganz unten in der Zeile. Manche sind von

Ihnen vielleicht daran gewöhnt aus dem G-BA-Kontext, ein „x“ in den Chat zu schreiben. Das werden wir nicht ignorieren, wenn Sie das dann nehmen, statt die Hand zu heben. Die Hand hat den großen Vorteil, dass man eine einheitliche Reihenfolge sieht. Was wir aber tatsächlich ignorieren werden, weil wir es auch gar nicht anders können, ist, wir werden nicht auf physisches Winken reagieren. Also, bitte, entweder die Hand heben in Webex oder ein „x“ in den Chat machen.

Ganz allgemein, und das gilt auch für die Anwesenden hier: Bitte nennen Sie jeweils Ihren Namen vorab, und zwar vor jedem Redebeitrag, weil wir das Ganze als Wortprotokoll erstellen und auch veröffentlichen werden und damit auch Ihr Redebeitrag dann Ihrer Person zugeordnet werden kann.

In dem Zusammenhang haben Sie durch Ihre Teilnahme dem zugestimmt, dass das eben jetzt aufgezeichnet und dann auch für die Zwecke des Wortprotokolls verwendet und das Wortprotokoll dann auch mit Ihrem Namen veröffentlicht wird. Wir gehen davon aus, dass dadurch, dass Sie, da jetzt alle hier sind und sich eingewählt haben, dieses Einverständnis auch nicht zurückziehen. Sollte das allerdings der Fall sein, müssten Sie den Raum, sei es in Präsenz oder virtuell, verlassen. Da warte ich mal kurz, aber die Teilnehmerzahl bleibt bei 40, und hier regt sich auch nichts. Insofern gehe ich davon aus, dass alles so weit ist.

Sie haben die Tagesordnung bekommen. Unter „Verschiedenes“ gibt es natürlich die Möglichkeit, von Ihrer Seite Punkte anzusprechen. Was Sie in den einzelnen Tagesordnungspunkten natürlich nicht machen müssen, ist, Ihre Stellungnahme zu wiederholen. Wie gesagt, das liegt uns alles vor, das lesen wir. Wenn Sie aber in der Diskussion auf einen bestimmten Punkt noch mal ganz prominent oder explizit hinweisen wollen, weil er Ihnen sehr wichtig erscheint, machen Sie das gerne. Ansonsten werden wir, und das kennen alle, die schon an den Erörterungen entweder zum Methodenpapier oder zu anderen Themen teilgenommen haben, kurz einführen von unserer Seite, nämlich insbesondere zu den Punkten, die uns aus der Stellungnahme entweder unklar geblieben sind oder zu denen wir eine Klärungsdiskussion gerne hätten.

Das erste Thema in der Tagesordnung ist, wie auch nicht anders zu erwarten war, das mit den umfangreichsten Stellungnahmen, also der größten Anzahl und tatsächlich auch rein von der Textmenge dem größten Umfang. Das ist nämlich

3.4.2 Tagesordnungspunkt 2: Neues Kapitel zur Einbindung von Betroffenen

Dazu ein, zwei Vorabbemerkungen. Es ist ja für uns ein ganz wichtiger Schritt gewesen, das so zu zentralisieren. Uns ist bewusst, das ist noch nicht perfekt. Deswegen werden Sie auch sehen, dass wir über den Evolutionszeitraum des Methodenpapiers sicherlich hieran auch noch arbeiten werden, an der einen oder anderen Seite spezifizieren werden. Wir haben ja selber in dem Kapitel beschrieben, dass wir da durchaus noch Entwicklungsbedarf haben, das

heißt, auch selber noch forschen, klären, prüfen müssen. Aber für uns ist das jetzt ein ganz wichtiger Aufschlag. Da würde ich jetzt Beate und Jörg - ihr teilt euch das auf - bitten, in das Thema einzuführen.

Bevor ihr anfängt - das habe ich nämlich vergessen -: Haben Sie noch Fragen zum Ablauf, intern oder extern? - Ich sehe hier weder eine Hand noch einen Chat-Eintrag. Wunderbar, dann starten wir.

Jörg Lauterberg: Guten Tag. Mein Name ist Jörg Lauterberg. Ich leite seit ungefähr fünf Jahren eine interne Arbeitsgruppe zum Thema „Betroffeneneinbindung“ und habe von daher hier heute die Aufgabe zusammen mit meiner Kollegin Frau Zschorlich, zu diesem neuen Kapitel mit Ihnen Dinge zu besprechen, Anregungen und Einschätzungen einzuholen.

Sie können sich vorstellen, bei der Vielfalt von Aspekten, die dieses neue Kapitel enthält, muss man zwingend eine Auswahl treffen von Dingen, von Themen. Wir haben uns zwei Themen überlegt. Ich würde jetzt sozusagen in Hinführung auf meine erste Frage an Sie noch ein paar Sätze verlieren, um den Kontext für Sie herzustellen.

Verschiedene Stellungnehmende haben angemerkt, dass ihnen in diesem neuen Kapitel nicht deutlich genug geworden ist, wie die Einbindung der Betroffenenperspektiven letztendlich in den Berichten dokumentiert ist und ihren Niederschlag gefunden hat. Ich möchte den Aspekt der Betroffenengespräche hier jetzt in den Fokus stellen, die wir ja regelhaft durchführen zu Beginn einer Nutzenbewertung nach § 139a. Das sind die Bewertungen, wo wir im Unterschied zu den frühen Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mehr Zeit zur Bearbeitung der Projekte haben, nämlich ungefähr ein Jahr, und diese Gespräche werden am Anfang der Projekte geführt. Wir haben dazu in dem Abschnitt 8.2.2.1 einiges erläutert.

Erstens. Was ist das Ziel? Ein primäres Ziel ist: Durch diesen Austausch mit Betroffenen werden zunächst einmal die Projektteams des IQWiG für die jeweilige Erkrankung und deren Folgen sensibilisiert. Das ist ein ganz wichtiges Ziel und eine wichtige Wirkung.

Darüber hinaus ermöglichen uns diese Gespräche, die Wünsche und Bedürfnisse der Betroffenen im Hinblick auf eine Behandlung in einen kritischen Abgleich zu bringen mit den Endpunkten und Zielgrößen, die in den bewerteten klinischen Studien berichtet werden. Je nach Thema, ob es jetzt zum Beispiel um Diagnostik oder Behandlung einer akuten oder einer chronischen Erkrankung geht, beschreibt ein kurzer Textbaustein im Bericht die Gesprächsthemen der jeweiligen leitfadengestützten Gespräche.

Nicht zuletzt, wir nutzen die mit den Betroffenen abgestimmten Gesprächsnotizen, um die Bewertungsergebnisse in den Berichten am Ende einzuordnen, um zum Beispiel relevante Aspekte zu thematisieren, die uns die Betroffenen zum Beispiel für die Versorgung genannt haben.

Jetzt komme ich zu unserer Frage an Sie. Wie stellen Sie sich eine Dokumentation dieser Betroffenengespräche in den IQWiG-Berichten eigentlich vor? Wie sollte die weiterführend entwickelt werden?

Und zweiter Teil der Frage: Kennen Sie konkrete Beispiele von Routineberichten anderer HTA-Organisationen, wo Sie sagen, diese Dokumentation der eingebundenen Betroffenenperspektiven ist hier vorbildhaft gelungen?

Das wäre unser Wunsch, dass Sie uns dazu Anregungen geben und auch Ihre Einschätzung, wie das künftig dokumentiert werden soll.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank, Jörg. - Dann, the Floor is open. Intern hier meldet sich niemand. Wie ist es extern? Da gibt es eine Hand, die wir leider noch nicht erkennen, aber ich habe eine gesehen. - Herr Kühlein.

Thomas Kühlein: Ich habe die Frage, glaube ich, noch nicht so ganz genau verstanden, ob es hier darum geht, wie das formal eingebunden werden muss oder wen man eigentlich anspricht. Mir fiel nur sofort ein, wir haben hier im Bayerischen Forschungsnetz zwei Bürgerbeiräte, die sehr offen sind für die Einbindung in solche Fragestellungen. Das wären zumindest mal Ansprechpartner, weil viele Dinge sind ja gar nicht betroffen. Zum Beispiel bei Screeningfragen sind ja alle, das sind ja gar nicht bestimmte Gruppen, sondern das sind einfach Bürgerinnen und Bürger. Aber vielleicht können Sie die Frage noch mal präzisieren.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Jörg, willst du vielleicht noch mal präzisieren?

Jörg Lauterberg: Ich werde es versuchen. Also, es geht nicht um die Gewinnung von Betroffenen - das haben wir ja auch in einem eigenen Abschnitt adressiert -, sondern hier geht es tatsächlich darum: Wie soll diese Einbindung von Betroffenenperspektiven, die bei Nutzenbewertungen, die längere Bearbeitungszeiten haben, wie soll das dokumentiert werden in den Berichten? Denn darauf bezog sich auch die Kritik teilweise, dass eben nicht deutlich genug aus den Berichten hervorgeht, was für Dinge thematisiert wurden. Gegebenenfalls kann man sich auch einen Anhang an den Berichten vorstellen, wo das noch ein bisschen ausführlicher thematisiert wird. In diese Richtung versuchen wir Anregungen zu kriegen und vielleicht auch Hinweise auf Beispiele von, wie gesagt, anderen, ähnlichen Institutionen, wie die das in den Berichten machen, wenn sie Gespräche mit Patientinnen und Patienten, Angehörigen führen oder Fragebögen erhalten und auswerten, ob Sie da Beispiele kennen, wo Sie sagen: Ja, so sollte das eigentlich sein.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank für die Erläuterung. - Dann habe ich jetzt Herrn Sauerbruch und dann Herrn Danner.

Tilman Sauerbruch: Ich habe nur einen Vorschlag, ohne dass ich Ihnen jetzt in der Praxis wirklich gute Tipps geben kann. In den Berichten sollte doch aufscheinen, wie die Betroffenen gewonnen wurden und wie repräsentativ sie sind für die einzelnen Bereiche und Erkrankungen. Das wäre meines Erachtens sehr wichtig, damit man das einschätzen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Danner.

Martin Danner: Die Frage der Rekrutierung lassen wir ja, wie gesagt, außen vor. Herr Lauterberg, ich möchte mal versuchen, methodisch zu antworten. Sie haben den Zweck der Einbindung bei den Interviews damit beschrieben, dass die Projektteams des IQWiG sensibilisiert werden sollen für die Perspektive der Betroffenen und die Erkrankung, dass es darum geht, Patientenpräferenzen zu identifizieren, und dass es darum geht, Informationen zum Versorgungskontext zu identifizieren mithilfe der Betroffenen. Aus meiner Sicht, da die Dokumentation ja kein Selbstzweck ist, geht es genau darum, diese Punkte, in der Dokumentation aufzugreifen und eben darzustellen, welche Sensibilisierungseffekte erzielt wurden - da geht es um die Darstellung, welche Aspekte zur Erkrankung geschildert wurden und inwiefern das Bild des Projektteams von der Erkrankung und ihren Auswirkungen komplettiert werden konnte, welche Patientenpräferenzen zu Endpunkten benannt wurden und welche Rolle dies im weiteren Assessment-Prozess spielen wird und welche weiterführenden Informationen zum Versorgungskontext eingebracht wurden.. Da gibt es eine methodische Grundlage dafür -, und dann eben auch, welche Informationen konnten gewonnen werden zu Patientenpräferenzen, Endpunkten und dem Versorgungsgeschehen. Insofern geht es aus meiner Sicht darum, zu gucken, wie der Zweck des Interviews dann tatsächlich durch das Gespräch erfüllt wurde.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank, Herr Danner. - Bitte, Herr Hipp.

Wolfgang Hipp: Ich will es mal ein bisschen technisch angehen. Zunächst einmal kommt in die Dokumentation sicherlich der Katalog der Leitfragen, die gestellt wurden. Dann werden diese Interviews, Gespräche möglicherweise aufgezeichnet. Das heißt, man wird sicherlich eine KI-Software nutzen, um das zu transkribieren. - Nein, wird nicht. Gut, wenn sie nicht aufgezeichnet werden - irgendwie müssen die Gespräche ja dokumentiert werden. Also, ab irgendeinem Punkt muss klar sein, mit welchem Algorithmus aus diesen persönlichen Gesprächen etwas rausgezogen wird. Und wenn es da entsprechende Grundsätze gibt, dann sollten die auch in so einem Bericht stehen. Dann sollte nachvollziehbar sein, wie aggregiert wurde, möglicherweise widersprüchliche Aussagen, sodass dann im Bericht selber möglicherweise nur die Kernaussagen stehen, man aber gegebenenfalls außerhalb dieser Routine noch die Chance hätte, wenn es halt sehr, sehr strittige Fragen gibt, zum Beispiel für Erörterungen, auf diese Primärextraktion dieser Interviews zurückzugreifen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann habe ich Frau Houwaart.

Stefanie Houwaart: Ich möchte gerne ergänzen. Das ist ein wichtiger Punkt der Dokumentation. Herr Danner sagte es eben. Es geht ja nicht um den Selbstzweck. Wichtig ist immer, damit wir eben wirklich die echte Beteiligung haben, dass es einen Effekt hat, deswegen da dann auch immer im Nachgang festzustellen: „Welche Wirkung hat es denn gehabt auf das Vorhaben? Welche Endpunkte wurden gegebenenfalls noch mal angepasst? Was wurde daran wirklich geändert?“, sodass man wirklich den Effekt der Beteiligung eben sieht. Weil dann kommen wir eben in diese wahre Partizipation und nicht in diese Konsultation, was das Betroffenengespräch ja an sich ist. Das wäre aber das Wichtige dafür, die Wirkung des Gesprächs festzustellen und zu erhalten.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Da es jetzt gerade intern und extern keine weitere Meldung gibt, habe ich, Jörg, einen Punkt dazu. Ich mache den deswegen von meiner Seite aus, weil ich mich gerade zurückinnere an die Entwicklung der Fragebögen für die Dossierbewertung. Herr Danner, Sie können sich daran sicherlich auch sehr gut erinnern. Das ist jetzt 13, 14 Jahre her. Wir hatten das in, glaube ich, zwei, drei Sitzungen gemeinsam entwickelt und dann auch noch mal in einer Folgesitzung überarbeitet. Bei dieser Entwicklung hatten wir auch untereinander, also nicht wir zwei untereinander, sondern insgesamt in der Runde, diskutiert, ob man zum Beispiel diese Fragebögen oder Teile der Fragebögen veröffentlichen würde, also genau einen solchen Transport von Informationen, Frau Houwaart. Und dann geht es natürlich auch noch um die Frage: Was genau ist dann der Impact dieses Fragebogens gewesen für das Verfahren? Das sind also zwei Komponenten, was überhaupt und was war der Impact?

Der Punkt, der da vonseiten der Patientenvertreter, -vertreterinnen gekommen war, war, dass sie sich - sicherlich nicht einstimmig - mehrheitlich gegen eine Veröffentlichung von Informationen ausgesprochen haben, um eine offenere Kommunikation über Themen zu ermöglichen. Das war das Argument damals. Deswegen würde ich gerne noch mal bei aller Nachvollziehbarkeit des Hinweises, es wäre schön zu sehen, was der Impact war, die zweite Komponente der Frage von Jörg in den Raum stellen: Sind Ihnen Beispiele bekannt von HTA-Institutionen, von -Berichten, wo das, was Sie gerade beschrieben haben, gemacht wird? - Herr Hipp.

Wolfgang Hipp: Nein.

Moderator Thomas Kaiser: Sagt nein. - Frau Houwaart.

Stefanie Houwaart: Nein, ist mir auch leider nicht bekannt. Tut mir leid.

Moderator Thomas Kaiser: Nicht, dass Sie mich falsch verstehen: Das heißt nicht, dass man nicht Vorreiter werden kann. Das ist nicht das Thema jetzt gerade, sondern es geht uns tatsächlich jetzt so ein bisschen um eine Einschätzung: Was gibt es vielleicht für gute

Vorbilder, oder was waren vielleicht auch Argumente - deswegen habe ich das reingebracht -, die möglicherweise auch dagegensprechen, denn es ist ja jetzt auch nicht so ganz selbstverständlich. - Herr Danner, Sie haben sich noch mal gemeldet.

Martin Danner: Ich wollte zum einen noch mal darauf hinweisen, dass es sozusagen einen Unterschied macht, ob man jetzt ein Wortprotokoll veröffentlicht oder so oder ob man irgendwie geartete, wesentliche Inhalte aggregiert darstellt. Das ist ja gerade schon methodisch angesprochen worden, da gibt es ja Herangehensweisen. Ich glaube, dass diese Darstellung entsprechend des Zwecks des Interviews und in methodischer Hinsicht natürlich auch eine Schutzfunktion ist, weil es in der Tat so ist, dass seitens der Patientenvertreterinnen und Patientenvertreter es für wichtig gehalten wird, dass es doch sozusagen ein geschützter Raum ist, innerhalb dessen diese Gespräche stattfinden, weil man ja schon sehr intime, persönliche Dinge äußert und dann - da kommt man ja vielleicht noch drauf - Veröffentlichungen von Namen und dergleichen dann absolut nicht adäquat ist. Das vielleicht noch mal zu dem, in welcher Art und Weise es wohl adäquat wäre, die Dinge dann aufzuschreiben.

Und jetzt ein Beispiel. Man hat ja bei der Vorbereitung des EU-HTA-Verfahrens versucht, die sogenannten Early Dialogs beim G-BA durch Versuche, durch Interviews sozusagen zu fassen, weil man sich da der Situation ausgesetzt sah, wie man perspektivisch Patientenvertretungen aus ganz Europa einbinden und das Ganze dann für den Assessor aggregieren kann. Da hat man es eben halt so gemacht, dass man tatsächlich in der Muttersprache die Interviews geführt hat, dass man die transkribiert und aggregiert hat. Also, das vielleicht ein Beispiel, wie man da vorgegangen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Gibt es weitere Anmerkungen zu der Frage? - Herr Hipp noch mal.

Wolfgang Hipp: Ich denke, alle Aktivitäten, die letztlich darauf abzielen, Allokationsentscheidungen zu unterstützen, sollten halt so transparent wie möglich sein. Deshalb wäre es auch wichtig, vielleicht zum einen die Befragten daraufhin aufzuklären, dass sie diese Vorbereite, die Sie, Herr Kaiser, beschrieben haben, nicht haben, dass sie genau helfen, solche Entscheidungen letztlich auf Systemebene zu treffen. Und zum anderen sollte es in der Tat, wie Herr Danner es schon gesagt hat, nachvollziehbar sein, ob es da vielleicht Interpretationsschwierigkeiten gab, die man im Nachhinein auch noch mal ausmerzen könnte.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Das Wort „Transparenz“, „weitestgehend möglichen Transparenz“ reizt mich natürlich ein wenig - das werden Sie verstehen -, weil das fängt ja schon mit der Studie an, wo wir teilweise keine ausreichende Transparenz haben. Das ist nicht beim AMNOG so, da haben wir ja den Gesetzgeber, der dafür gesorgt hat, aber an anderen

Stellen ist das durchaus anders. Also, vielleicht noch mal als einen Impuls für andere Beteiligte, das mitzunehmen.

Jörg, wenn du erlaubst, habe ich auch wiederum aus meiner vorhergehenden Rolle eine Folgefrage. Es ist nicht so, dass wir in keinem Bericht irgendetwas erwähnt hätten jenseits des Prozesses zu der Einbindung. Ich weiß nicht, ob Ihnen dieser Bericht vor Augen ist, aber vielleicht dem einen oder der anderen. Deswegen will ich hier mal kurz die Bewertung der verschiedenen Wirkstoffe Multiple Sklerose untereinander erwähnen. Das ist eine Nutzenbewertung, die sehr umfangreich war. Die ist, glaube ich, vor ungefähr zwei Jahren veröffentlicht worden. In dem Bericht haben wir ganz explizit beschrieben, dass aus dem Gespräch mit direkt Betroffenen, was uns wirklich ganz wichtige Einblicke gegeben hat - ich hatte auch an dem Gespräch selbst teilgenommen -, zum Beispiel die Fragestellungen von Deeskalation, die die Patientinnen und Patienten umtreiben, als ganz explizite Fragestellungen mit aufgenommen haben. Das ist in dem Bericht auch so dargestellt, also, dass aus diesen Betroffenengesprächen genau das als eine immer wiederkehrende Frage bei den Menschen aufgetaucht ist, weil sie ja eben ansonsten vor einer lebenslangen Einnahmegabe, wie auch immer man das formulieren möchte, dieser Arzneimittel stehen, die natürlich eine Verbesserung ihrer Symptomatik haben, aber potenziell auch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Deswegen ist das eine nachvollziehbare Frage.

Ist Ihnen der Bericht vor Augen? Ist das etwas, was Ihnen in dem Sinne vorschwebt? Können Sie dazu was sagen? Herr Danner, Sie sind noch im Bild, deswegen spreche ich Sie direkt an.

Martin Danner: Ich habe gerade darüber nachgedacht. Das ist natürlich eine sehr spezifische Situation, ein sehr spezifischer Bericht, aber im Grunde genommen ist es ein Beispiel. Also, ich kann es jetzt auch nicht mehr nachvollziehen, ob das sozusagen alle Inhalte gewesen wären, die man damals hätte dokumentieren können, aber ... (Videoübertragung abgebrochen)

Moderator Thomas Kaiser: Ihre Verbindung, Herr Danner, ist gerade abgebrochen. Versuchen Sie es noch mal, Herr Danner. Jetzt gerade waren Sie wieder da. Wir hören Sie.

Martin Danner: Ich weiß nicht, inwieweit man mich zunächst verstanden hatte. Also, ich hatte gesagt, dass das ein Beispiel ist für einen spezifischen Aspekt, der entsprechend dokumentiert werden kann, aber ich habe jetzt natürlich nicht mehr im Blick, inwieweit nicht andere Aspekte in diesen Gesprächen genauso hätten dokumentiert werden können. Da kommt es mir vor allem darauf an, dass der Zweck der Einbeziehung klar sein muss und dass sowohl im Gespräch als auch in der Dokumentation des Gespräches klar sein muss, welche Informationen für das Assessment gebraucht werden. Es muss klar sein, warum wir dieses Gespräch führen, und dann sozusagen klar sein, welche Inhalte des Gesprächs im Hinblick auf den Zweck dokumentierungspflichtig - in Anführungszeichen - sind. Dieses Beispiel, das Sie haben, würde

ja sozusagen dem entsprechen, aber ich weiß nicht, ob es damals alle Aspekte waren, die man hätte dokumentieren können.

Moderator Thomas Kaiser: Okay, danke für den wichtigen Hinweis. - Frau Houwaart.

Stefanie Houwaart: Ich habe das leider nicht vor Augen, aber möchte das auch noch mal unterstreichen, was Herr Danner gesagt hat, dass das toll und wichtig ist, das so zu dokumentieren. Man könnte dann ja in Erweiterung, wenn es tatsächlich noch mehr gegeben hätte, was geändert hätte werden können oder zumindest aus Betroffenenperspektive wichtig erschien, ... dass man dann ja noch dazu auch die Frage stellen kann: Warum, wieso, weshalb hat man das eine ändern können und das andere eben nicht? Auch so ein bisschen so die förderlichen oder limitierenden Faktoren, auch die Grenzen dessen, was möglich gewesen ist, das kann man ja eventuell dann auch darstellen. Weil es gibt ja mitunter vielleicht noch wirklich mehr Aspekte, die man aber wirklich auch begründet einfach nicht ändern konnte. Das führt natürlich auch zu mehr Transparenz und auch zu mehr Verständnis auf den gegenseitigen ... Das ist ja auch ein Teil von Beteiligung, dass die Methodiker*innen, Forschenden auch wissen: „Was ist wirklich Betroffenenperspektive? Was sind Präferenzen?“, auf der anderen Seite aber auch, festzustellen, auch Betroffenenperspektive: Was geht methodisch und was geht nicht? Das finde ich in dem Zusammenhang da auch ganz, ganz wichtig. Das wäre dann vielleicht so etwas, wie man das in Gänze darstellen könnte. Aber eben noch mal, es macht Mehrarbeit, das ist auch bewusst, aber dann noch mal sagen kann, warum, wieso, weshalb etwas möglich war oder nicht.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, wunderbar. - Dann sind wir, glaube ich, so weit mit dieser Frage.

Ein bisschen zusammenfassend: Es gibt den - ja, vielleicht mehr als den Wunsch - Sinn, durchaus mehr zu wissen, was aus den Gesprächen tatsächlich an Impact resultiert ist, wo möglicherweise auch bestimmte Dinge aus spezifischen Gründen nicht berücksichtigt werden konnten. Das können ja Rahmenbedingungen sein, was auch immer. Aber es gibt eben auch keine Vorbilder. Deswegen ist die Aufgabe des IQWiG, Vorbild zu werden. Vielen Dank. - Dann Beate.

Beate Zschorlich: Hallo zusammen. Ich schließe mit einer zweiten Frage zum TOP 1 an. In verschiedenen Stellungnahmen ist das Thema „Repräsentativität“ angesprochen worden. Es ist so, dass wir im neuen Kapitel 8 die verschiedenen Ziele und Methoden bei der Einbindung von Betroffenen in verschiedenen Projekten im Institut darstellen. Zudem beschreiben wir auch in einem Abschnitt die Herausforderungen und Grenzen der Einbindung von Betroffenen. Das ist zum Beispiel das Thema „Gewinnung“ - das hatten wir gerade schon - und auf der anderen Seite aber auch Rahmenbedingungen wie zum Beispiel zeitliche Fristen.

Beispiele für Methoden der Einbindung sind die Betroffenengespräche bei Nutzenbewertungen, aber auch die Themenauswahl bei ThemenCheck-Berichten, qualitative und quantitative Nutzertestungen bis hin zur Identifikation von Informationsbedürfnissen für Gesundheitsinformation.

Unsere Frage an Sie lautet: Warum und wann ist Ihrer Einschätzung nach Repräsentativität bei der Einbindung von Betroffenen, so wie wir das in Kapitel 8 dargestellt haben, wichtig?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Wenn ich ergänzen darf, weil uns das auch so in der Vorbeschäftigung ein bisschen beschäftigt hat: Warum ist es hier besonders wichtig und an manchen anderen Stellen gar nicht so thematisiert bei Einbindung anderer Personen oder Personengruppen? - Herr Danner und danach Frau Houwaart.

Martin Danner: Zu Ihrer Bemerkung, Herr Kaiser, am Schluss: Das sehe ich genauso. Also, Repräsentativität kann man auch bei anderen Betroffenengruppen zum Thema machen, nicht nur bei der Patientenvertretung in den Verfahren.

Ich möchte allerdings zunächst noch mal darauf hinweisen, dass im Methodenpapier sehr intensiv dargestellt wird, auf welche Art und Weise man den Patienten einbinden kann. Letztendlich ist aber die Vorfrage aus meiner Sicht auch sehr wichtig: Warum sollen sie denn eingebunden werden? Und da findet sich im Methodenpapier ein ganzer Strauß an Gründen, von der Erhöhung der Akzeptanz und Legitimation des Gutachtens über die Steigerung von Transparenz bis hin zur Verbesserung der Ergebnisse der Produkte, die dann am Ende in den Verfahren entstehen. Das sind doch sehr unterschiedliche Zielrichtungen, und die muss man erst mal klar haben, um dann sozusagen auch vor diesem Hintergrund die Frage der Repräsentativität entscheiden zu können.

Ich lasse jetzt den wichtigsten Punkt mal raus, nämlich die Frage: Wie können die Ergebnisse bestmöglich sozusagen durch Patientenbeteiligung optimiert werden? Da sehe ich es eigentlich auch so, dass wir dann auch wieder die verschiedenen Arbeitsfelder differenziert betrachten müssen, weil es natürlich ein großer Unterschied ist, ob ich eine Gesundheitsinformation beim IQWiG versuche zu erarbeiten oder ich mich im AMNOG-Prozess über einen Endpunkt vergewissern will usw. usf. Deswegen auch da noch mal der Bedarf, diese Frage der Repräsentativität und der Rekrutierung von Beteiligten differenziert zu betrachten.

Wenn man jetzt sozusagen eine Schablone haben will, dann ist es natürlich so, dass wir im Prinzip eine Evidenzleiter haben hinsichtlich der Frage: Wie werden denn Patientenerfahrungen im Versorgungsgeschehen eingesammelt? Da habe ich natürlich am untersten Ende die Situation, dass ich gar keinen Patienten greifen kann, weil die Leute vielleicht so schwer erkrankt sind, dass sie sich gar nicht selber äußern können oder minderjährig sind,

sodass ich auf Angehörige zurückgreifen muss oder gar auf Behandelnde. Dann gibt es natürlich die Einzelpersonen, die ich identifizieren kann, wo ich gar keine Patientengruppe habe, etwa weil es eine seltene Erkrankung ist und man niemand anderen ausfindig machen kann, bis hin dann zu Menschen, die in der Aggregierung von kollektiven Patientenerfahrungen sozusagen eingebunden sind. Da gibt es auch graduelle Unterschiede. Insofern würde ich empfehlen, diese Evidenzleiter des Aggregierens von Patientenerfahrungen durchaus auch mit zu berücksichtigen.

Und dann ist es wiederum eine Frage - ich habe ja vorhin gesagt, dass es auf den Zweck ankommt -, ob es mir wichtig ist, dass jemand methodische Kenntnisse im HTA-Prozess hat, oder ob es mir wichtig ist, dass ich einen - in Anführungszeichen - naiven Patienten habe. Das hängt dann natürlich wieder von dem Prozess, von der Prozedur ab und dem Produkt, was ich am Ende sozusagen dann auch irgendwann mal erarbeitet haben will.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Frau Houwaart.

Stefanie Houwaart: Zur Frage, warum die Repräsentativität so wichtig ist. Wir erleben das in den Patient*innenorganisationen, in den unterschiedlichen Gremien und den verschiedensten Zusammenkünften und AGs, in denen wir alle zusammen sind, dass wir eben wirklich gar keine heterogene Masse sind. Ich glaube, das ist eben so wichtig, dass es selbst bei kleinen Indikationsfeldern, bei großen umso mehr, wir doch so verschiedene Strömungen innerhalb der Patient*innenschaft haben: „Welche Endpunkte sind nun besonders zu gewichten? Welche Endpunkte sind besonders schwer aushaltbar? Was ist noch gangbar? Wo nimmt man davon Abstand?“, sodass es aus unserer Perspektive tatsächlich sehr, sehr wichtig ist, das eben kanalisierten zu können. Also, das ist ja auch die Aufgabe von Patient*innenvertretenden, zumindest so, wie wir sie ja auch im Gemeinsamen Bundesausschuss wahrnehmen, Patient*innenvertretende zu sein, eben das kollektive Erfahrungswissen der Kohorte zu kanalisierten, nicht den persönlichen Standpunkt wiederzugeben. Und da ist es natürlich jetzt gerade für das Methodenpapier und auch dann in der Dokumentation wichtig, auch da dann vielleicht mit Limitationen zu arbeiten, zu beschreiben: Wen habe ich denn hier vor mir sitzen? Welchen Weitblick konnte die Person einbringen? Inwieweit ist sie denn verwurzelt oder auch nicht verwurzelt in der Patient*innenschaft und kann deswegen eben, was eben immer besteht, dieses heterogene Bild abbilden oder eben auch nicht?

Das macht es auch wiederum nicht einfacher- das ist uns auch bewusst -, wenn man dann daherkommt und sagt: Okay, der eine Teil sieht es so, hat aber vielleicht eher diese Parameter oder diese Kriterien bei sich im Krankheitsbild, die anderen, die anderweitig davon betroffen sind in dieser Subpopulation, weil man kann es ja alles weiter auffächern, haben eher diese Prioritäten ... und das dann eben abzubilden.

Deswegen aber doch die Repräsentativität, weil sie macht es dann doch fairer und gerechter für die Kohorten, und deswegen ist das so wichtig, auch wenn es das nicht einfacher macht. Das ist uns auch bewusst.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Vielleicht darf ich eine Anmerkung dazu machen. Es macht es potenziell im bestimmten Rahmen auch unmöglich. Das muss man sich bewusst machen. Es hängt so ein bisschen dann von zeitlichen Komponenten und so etwas ab und auch davon, wie ein Organisationsniveau innerhalb einer Gruppe ist. Das ist ja auch unterschiedlich. Aber ich verstehe erst mal prinzipiell den Punkt, den auch Herr Danner gemacht hat, ein bisschen anders noch, sich erst mal über das Ziel Gedanken zu machen, um dann zu beurteilen, wie wichtig Repräsentativität ist und was das eigentlich für diese konkrete Fragestellung bedeutet. - Herr Kühlein.

Thomas Kühlein: Vielleicht kann man das Problem analog zum Vorgehen in der qualitativen Forschung angehen, indem man sagt, wir machen so lange Betroffenenbefragungen, bis wir Informationssättigung erreicht haben, bis eigentlich immer nur wieder dieselben Meinungen oder Ansichten kommen oder Probleme gesehen werden.

Moderator Thomas Kaiser: Da hätte ich sofort ... Vielen Dank für den Hinweis, den man sicherlich an manchen Stellen machen kann, aber ich befürchte, dass die Realität des Faktischen dieses Vorgehen für viele Projekte unmöglich macht, also dass das zwar ein prinzipiell guter Anspruch ist, aber das dann einfach natürlich auch konfligiert mit Abgabezeiten, Abgabenotwendigkeiten, Rekrutierungsmöglichkeiten etc. für solche Themen. Also, das, glaube ich, muss man im Auge behalten an der Stelle. Das Prinzip der Sättigung ist natürlich grundsätzlich erst mal ein sinnvolles, weil man dann ja sagen kann, jetzt reicht mir der Informationsgewinn und ich muss nicht noch mehr Aufwand betreiben, um noch mehr Informationen zu bekommen, weil ich keinen relevanten Zuwachs an Informationen dadurch habe. Das ist ja der entscheidende Punkt dabei.

Gut. Vielen Dank. Gibt es weitere Hinweise, Anmerkungen? Dann wäre die Rückfrage, Beate, an dich: Hast du noch Klärungsbedarf, Fragen oder sind wir so weit mit dem Input, dass wir damit arbeiten können?

Beate Zschorlich: Keine Fragen.

Moderator Thomas Kaiser: Es gibt jetzt doch noch eine Hand. - Frau Krieger.

Theresia Krieger: Ich habe jetzt verstanden, dass einer, Herr Kaiser, der großen Gegenspieler offensichtlich die Zeit ist. Das kennen wir alle gut aus der Forschung. Vielleicht könnte man die Methodik auch noch mal ein bisschen anpassen und anstatt der Einzelinterviews vielleicht kaskadisch vorgehen und von Interviews in Richtung Fokusgruppen gehen, weil auch da würde man wahrscheinlich diese viel geliebte Sättigung oder zumindest die Bandbreite der

Problematik besser erfassen können. Vielleicht kann man eine Mischung von Methoden machen, um schneller zum Ziel zu kommen und dann auch die Zeit besser vielleicht einzufangen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Der Hinweis, den Sie jetzt noch mal gegeben haben, ist auch insofern relevant, als wir uns einfach noch mal genauer anschauen müssen, was in welcher Situation möglich ist.

Ich will nur eine Sache kurz ergänzen, weil Sie gesagt haben ... Ich hatte das ja durchaus betont mit der Zeit. Bei manchen Sachen gibt es einfach einen gesetzlich limitierenden Faktor. Wenn wir in drei Monaten was abgeben müssen, dann müssen wir in drei Monaten was abgeben. Es ist aber, und das ist unser tatsächlich faktisches Erleben, auch schwierig, überhaupt zu rekrutieren, und das wird natürlich bei Fokusgruppen potenziell noch mal schwieriger als bei Einzelinterviews. Deswegen bin ich eben auf den Organisationsgrad von Patientenvertretungen etc. eingegangen, also auch von Selbsthilfegruppen. Wir haben das ja dann auch im Zusammenspiel. Manchmal ist es gar nicht möglich, selbst einzelne Patientinnen und Patienten zu gewinnen auf den Wegen, die wir durchaus vielfältig haben.

Also, ich kann das nachvollziehen, und das ist bestimmt für bestimmte Indikationen ein guter Weg, aber das wird bei manchen Indikationen nicht an der Zeit, sondern überhaupt an der Gewinnung von Personen scheitern. Aber das heißt ja nicht, dass man es da, wo man es machen kann, nicht trotzdem macht. - Stefan, du hast dich gemeldet.

Stefan Sauerland: Ich glaube, dieser Anspruch von Repräsentativität ist schon sehr hochhängend, und, ich glaube, man sollte hier an dieser Stelle auch noch mal darauf hinweisen, dass wir auch noch die Möglichkeit haben, eben genau das, was Sie ansprechen, Fokusgruppen oder größere repräsentative Befragungen aus der Literatur herauszuholen. Das ist etwas, was wir in den Berichten durchaus an geeigneten Stellen machen. Ich erinnere mich an ein Beispiel, Brustkrebs, wo es um das Rezidivrisiko ging, was eine Frau bereit ist zu akzeptieren, um dann auf eine Chemotherapie zu verzichten. Das ist eine sehr diffizile Frage, die man natürlich nicht in einem Gespräch mit drei oder fünf betroffenen Frauen erschöpfend beantworten kann, sondern da haben wir versucht, uns mit Literatur zu behelfen. Das ist eben auch, glaube ich, ein sinnvoller Weg in schnelleren Projekten, dann die Perspektive etwas zu weiten. Da würde mich noch mal interessieren, wie Sie derartige Dinge sehen, auch gerade, weil die Literatur natürlich dann nicht aus Deutschland kommt, sondern aus anderen Kulturreihen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ich habe jetzt auf der Liste Herrn Danner und Frau Houwaart.

Martin Danner: Das Heranziehen von Studien zu Patientenpräferenzen ist natürlich eine Möglichkeit, sich zu behelfen. Aber ich würde es in der von mir erwähnten Evidenzleiter nicht besonders hoch verorten, weil wir könnten ja auch anders vorgehen. Wir könnten einfach so als Trockenübung zu bestimmten Indikationsbereichen einfach Patienten mal unabhängig von einem Projekt des IQWiG zusammenrufen und sagen: So, jetzt lassen wir uns mal Zeit und machen das jetzt einfach mal, Beteiligung ohne konkreten Prozess. Da wäre natürlich dann immer der Einwand, dass so eine abstrakte Beteiligung gar nicht so auf den Punkt genau sich bestimmten Endpunkten oder bestimmten Fragestellungen, die das Projektteam hat, beschäftigen könnte. Im Prinzip ist es genauso mit dem Hinzuziehen von Literatur, weil natürlich die Studien, die in der Literatur belegt sind, eben auch nicht dazu gemacht waren, das Projektteam zu informieren. Also, man muss sich im Klaren darüber sein, dass das sozusagen ein Ausweg ist, aber nicht der Königsweg.

Moderator Thomas Kaiser: Beziehungsweise, Herr Danner, wenn ich dazu kurz einen Kommentar machen darf, dass das eine Option ist, die vielleicht die beste sein kann, aber nicht die beste sein muss. Ich meine, das muss man halt jeweils beurteilen, was in der konkreten Situation möglich oder nicht möglich ist. Ich sage mal, bevor man Literatur nicht nimmt, nachdem man versucht hat, eine Fokusgruppe intern zu bilden ... Das würde man ja nicht machen, sondern man würde gucken, wie ich mit dieser Literatur umgehen und was ich daraus ableiten kann, und würde dann eher mit dieser Unsicherheit dann entsprechend umgehen.

Martin Danner: Genau, aber man könnte ja auch beim IQWiG sagen, na ja, wir haben jetzt so oft Assessments in bestimmten Indikationsbereichen durchgeführt. Eine Einbindung findet dann immer unter erheblichen Zeitdruck statt, dann bilden wir einfach mal Fokusgruppen unabhängig von Projekten, dann haben wir auch was in der Tasche. Also, das könnte ja auch noch ein Weg sein.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann Frau Houwaart, bitte.

Stefanie Houwaart: Ich finde das eine hervorragende Idee, Fokusgruppen tatsächlich einfach mal außerhalb von pressierenden Projekten zu machen, weil ich kann da auch aus der Praxis berichten von den Patient*innenorganisationen, dass wir natürlich immer sehr, sehr oft auch diese IQWiG-Stellungnahmen mit reingeben möchten, es unsererseits aber oft im Alltag an der Zeit scheitert, und wir das aber sehr, sehr gerne möchten und wir uns sehr, sehr oft vornehmen, wir schicken einfach mal global was rein. Wenn aber vom IQWiG die Einladung käme, tatsächlich außerhalb wirklich von Zeitdruck eine Fokusgruppe zu haben und dann auch noch mal weitere individuelle Beziehungen aufzubauen, sodass man dann noch mal nachfragen kann, wenn es dann doch etwas pressiert und man weiter ins Detail gehen möchte, das finde ich eine sehr, sehr gute Idee und kann das von Herrn Danner auch nur unterstützen.

Noch mal darauf vorhergehend, ob man Literatur heranziehen kann. Das kann man natürlich behelfsmäßig tun. Herr Danner hat die Limitation angesprochen. Prinzipiell ist es aber auch so, dass, wenn man Literatur heranzieht, es keine Beteiligung ist. Also, das wäre jetzt auch noch mal ganz schwierig, dass hier in dem Kapitel „Patient*innen- Betroffenenbeteiligung“ zu haben. Kann man machen, dann aber bitte doch auch wirklich klar mit der Abgrenzung, dass das qualitative Untersuchungen sind, dass das qualitative Forschung ist. Wir behelfen uns qualitativ, aber das ist kein Beteiligungsformat. Ich fände es wichtig, das abzugrenzen.

Und auch, was Sie noch mal als Zwischenfrage dann hatten, auch aus anderen nationalen Kontexten. Das wissen wir alle. Gesundheitssysteme sind ganz, ganz stark national geprägt. Das hat zum einen Vorstellungen davon, welche generell moralischen Gesundheitsvorstellungen wir in unserer Gesellschaft haben, aber eben auch, welches Gesundheitssystem wir haben, welche Zugänge wir haben, wie es bei uns gesundheitsökonomisch aussieht. Und das kann von Land zu Land sehr, sehr unterschiedlich sein. Wir sehen das selber in der Patient*innenorganisation, dass Menschen aus dem US-amerikanischen Kontext ganz andere Gesundheitsvorstellungen haben und auch andere Wege gehen würden, weil das System einfach wirklich anders ist als unser solidarisches System. Das hat tatsächlich auch eine Limitation, wenn ich jetzt aus dem internationalen Kontext Patient*innenpräferenzstudien heranziehe, um sie auf den deutschen Kontext anzuwenden. Das ist tatsächlich eine Schwierigkeit einer Limitation und ist auch, wie gesagt, kein Beteiligungsformat.

Moderator Thomas Kaiser: Alles klar. Vielen Dank noch mal für die Ausführungen. - Dann hätte ich Markos Dintsios.

Charalabos-Markos Dintsios: Ich spreche jetzt aus meiner akademischen sozusagen Affiliation zur Erfahrung mit Patientenreferenzen. Ich würde schon ein Plädoyer für die Sichtung von Literatur halten wollen, aus dem einfachen Grund: Sie stellen alle, insbesondere hier, auf qualitative Forschung ab, aber es gibt auch eine quantitative. Eine quantitative Forschung kann zum Beispiel mit Heterogenität viel besser umgehen. Ich erinnere nur an Latent-Class-Analysen im Rahmen von Discrete-Choice-Experimenten, während eine Fokusgruppe oder zwei Fokusgruppen, wenn Sie Pech haben, zwei Rädelstührer haben, durchaus ganz schön verzerrte Ergebnisse liefern können. Und wir benutzen sie in der quantitativen Forschung erst als Vorstufe. Es handelt sich aber immer noch um anekdotische Evidenz. Das dürfen wir nicht vergessen. Ich muss Herrn Danner direkt widersprechen. Die quantitative Forschung liefert belastbarere Evidenz im Vergleich zur qualitativen für solche Fragestellungen.

Und was das Gesundheitssystem anbelangt, damit ich abschließe: Ich gebe Ihnen vollkommen recht, wenn es Aspekte der Versorgung sind, wenn es knallharte Endpunkte sind, können Sie mir nicht sagen, dass die Mortalität eine andere Bedeutung hat als in Kanada als in den USA

und in Deutschland. So groß sind die Unterschiede gar nicht. Man muss ja auch ein bisschen die Kirche im Dorf lassen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis, Markos. - Dann Frau Krieger.

Theresia Krieger: Vielleicht habe ich vorhin nicht so gut zugehört, als Sie dargestellt haben, wie die Interviews durchgeführt werden. Ich hatte verstanden, dass Sie die in Präsenz durchführen. Ist das richtig? Sie sagten, es ist ja schwierig, die Patienten zu finden und die Patienten zu rekrutieren.

Ich würde ganz gerne noch mal eine Lanze dafür brechen wollen, dass gerade in den letzten Jahren ganz, ganz viele Studien gerade in qualitativer Arbeit online stattfinden und dass man da durchaus ganz gute Ergebnisse hat, wo man eben auch sieht, dass gerade durch dieses Onlineformat Patienten sich teilweise wesentlich mehr öffnen, als wenn man in einem Raum in einer Fokusgruppe zusammensitzt. Also, da sind mehrere Daten, die darauf hinweisen, dass ein Arbeiten von Fokusgruppen im Onlineraum sehr, sehr positiv aufgenommen wird, zumal bei manchen Patienten dann ja eben auch die Reisemöglichkeit eher eingeschränkt ist. Und diese Gruppen kann man dann sehr gut rekrutieren für die Fokusgruppen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Beate, möchtest du vielleicht dazu was sagen?

Beate Zschorlich: Ja, direkt darauf. Vielen Dank für den Hinweis. Also, wir geben in der Regel - es ist immer themenspezifisch und auch auftragsspezifisch abhängig - den Personen, die wir gewinnen können oder die bereit sind für ein Gespräch, die Möglichkeit, zu entscheiden, virtuell oder in Präsenz. In der letzten Zeit, seit Corona, ist die Bereitschaft für eine virtuelle Teilnahme doch deutlich höher. In der Regel führen wir die virtuell, und das funktioniert ganz gut.

Um auf Ihren Kommentar davorgehend zu antworten: Wir setzen je nach Thema, je nach Indikation und je nach Gewinnung sowohl Fokusgruppen als auch Einzelinterviews ein. Das ist abhängig von dem jeweiligen Thema, von der Zielgruppe und von dem jeweiligen Projekt.

Wir beschreiben das auch im Methodenpapier, aber wir prüfen das noch mal. Gegebenenfalls müssen wir da noch mal was schärfen.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Vielen Dank. - Wenn es dann keine Meldungen mehr gibt, dann vielleicht nur ganz kurz als Spoiler für alle auch intern vom IQWiG. Michaela und ich haben uns gerade darüber unterhalten, welche Möglichkeiten wir eigentlich hätten - ich glaube, wir haben solche Möglichkeiten -, Ressourcen dafür zu schaffen, dass man auftragsunabhängige Fokusgruppen macht. Aber okay, das ist jetzt nur ein kleiner Spoiler.

Dann wären wir von unserer Seite mit dem ersten inhaltlichen Tagesordnungspunkt, also TOP 2, durch. Ich glaube, es hat uns sehr weitergeholfen. Beate nickt, vielen Dank.

Dann gehen wir über zu

3.4.3 Tagesordnungspunkt 3: KI-Tools für die Informationsbeschaffung

Das macht Siw.

Siw Waffenschmidt: Wir haben in Kapitel 9 „Informationsbeschaffung“ einen aus meiner Sicht harmlosen Satz eingefügt, und zwar:

Darüber hinaus können Ansätze des maschinellen Lernens zur Unterstützung der Studienselektion herangezogen werden, sofern deren ausreichende Sensitivität nachgewiesen wurde.

Daraufhin haben wir einige Kommentare, Rückmeldungen bekommen dazu, was denn genau „ausreichende Sensitivität“ wäre. Es wurde zudem gefragt nach der Nachweismethodik. Unsere Frage wäre dahingehend, was genau Sie sich da noch an mehr Informationen oder an Details wünschen, wie diese aus Ihrer Sicht aussehen würden. Also, wünschen Sie sich da ein Gütemaß, oder was ist genau in der Nachweismethodik ..., welche Informationen fehlen Ihnen da noch?

Das wäre meine erste Frage. Ich habe noch eine zweite Frage, die stelle ich danach.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann auch hier wieder offen für Ihre konkretisierenden Fragen zu ihrer Frage. - Frau Vogt Humberg.

Ilona Vogt Humberg: Ich glaube, für uns wäre es wichtig, wirklich so eine Art Gütemaß zu wissen, um zu verhindern, dass wir Tools einfach verwenden und wir dann hinterher feststellen müssen, dass die aber eigentlich von Ihnen nicht akzeptiert werden und damit dann entsprechend unsere Informationsgewinnung auch nicht den Anforderungen entspricht, dass man dafür einfach ein Gefühl entwickeln kann: Was brauchen wir? Was setzen Sie voraus? Was sind so die Mindestanforderungen?

Moderator Thomas Kaiser: Sonstige Anmerkungen? - Herr Mansmann.

Ulrich Mansmann: Ich wollte daran erinnern, wenn wir als Statistiker in Studienauswertungen neue Verfahren einsetzen, sind wir eigentlich verpflichtet, einen Validierungsplan zu schreiben. Wie dieser Validierungsplan aussieht und Kriterien, die da relevant sind, legen wir eigentlich selber fest. So könnte natürlich auch bei so einem Instrument, das neu eingesetzt wird für eine Aufgabe, vom Benutzer ein Validierungsplan vorgelegt werden, indem er sich seine Regeln und das, was er eigentlich erwartet, auch selber definiert.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Das heißt also, wenn ich das mal versuche, zusammenzufassen, und Siw ergänzt das gerne: Das eine ist, diesen Hinweis zu bekommen, was quasi Grenzen von Güte sind, ab wann das akzeptabel wäre. Herr Mansmann, Sie haben darauf hingedeutet, wir sollten durchaus noch mal beschreiben - ich meine, das ist ja jetzt ein sich bewegendes Feld, und da muss man sich fragen, wie man diese Dinge evaluieren würde -, welche Art von Evaluation würden wir akzeptieren oder wie würden wir das skizzieren wollen selber, um dann zu sagen, wenn dann das Ergebnis diese oder jene Grenze überschreitet, dann ist das auch ein angemessenes Tool, das zu verwenden ist.

Siw, wenn ich da mal nachfragen darf. Dieses Thema von Gütekriterien für Tools zur Informationsbeschaffung ist ja kein neues, sondern das ist ja jetzt nur KI. Also, man kennt ja die Evaluationskriterien und auch die Evaluationsmethodik, oder? Vielleicht kannst du dazu was ausführen.

Siw Waffenschmidt: Ja, genau richtig. Also, das ist eigentlich kein neues Thema. Man stellt sich ja auch sonst die Frage. Wenn man beispielsweise einen RCT-Filter anwendet für bibliografische Datenbanken, gibt es das ja genauso, Gütemaße und eben auch Studienfilter, die man einsetzt und wo auch genauso die Schwierigkeit ist abzugrenzen zwischen Sensitivität und Präzision, um sich dann für den einen oder für den anderen Filter zu entscheiden. Das hätten wir eben auch so gesehen.

Natürlich ist es auch schwierig, eine Grenze vorzulegen, weil in unseren eigenen Nutzenbewertungen und beispielsweise auch in Dossiers sollen natürlich alle Studien gefunden werden. Von daher ist es natürlich da schwer, eine Grenze festzusetzen, wobei natürlich bei Filtern muss eine Abwägung stattfinden, man hat verschiedene Quellen, aber dieser Prozess ist natürlich unser tagtägliches Geschäft, das eben abzustimmen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielleicht ist es aber eine Idee, und das können wir ja mal mitnehmen, ob wir an der Stelle auf Validierungsstudien zum Beispiel zu Filtern verweisen, um auch noch mal zu beschreiben, so und so könnte man vorgehen und mit der und der Zielsetzung war das und das dann ein akzeptabler Filter, weil das ist ja genau die Abwägung, die an der Stelle dann ja stattfindet. Also, geht man mit mehreren Quellen ran? Das erhöht ja dann auch schon die Identifikation der relevanten Studien, als wenn man nur an eine Quelle rangeht. Also einfach, dass wir so ein paar Richtungen vorgeben für dieses neue Feld KI, um auch zu beschreiben, dass dieses neue Feld KI zwar neu ist wegen KI, aber nicht neu in Bezug auf die Validierung ist.

Okay. Gut. - Herr Mansmann, Sie haben sich noch mal gemeldet.

Ulrich Mansmann: Wenn man ChatGPT benutzt, um eine Recherche zu machen, habe ich die Erfahrung gemacht, ich bekomme viele wunderschöne Artikel genannt, von denen aber die

Hälfte nicht existiert. Bei Artikeln, die ich sozusagen in Datenbanken finde, stelle ich fest, dass die DOI, die mir sozusagen das DOI, was ich von ChatGPT bekomme, falsch ist und mich auch in die Irre leitet. Also, ich denke, da müssen sich schon Leute hinsetzen und Validierungsstrategien überlegen. Ich denke, auch in der klassischen Analyse ist es so, ich mache ja nicht eine einzige Suche, sondern ich muss mir Sensitivitätsanalysen, alternative Fragen überlegen, wie ich mein Thema eingrenze und Stabilität erreiche. Das meinte ich mit einem Validierungsplan für sich selber aufstellen und eben einreichen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Das nehmen wir auf jeden Fall mal mit. Es entspricht ja auch genau dem zum Beispiel bei der Filtervalidierung, jetzt ohne KI-Thema zu haben. Wenn wir auch geguckt haben, wie man Vollständigkeit sicherstellen kann über verschiedene Themengebiete hinweg, bleiben wir ja auch nicht bei einem Thema, sondern das muss genau diese Stabilität erreichen über verschiedene Themen hinweg. Völlig richtig. Gut, das würden wir aufnehmen, nehmen wir mit.

Das war es dann so weit. - Dann gerne die zweite Frage, Siw.

Siw Waffenschmidt: Nur um das noch mal klarzustellen: Derzeit setzt das IQWiG noch kein KI-Tool ein, aber wir sind guter Hoffnung, dass das vielleicht bald funktioniert. Deswegen haben wir das auch ein bisschen allgemeiner aufgeschrieben, weil die Abfolge von den Methodenpapieren ist ja jetzt, vielleicht werden wir ja überholt von der Technik.

Meine Frage war, ob Sie da vielleicht auch schon spezielle Tools - davon hatten Sie, Frau Vogt, ja gesprochen - oder einen Einsatz im Blick haben, wo Sie sich unsicher sind, ob das ausreichend ist. Das ist die Frage.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Vogt.

Ilona Vogt Humberg: Wir sind bei uns in der Firma mit einer Arbeitsgruppe international dabei, verschiedene Systeme zu identifizieren und zu schauen, ob wir sie einsetzen können oder nicht. Was Spezielles haben wir da noch nicht. Also, wir haben noch nichts identifiziert, wo wir sagen, da wollen wir mit vorwärts gehen. Von daher wäre es natürlich für uns extrem hilfreich, wenn wir wenigstens ein paar Eckpunkte bekommen oder zum Beispiel auch Tools, wo Sie sagen, die erfüllen für Sie die Kriterien, wenn wir da Beispiele bekommen könnten.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Frage dazu: Haben Sie dazu einen Validierungsplan, und veröffentlichen Sie Ihre Validierung? Ich meine das ganz ernst. Denn das dient ja dazu. Wir sprachen ja über die notwendige Transparenz für den gesamten Prozess der Entscheidungsfindung.

Ilona Vogt Humberg: Ich nehme das hier gerade mit und gebe das ans entsprechende Team. Ich kann Ihnen im Moment nicht genau sagen, was geplant ist, aber es ist auf jeden Fall ein wichtiger Hinweis.

Moderator Thomas Kaiser: Klar, ich meine, in der Wissenschaftscommunity so allgemein und ich verstehe schon Ihren Firmenkontext – Nur, ganz allgemein muss man sagen, Sie haben ja selber ein Interesse daran, dass das auch einer wissenschaftlichen Diskussion zugeführt wird und man dann überlegt, okay, dieses Tool oder diese Abfolge von Tools etabliert sich jetzt tatsächlich. Derzeit sind es ja hauptsächlich Abfolgen von Prompts oder Abfolgen von Tools, die da getestet werden. - Herr Kühlein.

Thomas Kühlein: Ich bin leider kurz draußen gewesen, habe den Anfang nicht mitbekriegt. Vielleicht können Sie mir noch mal ganz kurz helfen, was mit „Informationsbeschaffung“ gemeint ist. Ist da nur die Evidenzrecherche gemeint, oder ist auch die Evidenzsynthese, Zusammenfassung, Studienbewertung durch KI gemeint?

Moderator Thomas Kaiser: Nein, es ist tatsächlich nur die Informationsbeschaffung bis dahin ...

(Zuruf von Thomas Kühlein: Also die Evidenzrecherche?)

- Genau.

Herr Mansmann, Sie haben sich noch mal gemeldet?

Ulrich Mansmann: Ich wollte nur fragen. Ich meine, es gibt eine Cochrane-Arbeitsgruppe, die sich mit der Automatisierung von Metaanalysen beschäftigt. Die müssen doch da auch viel Material haben. Ich kenne selber eine Firma in Los Angeles, die heißt SciCrunch, die auch durch eine Arbeit während der Coronakrise aufgefallen ist, wo sozusagen entsprechende Studien gesucht, gescreent wurden, die auch eigentlich eine sehr interessante Software dafür anbieten. Ich weiß nicht, inwieweit diese Dinge schon zusammengestellt und Ihnen auch bekanntgegeben werden.

Moderator Thomas Kaiser: Siw, möchtest du dazu was sagen?

Siw Waffenschmidt: Den Namen habe ich nicht ganz verstanden.

Ulrich Mansmann: SciCrunch. - Die hatten einen sehr interessanten Artikel in Nature Medicine über die Sichtung von Coronastudien mit elektronischen Tools. Die bieten auch sozusagen Hilfe an im Internet, um Arbeiten selber zu checken, ob sie leitlinienkonform sind. Sie beschäftigen sich auch mit der Suche ganz spezieller Arbeiten nach Kriterien, die man vorgibt. Die arbeiten mit Quest zusammen in Berlin, also beim BIH.

Moderator Thomas Kaiser: Danke für den Hinweis. - Natürlich sind wir auch in Kooperation mit einem Teil von Gruppen, auch zum Beispiel Cochrane National und International. Also, es gibt ja diese Arbeitsgruppe insgesamt zu KI-Unterstützung, die über die Informationsbeschaffung hinausgeht, weil das ja für uns ein relevantes Thema ist, jetzt nicht nur für die Frage, wie es andere benutzen können, sondern für unsere eigene Arbeit ist es natürlich auch ein sehr relevantes Thema.

Gut. - Gibt es noch weitere Hinweise? Siw, du hast noch einen Punkt?

Siw Waffenschmidt: Ja, nur noch mal der Hinweis, wie du so schön gesagt hast, wir sind auch an den Arbeitsgruppen beteiligt. Beispielsweise ist ja jetzt vor Kurzem noch mal eine neue Version dieser RAISE Guideline erschienen mit Cochrane zusammen, wo auch jemand aus dem IQWiG beteiligt ist.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. - Dann sind wir uns darüber bewusst, dass das ein sehr dynamisches Feld ist, wir noch mal gucken, ob wir so allgemeinere Sachen, die auch aus Erfahrungen von Non-KI genutzt werden können, beschreiben. Sobald wir hier Dinge selber auch benutzen, können wir ja mal darüber nachdenken, welches Format wir finden jenseits der Aktualisierung eines Methodenpapiers, um zu beschreiben, das sind sinnvolle Tools, die wir auch einsetzen. Also, ich glaube, bei diesem dynamischen Feld muss man noch mal gucken, dass man nicht nur so ein statisches Dokument nutzt.

Dann wären wir so weit mit dem Thema, wenn sich niemand mehr dazu meldet. Vielen Dank.

Dann sind wir bei

3.4.4 Tagesordnungspunkt 4: Anforderungen an kombinierte Endpunkte

Das macht der Stefan.

Stefan Sauerland: Guten Tag auch von meiner Seite. Ich bin zuständig gewesen für Änderungen in dem Abschnitt zu kombinierten Endpunkten. Wir haben in diesem Abschnitt letztendlich drei kleinere Änderungen vorgenommen, nämlich ein Beispiel entfernt, etwas zur Nutzbarkeit des Win-Ratios ergänzt und zur Darstellung von Teilendpunkten etwas detailliertere Ausführungen gemacht.

Die Hinzunahme des Win-Ratios fanden Sie, wenn ich das so allgemein sagen darf, alle gut. Insofern bezieht sich meine Frage jetzt auf die Darstellung von Teilendpunkten. Hier gab es nämlich eine ganze Reihe von Detailfragen. So fragt zum Beispiel die Firma SmartStep in ihrer Stellungnahme nach, ob denn eine Ergebnisdarstellung auch für indirekte Vergleiche wirklich notwendig sei. Die Firma Ecker + Ecker schlägt vor, in Subgruppenanalysen vielleicht auf eine solche Darstellung von Teilendpunkten zu verzichten. Auch wird hinterfragt, ob man denn

wirklich da statistische Tests machen sollte oder vielleicht nur deskriptiv arbeiten sollte. Und die Firma Novartis zeigt sich besorgt, dass solche Analysen vielleicht für Zeit-bis-Ereignis-Analysen sinnvoll seien, aber nicht für binäre Analysen. Also, da gibt es relativ viele Details, die alle darauf abzielen, zu hinterfragen, ob das denn wirklich notwendig ist. Wir würden gerne verstehen, wo genau das Problem liegt, wenn man doch eigentlich sinnvollerweise so gerne hätte, dass alle Teilkomponenten eines kombinierten Endpunktes regelhaft dargestellt werden. Also, meine Frage wäre an Sie: Handelt es sich um ein Aufwandsproblem, oder haben Sie da methodische Bedenken, diese Dinge in der Detailtiefe darzustellen?

Moderator Thomas Kaiser: Die Frage war ziemlich präzise. Und weil die Firma SmartStep angesprochen wurde, meldet sie sich auch direkt. - Frau Struck.

Karolin Struck: Uns ging es tatsächlich nicht darum, ob wir das machen wollen oder nicht, oder um den Aufwand. Das ist überhaupt nicht der Punkt. Uns ging es eher darum, ob man das umsetzen kann für indirekte Evidenz. Das heißt, wenn ich mir einen indirekten Vergleich anschau und den rechne und ich mich hauptsächlich auf ein Paper beziehen kann, weil die Vergleichssubstanz nicht durchs AMNOG gegangen ist, habe ich vielleicht das PFS oder das EFS, aber ich habe nicht zwingend die Angaben zur Progression und kann deswegen überhaupt nicht die Angaben zur Progression machen, auch wenn ich es wirklich gerne rechnen würde.

Moderator Thomas Kaiser: Stefan, möchtest du darauf antworten?

Stefan Sauerland: Ich bin gespannt, wie das IQWiG da helfen können sollte. Das sind dann ja auch Daten, die außerhalb unserer Hände sind. Also, ich würde da zu Autorenanfragen raten, aber ich wüsste nicht, wie man das Problem sonst lösen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Vielleicht darf ich da kurz ergänzen. Ich meine, das ist ja immer - das muss man leider so beschreiben - das Risiko. Wenn man nicht selber die präzise Studie gemacht hat, was verschiedene Gründe haben kann, und deswegen auf Evidenz anderer zurückgreifen muss, dann ist immer das Risiko, dass man nicht alle Informationen hat oder dass diese andere Evidenz nicht zielgenau ist. Das ist ja auch manchmal eine Fragestellung bei indirekten Vergleichen. Aber ich glaube, das ist wichtig, da jetzt tatsächlich noch mal zu trennen. Das ist also so eine dritte Ebene. Die eine Ebene ist Aufwand. Da haben Sie gesagt, darum geht es nicht. Die andere Ebene, die Stefan angesprochen hat, ist Methodik. Das ist auch gar nicht das Thema. Vielmehr ist das Thema, es stehen Informationen nicht zur Verfügung, die Ihnen das erlauben würden, diese Anforderungen zu erfüllen. Damit wird die Anforderung als solche aber nicht falsch, sondern die Frage ist, wie man dann damit umgeht. Und das hängt sicherlich dann auch davon ab, ob das jetzt so ein ganz entscheidungsleitender Endpunkt ist. Wir würden ja in unserer Bewertung - Stefan, du hast ja gerade gesagt, da bin ich mal gespannt, wie das IQWiG helfen kann - ... Aber jedenfalls wäre in einer solchen Situation das ja nicht ein K.o.-Kriterium für den indirekten Vergleich, es sei denn, das ist die

entscheidende, fazit-leitende Information, die man unbedingt bräuchte. Aber dann kommt natürlich auch ins Spiel, dass dann die Aufgabe desjenigen, der diese Daten vorlegt, wäre, alles zu unternehmen, um möglichst viele Informationen zu bekommen, die nicht in den Publikationen stecken.

Da sind wir wieder bei - es ist interessant, das ist so ein übergreifendes Thema für die heutige Sitzung - Transparenz im gesamten Entscheidungsprozess. Also, man kann ja auch von Nicht-AMNOG-Studien eigentlich erwarten, dass es dazu Studienberichte gibt und dass die veröffentlicht werden. Also, es ist im eigenen Interesse, dass so etwas gemacht wird, weil dann kann man alle diese Informationen nutzen. Aber es war gut, dass Sie diesen Punkt noch mal erwähnt haben, Frau Struck, das ist tatsächlich eine dritte Ebene. Vielen Dank.

Gibt es weitere Anmerkungen dazu? Hast du noch eine Folgefrage, Stefan?

Stefan Sauerland: Eigentlich hatte ich gehofft, dass es hier mehr Diskussionen gibt, aber vielleicht möchte sich ja noch jemand zum Win-Ratio äußern.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Beuermann.

Janik Beuermann: Ich möchte auch kurz unsere Anmerkung erläutern. Wir hatten ja um Klarstellung gebeten, ob jetzt hier eine deskriptive Analyse genügt oder ob wir auch Effektschätzer darstellen sollen. Uns geht es tatsächlich auch nicht um den Aufwand, sondern es geht uns einfach darum, es richtig machen zu können und zu wissen, wie Sie sich das vorgestellt haben.

Und auch bei den Subgruppenanalysen hatten wir vorgeschlagen, dass man das da vielleicht weglässt, einfach unter dem Gesichtspunkt, dass es gegebenenfalls sehr, sehr wenige Ereignisse sind, hier einfach nicht so viel Aussagekraft da ist und man das vielleicht klarstellen könnte, dass wir uns das sparen können und einfach Aufwand reduzieren. Das ist jetzt nicht das große Problem, aber ich denke mal, wenn Möglichkeiten bestehen, da etwas zu reduzieren, dann ist das auch nicht verkehrt.

Moderator Thomas Kaiser: Sie machen auf den Punkt aufmerksam, Informationen sowohl zu liefern als auch geliefert haben zu wollen. Auch bei uns geht es ja um eine Beschäftigung, wenn diese Informationen auch tatsächlich irgend etwas Ausschlag-gebendes haben, also Impact haben. Darüber haben wir ja eben auch beim ersten Tagesordnungspunkt gesprochen. So eine erste Idee kann ja sein, bei den Subgruppenanalysen das nur dann zu haben, wenn es wirklich eine relevante Effektmodifikation oder so etwas gibt, weil um da noch mal zu erläutern und wie teilt sich das dann jetzt tatsächlich auch zwischen den Gruppen aus, weil da, woraus man keine Schlussfolgerungen zieht, muss man sich auch die Einzelereignisse nicht noch mal separat angucken. Also, nur mal so als erster Gedanke an der Stelle.

Okay. - Dann habe ich Herrn Mansmann.

Ulrich Mansmann: Noch eine Frage zum Win-Ratio. Im Moment ist es ja so, dass viele Gruppen methodisch dieses Problem erarbeiten und ausarbeiten, sei es Herr Buyse oder die Göttinger Gruppe. Also, die Methodik ist ja hinsichtlich Multi-Arm-, Multi-Stage-Geschichten noch nicht richtig ausgereift.

Weiterhin ist ja dieser Endpunkt, so erlebe ich das, extrem attraktiv, diese Hierarchisierung, weil viele Leute denken, sie könnten dadurch mehr Power in ihre Studie hineintun, indem sie noch zwei, drei Hierarchien dranhängen. Aber dann wird die Sache ja auch extrem schwer zu interpretieren. Und diese Endpunkte sind ja dann wahrscheinlich in Metaanalysen nicht mehr zu vergleichen. Ich habe das leider in Ihrem Methodenpapier nicht sauber gelesen, aber das ist auch noch mal eine ziemlich offene Baustelle.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Stefan.

Stefan Sauerland: Herr Mansmann, da stimme ich Ihnen zu. Das ist eine große Baustelle, an der noch an vielen Ecken weiter in der Tiefe geschürft wird, um die Methoden noch zu verfeinern. Wir verfolgen das natürlich. Uns war es jetzt wichtig, erst mal überhaupt die Tür in diese Richtung zu öffnen und klarzumachen, dass diese Methodik aus unserer Sicht verwertbare Ergebnisse liefern kann, unter all den Kautelen, die Sie eben beschrieben haben. In der Tat, man muss sich das dann genauer angucken, gerade diese Gewichtungen, die dann vielleicht sogar auf Patientenpräferenzen zurückgehen oder auf Abwägung von Nutzen und Schaden, da wird es natürlich dann deutlich komplizierter. Da würde ich auch jetzt meine Hand nicht dafür ins Feuer legen, dass wir dort jeden Endpunkt, der in dieser Weise hierarchisiert kombiniert wurde, akzeptieren würden. Aber vom Grundsatz her, der Weg in diese Richtung ist auch aus unserer Sicht sinnvoll, und wir werden einige Sackgassen erleben, aber wir müssen auf jeden Fall hier mal losgehen.

Ulrich Mansmann: Herzlichen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, also eine neue Methodik, die man natürlich sinnvoll anwenden muss und die man jetzt einfach auch verfolgen muss, welche Veränderungen sich da ergeben usw. - Herr Rasch.

Andrej Rasch: So, wie wir das verstanden haben und auch in unserer Stellungnahme adressiert haben, handelte es sich ja bei der Win-Ratio-Methode um eine Option. Das ist also ein möglicher Weg, aber es ist keine Vorgabe, mit kombinierten Endpunkten umzugehen. Verstehen wir das immer noch richtig?

Stefan Sauerland: Ja, das tun Sie.

Moderator Thomas Kaiser: Gut. Wunderbar. Dann haben wir das auch klargestellt. - Herr Heuberger.

Simon Heuberger: Weil Sie uns erwähnt haben, wollte ich auch noch kurz klarstellen. Also, was das binäre time-to-event angeht, bei kombinierten Endpunkten aus Ereignissen A und B werden einmal alle Patienten mit A gezählt und einmal nur diejenigen, bei denen A zuerst eingetreten ist, und dasselbe für B, was bei Time-to-Event ja Sinn macht. Bei binären Analysen haben wir uns gefragt, wie man das dann interpretieren würde. Also, als ganz grobes Beispiel: Ein Patient würde dann nicht für Ereignis A gezählt, wenn er vorher Ereignis B hätte. Oder wenn man die Argumentation umdreht, bei unerwünschten Ereignissen zum Beispiel: Ich zähle Kopfschmerzen nur dann, wenn nicht zuerst Übelkeit aufgetreten ist. Man kann es ja aus beiden Aspekten sehen. Weil Sie gefragt haben, Aufwandsprobleme oder methodische Aspekte - weder noch. Verständlich?

Moderator Thomas Kaiser: Stefan.

Stefan Sauerland: Darüber muss ich noch mal nachdenken. In der Tat ist es nicht banal, am Ende diese Sachen zu interpretieren. Im Zweifelsfall würde ich erst mal dafür plädieren, die Ergebnisse darzustellen und eben auch mit einzureichen. Ich frage mich gerade, in welchen Situationen man wirklich einen binären Endpunkt hätte, der nicht auch sinnvollerweise primär als Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt ausgewertet werden würde. Aber vom Grundsatz her glaube ich schon, dass man auch solche Sachen interpretieren kann. Wichtig ist uns primär, dass wir verstehen, welche Ereignisse dort eingegangen sind und welche Ereignisse eventuell eben nicht dort eingegangen sind und wie hoch dieser Anteil ist. Und das kann eben auch bei binären Endpunkten eine Rolle spielen.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich kurz eine Ergänzung machen darf. Sie haben im Grunde genommen gerade eine Möglichkeit der Darstellung erwähnt. Es gibt ja noch eine zweite. Ich glaube, dass für die Interpretation tatsächlich beide notwendig sind. Sie haben gerade den Punkt gemacht: Nehmen wir den einfachen Fall eines kombinierten Endpunkts von nur zwei Komponenten, also Komponente A und Komponente B, und da kommt eben im kombinierten Endpunkt ein Ergebnis raus. Es gibt natürlich Patientinnen und Patienten, wenn das jetzt nicht so ... Egal. Also, es gibt Patientinnen und Patienten, die potenziell beide Endpunkte haben, aber für den kombinierten werden sie ja nur einmal gezählt. Und jetzt könnte man, wenn man sich diese zeitliche Abfolge des Auftretens anschaut, zum Beispiel sagen, diese haben tatsächlich so zu dem Ergebnis des kombinierten Endpunkts beigetragen. Aber eine zweite wichtige Information ist natürlich, wenn man die einzelnen Endpunkte einzeln auswerten würde, wie denn dann das Ergebnis wäre. Und das unterscheidet sich natürlich potenziell, nämlich immer dann, wenn die Patientinnen oder Patienten beide Ereignisse erlebt haben. Denn dann geht ja nur eins der Ereignisse ein, aber das zweite Ereignis in dem anderen Endpunkt geht nicht ein.

Also, ich sage mal, es geht prinzipiell darum, ein kombinierter Endpunkt soll sich zusammensetzen aus grundsätzlich interessierenden Ereignissen, um so viel wie möglich Informationen zu diesen interessierenden Ereignissen zu bekommen, um ein Gesamtbild interpretieren zu können. Das ist eigentlich der Hintergrund. Und daraus kann zum Beispiel auch resultieren, dass man im kombinierten Endpunkt vielleicht gar keinen Unterschied sieht, aber in einer Einzelkomponente, wenn man sie nur separat betrachtet, was aber ganz wesentlich wäre, das dann tatsächlich auch zu sehen.

Simon Heuberger: Wunderbar. Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, vielleicht mit der Konkretisierung, Stefan, das können wir vielleicht noch mal mitnehmen, ob wir da noch an der einen oder anderen Stelle ein bisschen präzisieren. Das schauen wir uns im Nachgang an. Es gab ja mehrere Stellungnahmen, auch zu dem gesamten Komplex.

Wenn ich dann zu dem Tagesordnungspunkt keine Meldungen mehr sehe - das ist nicht der Fall -, dann wären wir ebenfalls bei einer ganz neuen Sache, der Durchführung von bayesschen Metaanalysen bei wenigen Studien.

3.4.5 Tagesordnungspunkt 5: Durchführung von bayesschen Metaanalysen

Ralf.

Ralf Bender: Wie Thomas bereits gesagt hat, wir haben in diesem Entwurf für das nächste Methodenpapier die Durchführung von bayesschen Metaanalysen neu eingeführt. Dazu haben wir ganz, ganz viele Stellungnahmen bekommen, was mich überrascht hat. Damit hatte ich nicht gerechnet, warum, erkläre ich gleich.

Vom Tenor her ist es so: Dass wir uns grundsätzlich Bayes öffnen, wird erst mal begrüßt. Das hatte ich erwartet. Nicht erwartet hatte ich die vehemente Forderung vonseiten der pharmazeutischen Industrie, dass eine solche Änderung doch erst mal umfangreich untersucht und mit Fachexperten diskutiert werden muss, denn genau das haben wir vorher gemacht, und zwar in einer Ausführlichkeit wie noch nie vorher.

Ich möchte das gerne mal einbetten in den gesamten Kontext. Das Ganze fing im Grunde genommen hier an, also nicht hier in diesem Gebäude, aber bei einer Erörterung zum Entwurf des Methodenpapiers 5.0. Damals haben wir als eine der ersten Institutionen den Wechsel vollzogen von der, ich sage mal salopp, „schlechten“ Dersimonian-und-Laird- zur „guten“ Knapp-Hartung-Methode, mussten dann aber schnell feststellen, dass diese Knapp-Hartung-Methode eben auch schwerwiegende Nachteile hat, bei Metaanalysen mit sehr wenigen Studien, diese geringe Power und diese riesig breiten Konfidenz-intervalle. Wir haben uns dann zusammen mit anderen Fachexperten ein doch komplexes Verfahren überlegt, um dem

zu entgegnen. Wir haben das die letzten Jahre angewendet. Das heißt, wir sind in der Lage, auch auf Effekte zu entscheiden, wenn Knapp-Hartung riesig breite Konfidenzintervalle liefert, mit dem Nachteil, dass eben dann häufig dieser Effekt oder das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar ist.

Seit damals - das war im März 2017 - überlegen wir halt nach einem besseren Verfahren. Und schon damals, in dieser Erörterung, ist vonseiten der Fachgesellschaften - ich hoffe, Ulrich Mansmann, du kannst dich erinnern - vorgeschlagen worden, man sollte doch in Richtung Bayes gehen. Da hatte ich auch grundsätzlich nichts gegen, habe aber angemerkt, wenn wir Bayes verwenden für Metaanalysen mit sehr wenigen Studien, dann brauchen wir dafür einen Standard für die A-Priori-Verteilung, denn wir können nicht bei jeder Metaanalyse in jedem Bericht wieder neu diskutieren, was denn hier die richtigen A-Priori-Verteilungen sind.

Die Fachgesellschaften, also Ulrich Mansmann, Tim Friede, haben damals die Unterstützung zugesichert, uns dabei zu helfen, hier ein Standardvorgehen zu entwickeln. Das haben wir angenommen und haben dann in den nachfolgenden Jahren, also 2018 bis 2020, gemeinsam mit Experten aus Göttingen zunächst mal eine Methode entwickelt, um A-Priori-Verteilungen abzuleiten. Diese Methode haben wir publiziert. Wir haben parallel dazu eine Datenbank aufgebaut aus unseren IQWiG-Berichten, die wir verwendet haben mit der Kombination dieser Methode. Wir haben das auf zahlreichen nationalen, internationalen Veranstaltungen vorgestellt, sowohl diese Methode als auch dann später ab dem Jahr 2023, da haben wir dann wirklich diese A-Priori-Verteilungen abgeleitet mit der vorher entwickelten Methode. Wir haben auch diese auf vier Veranstaltungen vorgestellt, außerdem eine Publikation dazu verfasst, haben das außerdem mit dem Wissenschaftlichen Beirat des Instituts diskutiert und dem G-BA.

Also, diese Diskussion um diese Methode hat stattgefunden in einer Ausführlichkeit, in einem Umfang wie nie zuvor. Deshalb hat mich gewundert, dass man das so vehement fordert. Das so ein bisschen zur Einordnung. Wir werden auf diese Punkte, wie sonst auch immer, eingehen und diese würdigen.

Auf einen Punkt möchte ich jetzt aber noch mal speziell eingehen. Das habe ich nicht verstanden, oder vielleicht habe ich aber auch was übersehen, weil, es werden auch vielfach Simulationsstudien noch mal gefordert. Zum Beispiel schreibt der vfa:

„Diese Ergebnisse sollten seitens des IQWiG durch eine veröffentlichte Simulation abgesichert werden.“

Oder Sanofi schreibt:

„Darüber hinaus ist eine Simulationsstudie anzustreben, wie das vorgeschlagene Standardvorgehen zur Durchführung von Metaanalysen bei Vorliegen von drei bis vier Studien

im Vergleich zu anderen etablierten Methoden, Knapp-Hartung, Profile Likelihood, evaluiert, um das Verzerrungspotenzial abzuschätzen.“

Aus meiner Sicht ist das unnötig. Diese Sachen haben längst stattgefunden. Also, dass Bayes mit informativen A-Priori-Verteilungen eine sinnvolle, eine gute Alternative zu Knapp-Hartung ist, das ist geklärt. Deswegen wurde es ja damals schon auch von den Fachgesellschaften vorgeschlagen, dass wir in diese Richtung gehen sollten. Das müssen wir doch nicht wiederholen. Das Einzige, was jetzt vielleicht nicht ganz offensichtlich ist, ist, ob konkret diese A-Priori-Verteilungen sozusagen die richtigen sind. Das kriegt man aber aus Simulationsstudien nicht raus. Wenn es die richtigen sind, dann kommt da was Richtiges raus, das muss ich nicht weiter untersuchen. Wenn die falsch sind, dann kommt da was Falsches raus, das muss ich auch nicht untersuchen. Aber die Frage, ob sie jetzt richtig oder falsch sind, kann ich nicht mit einer Simulationsstudie klären. Wir gehen davon aus, dass sie richtig sind. Deshalb haben wir ja nicht einfach andere Vorschläge, zum Beispiel die A-Priori-Verteilungen von Turner aus der Cochrane-Datenbank, genommen, sondern eben die Metaanalysen aus unseren eigenen Berichten und haben dabei festgestellt, dass wir hier eine sehr viel geringere Heterogenität in unseren Metaanalysen haben als zum Beispiel in Cochrane-Reviews. Diese Heterogenitäten und die damit verbundenen A-Priori-Verteilungen sind so eng, dass sich da eigentlich alle weiteren Untersuchungen erübrigen. Aber vielleicht habe ich was übersehen.

Also, meine Frage ist: Welche konkrete Forschungsfrage soll Ihrer Meinung nach mit einer Simulationsstudie noch beantwortet werden? Das sind stellvertretend vfa, Sanofi, es sind aber auch andere Firmen, die etwas Vergleichbares geschrieben haben. Vielleicht können die mir da auf die Sprünge helfen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Einordnung, Ralf. - Herr Rasch, Sie haben sich gemeldet.

Andrej Rasch: Sie haben uns als ersten Vertreter genannt, deswegen habe ich mich auch als Erster gemeldet.

Es ist nicht so, dass wir uns grundsätzlich gegen diese Entwicklung sperren - das haben Sie richtig beschrieben -, sondern es geht tatsächlich um den aktuellen Stand und es geht ganz konkret letztlich um die Teilaspekte der frühen Nutzenbewertung in den AMNOG-Verfahren, die nach unserer Auffassung dann doch in gewisser Weise etwas anders sind als die Gesamtfülle aller Fragestellungen für die Metaanalysen.

Wir befürchten, dass tatsächlich dieser Ansatz für diese Teilfragestellungen zu konservativ sein kann, weil die A-Priori-Verteilungen eben dann doch nicht aus der Teilmenge der frühen Nutzenbewertungen resultieren, wo die Studien doch etwas anders sind, als wenn man sich das gesamte Pool des IQWiG anschaut.

Darüber hinaus ist die Befürchtung auch deswegen, weil diese Methode nun mal gerade bei der frühen Nutzenbewertung sehr stark oder unmittelbar daran geknüpft ist, dass die Ausmaße des Zusatznutzens eben aus den Konfidenzintervallen abgeleitet werden und tatsächlich dann das Ausmaß unmittelbar davon abhängt, was diese konservative Wirkung noch mal extrem verschärfen würde. Das haben wir auch in der Stellungnahme so beschrieben.

Wir haben auch darauf hingewiesen, dass es aus unserer Sicht fraglich ist, ob das dann gleichermaßen für alle Endpunkte so sinnvoll sein kann. Das wird in der Publikation auch explizit erwähnt, dass das durchaus variabel sein kann.

Das sind also sozusagen immer so Teilaspekte, weswegen wir das einfach für verfrüht halten, das gerade so hier einzusetzen.

Die Frage nach der Simulation. Klar, ich kann den Punkt verstehen, dass man ... Das ist jetzt kein universelles Instrument, um sozusagen die absolute Richtigkeit zu beweisen oder zu widerlegen, aber es wäre aus unserer Sicht auf jeden Fall sinnvoll, bevor man so etwas einführt, dass man sich tatsächlich die Konsequenzen anschaut, also zu welchen Ergebnissen denn tatsächlich eine solche Methodenveränderung geführt hätte, und zwar nicht nur in Bezug auf die Konfidenzintervalle selbst, sondern tatsächlich auch in Bezug auf die jeweils abgeleiteten Aussagen zu dem Zusatznutzen und zu den Ausmaßen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank, Herr Rasch. - Ralf, du gibst darauf bitte eine Antwort.

Ralf Bender: Das ist richtig, und genau das haben wir auch gemacht. Wir haben Untersuchungen angestellt: Wie groß sind die Unterschiede zwischen verschiedenen Endpunkttypen? Gibt es Unterschiede zwischen Arzneimittel und nichtmedikamentösen Verfahren? Natürlich kann man hier und da immer mal wieder Unterschiede finden, kleinere, aber bei der Wahl der letztlichen A-Priori-Verteilungen haben wir grob gerundet ... Diese Unterschiede, die man vorher hat, verschwinden nach der Rundung, und selbst nach Aufrundung ... In der Tat sind wir leicht konservativ vorgegangen, weil die Heterogenitäten sind so dicht bei der Null, also wenn man da noch sagt, da wollen wir weniger konservativ sein, dann sind wir schon beim Modell mit festem Effekt. Also, die Ergebnisse, die wir hier finden, liegen zwischen dem Modell mit festem Effekt und Knapp-Hartung, allerdings deutlich dichter am Modell mit festem Effekt.

Der Vorteil dieses neuen Verfahrens ist eben, dass der Anteil von Effekten, die nicht quantifizierbar sind, deutlich sinkt, und der Aufwand, den wir betreiben müssen, um letztlich zu einem Verfahren zu kommen, um die Evidenzsynthese zu betreiben, ist jetzt deutlich geringer als vorher. Aber große Unterschiede zwischen verschiedenen Endpunkttypen haben wir eben nicht gefunden.

Ein Ziel war ja auch ein pragmatisches Verfahren zu haben, nicht in jeder Situation wieder was Neues zu machen. Wir haben jetzt hier drei Vorgehensweisen für die Standardeffektmaße. Und wir wollen nicht eine Riesentabelle haben, wo man bei jeder Datensituation irgendwie was anderes machen muss, sondern ein möglichst einheitliches, einfaches Vorgehen. Die Heterogenitäten, die wir abgeleitet haben aus unseren eigenen Daten, sind so eng, da verschwinden alle anderen Unterschiede.

Diese Untersuchung, wie gesagt, haben wir alle gemacht, und deshalb habe ich nicht verstanden, wieso man da noch was fordert. Natürlich, irgendwelche Detailfragen kann man immer noch mal durch Simulationen untersuchen, aber das bringt uns hier an dieser Stelle nicht weiter. Also, dass Bayes hier eine gute Alternative ist, diese Untersuchungen sind längst gemacht, und die brauchen wir nicht zu wiederholen.

Aber vielleicht hat irgendjemand anderes noch irgendeinen Aspekt. Deshalb meine Frage: Welche Forschungsfrage soll durch eine solche Simulationsstudie hier noch beantwortet werden?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Goertz, bevor ich Sie drannehme, kurz eine Nachfrage, Ralf, weil du ja gerade beschrieben hast, es sind verschiedene Aspekte mit untersucht worden, also Endpunkt Arzneimittel und Nichtarzneimittel. Ist das alles in den Publikationen dargestellt?

Ralf Bender: Ja, ist dargestellt.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Gut. Vielen Dank. - Herr Goertz.

Ralf Goertz: Das Problem, das ich sehe oder das wir sehen, ist, dass Sie jetzt eine Annahme gemacht haben über die Heterogenitätsparameter. Sie haben sozusagen ein Setting entwickelt und sagen, dass die Studien sich in diesem Bereich bewegen, dass wir eine nicht informative A-Priori-Verteilung für den Effekt annehmen und eine bestimmte Verteilung für das Tau. Was wir uns vorgestellt hätten, wäre, dass Sie dann mal eine Simulation rechnen, indem Sie dieses Tau, das Sie annehmen - also, ich meine natürlich, es ist eine Verteilung von dem Tau, aber man kann den Median von dieser Verteilung oder den Mittelwert der Verteilung nehmen -, ... mal Tausend Studien simulieren mit diesem tau und sich dann anschauen: Was bekommen wir raus mit der neuen Methode, mit der bayesschen Methode, was bekommen wir raus mit der frequentistischen Random-Effects-Methode, und was bekommen wir heraus mit der Fixed-Effects-Methode? Und dann kann man sagen, dass diese ... Dann kann man einschätzen, inwieweit eine Power gegeben ist mit der neuen Methode, wie groß die Power ist gegenüber den bisherigen Methoden und wie groß die Fehlerrate, wie groß der Alpha-Fehler ist mit der neuen Methode oder verglichen mit der alten Methode.

Sie sprachen ja auch von der Fixed-Effects-Methode. Wir haben versucht, ein bisschen so was zu machen. Da stellt sich eigentlich heraus, dass die Fixed-Effects-Methode gar keine Alpha-

Inflation zeigt. Wenn kein Effekt vorhanden ist, und man dann annimmt, dass auch kein tau vorhanden ist, was wir für sinnvoll halten, dann gibt es auch keine Inflation im Fixed-Effects-Modell. Deshalb muss es irgendwie einen Grund dafür geben, warum wir das Fixed-Effects-Modell nicht nehmen, weil wir dann gleichzeitig sehen, dass das bayesianische Modell eine viel geringere Power hat und die Konfidenzintervalle natürlich viel breiter sind als im Fixed-Effects-Modell.

Das, was wir gemeint haben, ist, das, was möglich gewesen wäre, einfach mal mit den Annahmen, die Sie ja haben für die Verteilung, Simulationen zu rechnen und die alten Methoden mit der neuen zu vergleichen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Ralf.

Ralf Bender: Solche Untersuchungen haben andere bereits gemacht. Warum sollen wir die wiederholen? Also, die Experten von Göttingen haben entsprechende Untersuchungen schon vorher gemacht, und wir sahen keine Notwendigkeit, das zu wiederholen.

Ich weiß nicht, ob ich es richtig verstanden habe, aber ich sage mal kurz zu dem, was Sie vorher gesagt hatten. Ja, wenn die Annahmen das Fixed-Effekt-Modell stimmen, dann gibt es ja auch keine Inflation des Typ-1-Fehlers. Die gibt es, wenn die Annahme eben nicht stimmt, wenn wir Heterogenitäten haben und einfach ein Modell verwenden und annehmen, das tau ist null, aber in Wahrheit ist es nicht null. Und dann ist das Fixed-Effekt-Modell falsch und hält den Typ-1-Fehler nicht ein. Auch diese Untersuchungen gibt es, die müssen wir nicht wiederholen. Oder ich habe Sie missverstanden.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Goertz.

Ralf Goertz: Das Problem mit dem tau ist, wenn es keinen Effekt gibt, wir aber ein tau annehmen, dann variiert natürlich über die Studien der Effekt, der wahre Effekt pro Studie dann trotzdem um den Nullpunkt herum. Und dann gibt es einzelne Studien, die haben einen negativen Effekt, einzelne Studien haben einen positiven Effekt. Aber dann haben Sie auch schon in der Einzelstudie eine Alpha-Inflation, wenn Sie dann ein tau annehmen, das größer ist als null. Weil eben die einzelne Studie schon einen Effekt hat, der kleiner ist als null oder größer ist als null, und wenn ich mir die einzelne Studie dann anschau, dann kriege ich schon einen höheren Alpha-Fehler. Das haben wir in unseren Simulationen gesehen, dass das tatsächlich so ist. Zum Beispiel, wenn man jetzt das SMD, das Sie ja genommen hatten, diese 0,3 als Skalenparameter nimmt für das Tau, für die halbnormale Verteilung, dann gäbe es dort einen Mittelwert für diese Tau-Verteilung von 0,28. Wenn man eine Simulation rechnet und Studien produziert, die keinen Effekt haben, aber ein tau von 0,28, dann haben wir einen Alpha-Fehler für die Einzelstudie von fast 40 %. Das ist eine Situation, die gar nicht sinnvoll ist, und deswegen kann man unserer Meinung nach überhaupt nicht mit einem tau ungleich null

arbeiten, wenn es keinen Effekt gibt. Und nur, wenn man einen Effekt hat und dann ein tau reinsetzt, dann funktioniert das auch. Und dann haben wir auch Ergebnisse gesehen, die keine Alpha-Inflation für das Fix-Effects-Modell zeigen, aber trotzdem eine höhere Power für das Fixed-Effects-Modell.

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Vielleicht habe ich immer noch nicht den springenden Punkt erfasst, aber wir machen doch solche Studien, weil wir erst mal von einem Effekt ausgehen. Ich meine, wenn wir keinen Effekt haben, dann gibt es auch keinen Zusatznutzen, dann kann man sich das Ganze sowieso sparen. Man macht das Ganze doch, weil man denkt, dass ein Effekt da ist. Und dafür wollen wir eine valide Methode haben und möglichst auch das Ausmaß dieses Effekts beschreiben.

Ralf Goertz: Es ging mir nur um den Alpha-Fehler, wenn kein Effekt da ist. Also, es gibt keine Alpha-Inflation. Wenn ich, wie gesagt, keinen Effekt habe und ein SMD simuliere mit 0,28 als Tau, dann habe ich 40 % Alpha-Fehler für eine Einzelstudie.

Ralf Bender: Gut. Der Sinn der Anwendung dieser neuen Methode war jetzt auch primär, die Power im Vergleich zu Knapp-Hartung zu erhöhen. Also, wenn ein Effekt da ist, wollen wir die Power erhöhen, diesen auch zu finden.

Moderator Thomas Kaiser: Unter der Annahme - das versuche ich jetzt nämlich gerade auch noch mal einzubringen mit der Frage, ob ich es richtig verstanden habe -, dass das Fixed-Effects-Modell hier inhaltlich auch nicht gerechtfertigt ist, weil sonst würde man ja ohnehin ins Fixed-Effects-Modell gehen. Deswegen frage ich mich auch, warum Sie das immer mit den Eigenschaften des Fixed-Effects-Modells vergleichen. Also, das habe ich einfach inhaltlich noch nicht verstanden.

Ralf Goertz: Weil wir gesehen haben, dass bei drei und vier Studien das bayesianische Modell, so, wie wir es simuliert haben, ganz geringe Power hat, geringere Power hat als das Fixed-Effects-Modell, und das Fixed-Effects-Modell in dem Moment keine Alpha-Inflation hat. Wenn wir dann auf zehn Studien gehen, dann funktioniert das bayesianische Modell wunderbar, dann kann man sehr schön sehen, wie das Tau, das man reinsteckt, auch tatsächlich wieder rauskommt. Das funktioniert dann gut, aber bei so wenigen Studien ist es zum Beispiel so, dass der Tau-Schätzer dann für das, was ich vorhin angesprochen habe, nie kleiner wird als 0,04. Das heißt, selbst wenn die Studien nur ein ganz geringes tau haben, habe ich einen posterioren Effekt, immer noch einen Median von 0,04, was das Konfidenzintervall so sehr breit macht. Das liegt einfach daran, dass bei so wenigen Studien der Prior so einen starken Effekt hat und man einfach nicht mehr an die Null herankommt, auch wenn sie in Wirklichkeit Null ist oder wenn die Heterogenität in Wirklichkeit Null ist.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es so, dass Ihre Untersuchungen gar nicht die Fragestellung untersucht haben, für die wir eigentlich das Modell entwickelt haben, nämlich ob es bessere Eigenschaften hat als eine andere Methodik bei der Anwendung oder Annahme von eben nicht festen, sondern zufälligen Effekten, also besser als Knapp-Hartung, sondern Sie beziehen sich immer wieder auf die festen Effekte. Das ist aber gar nicht unsere Fragestellung, denn die Fragestellung stellt sich für uns nicht, weil das eine inhaltliche Vorabentscheidung ist und wir dann die festen Effekte wählen, wenn das inhaltlich sinnvoll ist, und sich deswegen nur die Fragestellung gegenüber Knapp-Hartung ergibt. Das ist der entscheidende Unterschied, glaube ich, jetzt, wenn ich das richtig verstanden habe.

Ralf Goertz: Das, was ich meine, ist, dass wir versucht haben, genau die Situation zu simulieren, die jetzt in Ihrem Vorschlag gemacht wird. Wir nehmen drei Studien, wir nehmen vier Studien, wir legen ein bestimmtes tau rein, wir untersuchen mit der bayesianischen Methode, wie häufig wir einen tatsächlich vorhandenen Effekt finden, den wir natürlich reinlegen. Wir legen einen kleinen Effekt rein, wir legen einen mittleren Effekt rein, wir schauen uns an, wie häufig finden wir diesen Effekt, wenn wir ihn simulieren. Und dann sehen wir einfach, dass wir es mit der bayesianischen Methode seltener finden, als wir es mit der Fixed-Effects-Methode finden. Und wir sehen gleichzeitig, wenn wir keinen Effekt reinlegen, dass es für die Fixed-Effects-Methode keine Alpha-Inflation gibt. Insofern ist die Fragestellung für uns, welches das beste Modell bei drei und vier Studien ist, und das ist das, was dabei herausgekommen ist.

Wie gesagt, die bayesianische Methode funktioniert, wenn man mehr Studien hat. Also, wir haben das dann halt mit zehn Studien versucht, und bei zehn Studien funktioniert das wirklich gut, aber bei drei und vier Studien ist einfach, wie gesagt, durch den Prior die Möglichkeit, dass das wahre tau sehr klein ist, nicht mehr gegeben, weil eben der Prior die posteriore Verteilung so nach oben zieht.

Moderator Thomas Kaiser: Aber der entscheidende Punkt ist tatsächlich, dass Sie diesen ersten inhaltlichen Prüfpunkt aus Ihren Betrachtungen jetzt komplett rausgenommen haben.

Ralf Goertz: Ich sprach jetzt nur davon, wie die Eigenschaften sind dessen, was Sie vorgeschlagen sind.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Gut. - Also, ich habe mal für einen Vortrag einen ChatGPT-Dialog gemacht zu der Frage, was man so am besten für die Zusammenfassung von wenigen Studien macht. Und eine wichtige Schlussfolgerung von ChatGPT war, dass man vor der Wahl des Modells sich inhaltlich mit den Studien beschäftigen sollte. Also, das hat mir ChatGPT gesagt, und das entspricht ja auch dem, wie wir vorgehen. Glück gehabt! Allerdings hat

ChatGPT auch auf Publikationen des IQWiG verwiesen. Insofern ist das vielleicht so ein Zirkelschluss. Okay.

Ralf, aber du wolltest noch was sagen.

Ralf Bender: Genau. - Ganz wichtig ist hier, wir müssen erst mal vorab entscheiden: Machen wir denn ein Modell mit festen oder zufälligen Effekten? - Wenn man inhaltlich begründen kann, hier ist das Modell mit festem Effekt gerechtfertigt - Standardbeispiel ist zwei Zwillingsstudien -, ja, dann macht man das Modell mit festem Effekt und kein Bayes und kriegt da auch ein gutes Ergebnis. Wir machen ein Modell mit zufälligen Effekten, wenn wir von Heterogenität ausgehen müssen. Man hat leider in der Praxis bei so wenigen Studien keine Möglichkeit, ein τ valide zu schätzen. Das ist ja das Grundproblem. Das heißt, in einer konkreten Situation, selbst wenn man ein τ ganz niedrig geschätzt hat, heißt das noch lange nicht, dass das wahre τ so niedrig ist. Das wahre τ kann auch ganz groß sein. Und deswegen benutzen wir die Information aus diesen A-Priori-Verteilungen, um da nicht sozusagen ohne Wissen einzugehen, sondern mit dem Vorwissen, das wir haben.

Dieses Verfahren ist besser als ein normales frequentistisches Verfahren, wo wir sozusagen jegliches τ zulassen, und hat auch mehr Macht. Wir sichern es trotzdem noch mal ab durch den Abgleich. Das ist so ein Punkt, dazu habe ich jetzt keine Frage, aber es passt ganz gut, das zu erläutern, wo wir geschrieben haben, wir machen noch einen Abgleich mit der qualitativen Zusammenfassung der Studien. Da haben sich manche gefragt, wie das denn genau geht oder wie wir das meinen. Das ist in der Tat etwas unklar beschrieben und werden wir im Methodenpapier präzisieren, dass wir damit meinen, wenn die qualitative Zusammenfassung einen Effekt liefert, dann schlägt das sozusagen das Ergebnis der bayesschen Analyse. Dann landen wir natürlich wieder bei dem Effekt, der nicht quantifizierbar ist. Aber der Anteil von Metaanalysen, wo so was passiert, ist jetzt mit Bayes geringer als vorher. Das ist der Vorteil. Also, Standardbeispiel, man hat drei Studien, die sind alle drei signifikant, dann leiten wir einen Effekt ab, auch dann, wenn die entsprechende bayessche Analyse mit diesen A-Priori-Verteilungen ein Kredibilitätsintervall liefert, was den Nulleffekt beinhaltet. Bei drei signifikanten Studien leiten wir einen Effekt ab. Punkt. Also, durch diese Abfrage, glaube ich, relativiert sich das, was Sie da gefunden haben, deutlich. Aber Simulationen zu machen, nur mit der Situation, dass in Wahrheit kein Effekt da ist, ist nicht das typische, wo wir hier Metaanalysen machen.

Ralf Goertz: Noch mal ...

Moderator Thomas Kaiser: Sie dürfen noch mal, auch wenn sich Herr Rabel gemeldet.

Ralf Goertz: Entschuldigung! Natürlich, wir haben nicht nur den Nulleffekt simuliert. Den Nulleffekt haben wir simuliert, um zu sehen, inwieweit es hier eine Alpha-Inflation gibt. Nein,

wir haben natürlich auch kleine und mittlere Effekte simuliert und haben dann eben geguckt ... Also, der kleine Effekt war so definiert, 50 % der Studien würden diesen Effekt finden, also die Wahrscheinlichkeit, einen signifikanten Effekt zu finden in der Einzelstudie, ist 50 %. Und tatsächlich war es dann so, dass, wenn ich dann drei Studien zusammengefasst habe, ich mit der bayesianischen Methode nur in 37 % der Fälle einen signifikanten bayesianischen Effekt gefunden habe, aber bei einem Fixed-Effects-Modell bin ich bei 70 %. Das heißt, wenn ich die zusammenfasse und mit Fixed-Effects, dann habe ich eine höhere Wahrscheinlichkeit, einen Effekt zu finden, und mit bayesianischer Methode kriege ich bei drei Studien eine Wahrscheinlichkeit raus, einen signifikanten Effekt zu finden, der kleiner ist als der von einer Einzelstudie. Das ist das, was ich meine, dass die Power der bayesianischen Methode bei drei und vier Studien zu gering ist.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Bevor Herr Rabel - ich habe Sie auf der Liste gesehen; ich nehme Sie gleich dran - spricht, nur eine kurze Nachfrage: Diese Untersuchungen, von denen Sie gesprochen haben, sind die Teil Ihrer Stellungnahme?

Ralf Goertz: Nein, die sind noch nicht Teil der Stellungnahme, die haben wir jetzt im Nachhinein durchgeführt, und wir wollen die bei der GMDS vorstellen und bereiten auch eine Publikation dazu vor.

Moderator Thomas Kaiser: Alles klar. Dann kann man das da ja auch noch mal diskutieren, und wenn sich da wirklich noch mal was ergibt, kann man immer noch das Methodenpapier in der neuen Version anpassen. Okay. - Herr Rabel.

Matthias Rabel: Wir haben jetzt schon thematisiert, dass der informative Prior eine Auswirkung hat auf das Konfidenzintervall und dadurch dann natürlich auch auf die Quantifizierung der Evidenz. Die Frage, die sich uns so ein bisschen stellt, ist: Wie gut sind denn die Ergebnisse der Daten auch auf den Kontext der Nutzenbewertung übertragbar? Also, das Vorgehen ist ja in Lilenthal et al. beschrieben worden und dieser Datensatz, der verwendet wurde. Es wurde aber auch geschrieben, dass dieser Datensatz eigentlich eine tendenziell höhere Heterogenität aufweist, als sie typischerweise im Rahmen der Nutzenbewertung vorliegt oder beobachtet wird. Obwohl jetzt eben in diesem Datensatz auch Studien außerhalb des Nutzenbewertungskontextes vorliegen, beträgt dann trotzdem die geschätzte Heterogenität bei einem Großteil der Fälle null. Dennoch wird jetzt eine Verteilungsannahme gefällt, bei der betont wird, dass die null nicht zu stark betont wird. Können Sie das noch mal einordnen?

Moderator Thomas Kaiser: Ralf, kannst du dazu was sagen?

Ralf Bender: Ja. - Ich hatte ja eben schon mal erläutert, dass wir am Anfang offen dafür waren, tatsächlich für unterschiedliche Situationen unterschiedliche A-Priori-Verteilungen

abzuleiten. Wir haben eben diese Untersuchung gemacht. Natürlich kann man leichte Unterschiede finden zwischen den Metaanalysen der Dossierbewertungen mit den anderen Metaanalysen. Da gibt es leichte Unterschiede, aber diese leichten Unterschiede waren uns nicht groß genug, um da unterschiedliche A-Priori-Verteilungen abzuleiten. Durch die Rundung, so wie ich es am Anfang beschrieben hatte, fallen die sowieso hinterher weg. Also, der Ansatz war, möglichst pragmatisch vorzugehen und möglichst ein einheitliches Vorgehen zu finden.

Wir sahen Unterschiede, dass die groß genug waren, um jetzt unterschiedliche A-Priori-Verteilungen für die unterschiedlichen Effektmaße abzuleiten, aber wir sahen keine Notwendigkeit, unterschiedliche A-Priori-Verteilungen für Arzneimittel versus Nichtmedikamentöse oder für den einen Endpunkttyp versus den anderen Endpunkttyp ... Da waren die Unterschiede so gering, dass wir guten Gewissens hier eine einheitliche A-Priori-Verteilung pro Effektmaß vorgeschlagen haben.

Deshalb stellt sich das Übertragbarkeitsproblem auch gar nicht. Wir haben alles in einen Topf geschmissen bzw. wieder getrennt nach Effektmaß und entsprechende Robustheits-sensitivitätsuntersuchungen gemacht. Dabei kommen diese vorgeschlagenen A-Priori-Verteilungen raus, und die sind - das wollte ich noch mal erwähnen - deutlich enger als die, die sonst international oder national vorgeschlagen werden, sowohl die von Turner und Kollegen als auch das, was die Göttinger Kollegen sonst vorschlagen für Metaanalysen im allgemeinen Kontext. Die schlagen die Halbnormalverteilung mit Skalenparameter 0,5 oder 1 vor. Und wir sind hier bei Skalenparameter 0,3, 0,2, 0,1, je nach Effektmaß. Das ist deutlich geringer und deutlich dichter an der Null. Also, da verschwinden dann auch jegliche kleinen Unterschiede.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Noch einen Kommentar dazu. Wir wollen auch keine Überinterpretation von Subgruppen quasi machen, hier von Subgruppen von Bewertungstypen. Das wollen wir an anderen Stellen ja auch nicht. Also, ein bisschen aufpassen, wie das Argument gezogen wird. - Frau Trescher.

Saskia Trescher: Wir würden gerne ergänzen, dass wir in dem Paper die verschiedenen Analysen gesehen haben. Allerdings war die Datenbasis bis 2020, 2021 begrenzt, und wir würden hier vorschlagen, dass wir jetzt auch ... Wenn sozusagen das neue Methodenpapier in Kraft trifft, dann sammeln wir sozusagen Erfahrungen, dass wir quasi die Datenbasis dann noch mal erweitern, um zu gucken, um einfach die Fragen zu beantworten, die jetzt hier auch schon gestellt wurden, also, wie sich das sozusagen in der Praxis auswirken wird, dass es sozusagen eine kontinuierliche Weiterarbeit an dieser Methodik gibt, und dann auch noch mal auszuwerten, wie die Effekte tatsächlich dann in der Praxis waren.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Ralf, möchtest du dazu etwas sagen?

Ralf Bender: Ja. - Wir führen diese Datenbank fort, um eben die Möglichkeit zu haben, auch zukünftig gegebenenfalls was zu ändern. Also, wir haben ja auch, wie gesagt, diese Sensitivitätsanalyse bezüglich der Zeit gemacht. Vorstellbar ist es, dass sich vielleicht durch EU da doch mal was ändert. Insofern, ja, wir führen diese Datenbank fort. Die bisherigen Untersuchungen waren nicht so, dass wir den Eindruck hatten, wir müssen hier jedes halbe Jahr mit einer neuen A-Priori-Verteilung kommen. Aber auf lange Sicht gesehen, vor allen Dingen vielleicht durch EU, kann es natürlich da mal zu einer Änderung kommen. Natürlich, wenn wir diese sehen, wären wir natürlich auch bereit, diese A-Priori-Verteilung auch wieder zu ändern, selbstverständlich.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Dann hätten wir Herrn Mansmann und dann Herrn Knoerzer. - Herr Mansmann.

Ulrich Mansmann: Ich habe noch eine Frage zum Methodenpapier. Da unterscheiden Sie ja praktisch diese drei Situationen, zwei Studien, drei bis vier Studien, fünf und mehr Studien. Ein Experte aus Göttingen hat versucht, nachzuweisen, dass letztendlich auch diese Zwei-Studien-Situation in dasselbe Framework hineinpasst, was bei den anderen Studien als bayesianisches Framework definiert und besprochen wird. Ich wollte einfach jetzt dazu noch mal eine Rückmeldung von Ihnen, weil das war auch der Punkt in der Stellungnahme von der GMDS und der IBS, warum diese Zwei-Studien-Situation als so speziell mit spezieller Methodik erwähnt wird.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ralf, möchtest du darauf antworten?

Ralf Bender: Ja, gerne. - Also, die Rationale, bei zwei Studien doch einfach pragmatisch das Fixed-Effekt-Modell zu nehmen, ist von der Überlegung geleitet, wenn wir nur eine Studie haben, dann nehmen wir diese eine Studie, so wie sie ist, und das ist praktisch die Anwendung des Modells mit festem Effekt. Wenn wir den Sprung vom FEM auf das REM direkt machen von 1 nach 2, ist das ein sehr drastischer Sprung. Vor allen Dingen auch bei zwei Studien hat man eigentlich überhaupt keine Chance mehr, irgendwie das tau irgendwie zu schätzen. Wenn wir natürlich von Heterogenität ausgehen, ist die Anwendung des Fixed-Effekt-Modells bei zwei Studien auch falsch. Das wissen wir, das nehmen wir aber in Kauf, weil wenn wir nur eine Studie haben, dann machen wir es ja auch. Wir wollten einfach diesen Sprung weniger drastisch gestalten und sagen, wir machen den Sprung vom FEM zum REM zwischen zwei und drei Studien. Aber wir haben die Stellungnahme der Fachgesellschaften gesehen und gucken uns das in der Tat noch mal an. Es könnte sein, dass wir dem Vorschlag der Fachgesellschaften folgen. Ich betone: könnte! Wir wollen hier keine Festlegungen treffen. Wir schauen uns das noch mal an, und die bisherigen Untersuchungen deuten tatsächlich in die Richtung, dass wir darüber nachdenken, Bayes auch bei zwei Studien anzuwenden, also exakt dem Vorschlag der Fachgesellschaften zu folgen. Aber wir müssen uns das noch einmal genauer vorher anschauen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Dann habe ich jetzt Herrn Knoerzer, Markos Dintsios und dann Ulrich Gehrmann.

Dietrich Knoerzer: Wir sind jetzt ein bisschen weggekommen von der Ausgangsfrage zur Simulation. Ich würde in dem Zusammenhang nur einen Punkt populär machen. Ich habe das SAVVY-Projekt - da ging es um Safety - als ein sehr angenehmes Projekt in Erinnerung, wo alle Beteiligten, also Fachgesellschaften, IQWiG, pharmazeutische Industrie, zusammengearbeitet und um eine gute Methodik gerungen haben. Wäre das nicht auch hier eine gute Idee, ein solches Projektteam zusammenzustellen? Ich wollte nur diesen Gedanken populär machen. Dann könnte man sich wahrscheinlich ganz viel von dem, was wir gerade besprechen, sparen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. Ich glaube nicht, dass bei den vier Veranstaltungen und bei der Möglichkeit, sich zur Publikation zu äußern, die Industrie ausgeschlossen war. Oder?

Ralf Bender: Nein.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Danke. - Markos Dintsios, bitte.

Charalabos-Markos Dintsios: Ich frage mich, ob es Sinn machen würde, so wie wir Sensitivitätsanalysen machen, auch auf Methodenebene Sensitivitätsanalysen zu machen und die Ergebnisse zu diskutieren, will heißen, bei drei bis vier Stunden auch einen Fixed-Effekt zu fahren und sich mal anzuschauen, wie sich die Präzision, die Schätzer gestaltet in den Metaanalysen, und das auch entsprechend zu diskutieren, wenn man es vorher dokumentiert hat, weil wir vorhin ja auch das Argument eines pragmatischen Vorgehens gehört haben und wir uns jetzt unsicher sind, welche Auswirkungen das in Zukunft haben könnte. Ich kann Ralf Bender ausschließlich zustimmen. Je mehr solche Verfahren Zustande kommen, desto mehr können wir auch die entsprechenden Verteilungen wie Priors in der Zukunft anpassen. Aber wäre das zum jetzigen Zeitpunkt nicht ein Vorgehen, das man so zumindest auch umsetzen könnte, nur um eine Gegenüberstellung der Ergebnisse zu machen?

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Theoretisch natürlich ja, aber eben mit dem Nachteil, wenn wir in Wahrheit ein tau haben, und davon gehen wir in der Regel aus, dann haben wir hier falsche Ergebnisse. Wir haben natürlich höhere Power. Wenn in Wahrheit ein Effekt da ist und wir machen das Fixed-Effect-Modell, dann haben wir mehr Macht, diesen Effekt zu entdecken. Aber wenn wir in Wahrheit ein tau haben, dann halten wir eben den Typ-1-Fehler nicht ein. Diese Untersuchungen sind gemacht, die brauchen wir, wie gesagt, nicht zu wiederholen. Jetzt, wo wir uns Bayes geöffnet haben und mit sehr viel Informationen reingehen, noch diese Informationen zu ignorieren, scheint mir ein komisches Vorgehen. Darüber hätte man eher am Anfang nachdenken können, als wir diese A-Priori-Verteilung für Bayes noch nicht hatten.

Aber jetzt zu sagen, nein, wir schaffen Knapp-Hartung wieder ab und machen lieber ein Modell mit festem Effekt, das erscheint mir doch ein deutlich methodischer Rückschritt zu sein.

Moderator Thomas Kaiser: Bevor ich jetzt weitermache in der Rednerliste, Markos, du hattest dich noch mal gemeldet, gerne.

Charalabos-Markos Dintsios: Ja, ganz kurz, nicht, dass ich missverstanden werde. Ich will damit nicht behaupten, dass wir das bayessche Verfahren ignorieren. Ich habe nur von der Gegenüberstellung der Ergebnisse gesprochen. Ich kann Ralfs Argument nachvollziehen dort, wo es um die Fragestellung geht, Effekt ja, Effekt nein. Wir haben aber aufgrund der Tatsache, dass das IQWiG seine Empfehlung auf Endpunkt bezogen auf die Präzision abstellt, durchaus auch weitere Konsequenzen. Dahingehend war mein Kommentar zu verstehen. Ich kann das, was Ralf gesagt hat, sehr gut nachvollziehen. Mir ging es darum, das zu diskutieren, nicht das eine zu ignorieren. Also bitte, Ralf, eventuell Missverständnis.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Das ist ja vielleicht eine Idee für Herrn Knoerzer, parallel - die Daten liegen ja vor - dann jeweils die Dinge zu berechnen und dann mal in einer zusammenfassenden Analyse zu publizieren. Wie wäre denn die Idee? Markos nickt. Okay.

Dann hätte ich jetzt Herrn Gehrmann, danach Andrej Rasch und dann noch mal Herrn Knoerzer.

Ulrich Gehrmann: Ich habe noch einen Nachtrag zu dieser Frage nach den Metaanalysen mit zwei Studien, bayesianisch. Da kam zu Recht das Argument, dann wird die Diskrepanz ziemlich groß zu einer Einzelstudie. Jetzt könnte man natürlich noch einen Schritt weiter gehen und sagen, man könnte auch eine Einzelstudie bayesianisch analysieren. Dann hätte man die Diskrepanz nicht mehr. Dann hätte man zwar als A-Priori-Verteilung halt Tau, das wäre dann gleich der Posteriori, das wäre aber nicht so schlimm, man hätte einfach eine etwas konservative Überschätzung für den Effekt. Und für das tau kriegt man natürlich keine weitere Information, aber warum nicht?

Moderator Thomas Kaiser: Jetzt sagt Ralf, er hat keine Daten.

Ralf Bender: Doch, theoretisch wäre das denkbar. Das heißt, dann kommen wir zu Situationen: Wir haben eine Einzelstudie, die ist signifikant. Das wäre nach der normalen Vorgehensweise, also wenn Studienqualität und alles passt, ein Hinweis auf einen Zusatznutzen. Dann rechnen wir Bayes und finden nichts Signifikantes mehr. Und dann würde ich dich gerne, Ulrich, einladen, das gegenüber der Öffentlichkeit zu vertreten, dass das Institut sagt, hier ist gar nichts. Also, das können wir nicht machen.

Ulrich Gehrmann: Ich sehe schon, dass es politisch sehr, sehr schwierig ist. Klar. Aber es wäre ein konsequentes Vorgehen. Und im Grunde, ich habe es einmal getestet, es wird nur etwas

konservativer. Natürlich kann genau dann diese Signifikanzhürde gerissen werden. Das ist klar. Es wäre eigentlich konsequent, dass man sagt, na ja, wir wissen ja tatsächlich nicht so genau das wahre Tau, und wir rechnen die Unsicherheit für alle Analysen, auch für eine Studie.

Ralf Bender: Wir kommen dann auch langsam in ein philosophisches Fahrwasser. Also, wenn wir nur eine Studie haben, dann haben wir nur eine Studie. Dann kann man argumentieren, es gibt kein tau, sondern dieses tau gibt es ja nur hypothetisch, wenn es noch andere Studien gäbe. Dann lese ich schon die Pressemitteilungen: IQWiG rechnet mit hypothetischen taus ...

Moderator Thomas Kaiser: Mit Hypotaus, das sind so Abkürzungen. - Jetzt habe ich Herrn Rasch, Herrn Knoerzer, Herrn Mansmann.

Andrej Rasch: Zu der Situation mit der einen Studie, da würde ich zustimmen, zumal man dazu anmerken muss, es geht nicht nur um ein bisschen konservativer, es geht auch nicht nur um die Signifikanz, sondern es geht natürlich auch um die Ableitung der Ausmaße per se, eben aus Gründen der Breite der Konfidenzintervalle.

Aber ich habe eigentlich eine Verständnisfrage aus den anfänglichen Ausführungen und Erläuterungen durch Sie, Herr Kaiser, zu diesem TOP. Sie haben gesagt, wir treffen am Anfang die Grundsatzentscheidung, ob ein Fixed-Effects-Modell grundsätzlich vertretbar ist oder nicht, und danach geht es weiter. Ich bin etwas verwirrt, weil ich habe das so verstanden aus der Anpassung des Methodenpapiers, dass wir beim Vorliegen von drei bis vier Studien diese Abwägung gar nicht erst treffen, ob ein Modell mit festen Effekten vertretbar ist, sondern dass wir auf jeden Fall dann zu Bayes gehen. Oder ist es tatsächlich so, dass doch ein Fixed-Effects-Modell auch hier möglich wäre bei drei bis vier Studien?

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Genauso ist es. Also, wenn man sehr gut begründen kann, ich erwarte hier null Heterogenität und sehe, dass das Fixed-Effect-Modell hier das richtige ist, und kann das wirklich supergut begründen, dann wäre das das richtige Vorgehen. Man macht erst eine Entscheidung, feste gegen zufällige. Wie gesagt, mein Standardbeispiel ist zwei Zwillingsstudien. Da kann man guten Gewissens das Modell mit festem Effekt nehmen. Theoretisch wäre vielleicht auch möglich, man hat Drillingsstudien. In der Praxis ist mir das noch nie untergekommen, aber das wäre theoretisch denkbar, oder Thomas hat sogar ein Beispiel parat, ja, dann kann man das FEM nehmen. Und nur wenn man von Heterogenität ausgeht oder es nicht weiß, aber doch mit Heterogenitäten rechnen muss, geht man in ein Modell mit zufälligen Effekten. Und auch da ist das Standardvorgehen nach dem jetzigen Entwurf des Methodenpapiers Bayes mit diesen a priori zu nehmen. Aber es mag auch andere Situationen geben, wo man sich für was anderes gut begründet entscheidet, zum Beispiel das Beta-Binomial-Modell, weil wir hier sehr viele Doppel-nullstudien haben. Oder man kann gut

begründen, dass noch ein anderes Verfahren hier das Richtige ist. Also, Standardvorgehen heißt, wir haben ein Standardverfahren, das wir regelhaft anwenden, aber von jedem Standardverfahren kann man mit guter Begründung abweichen. Das gilt immer für alles, was im Methodenpapier steht. Schwierig wird es, wenn man keine Begründung hat, sondern irgendwie sagt: Ja, hiermit finden wir nichts Signifikantes. Mit dem anderen Verfahren finden wir was Signifikantes. - Das ist keine gute Begründung, sondern das muss inhaltlich natürlich begründet sein, dass dieses Verfahren hier besser ist als ein anderes oder als das normale Standardvorgehen.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. - Dann hätte ich jetzt Herrn Knoerzer, dann Herrn Mansmann.

Dietrich Knoerzer: Bei mir ist es nur eine kurze Klarstellung. Wir sind jetzt ein bisschen von dem Runden Tisch weggekommen. Das haben wir natürlich bei den Vorstellungen schon vorgeschlagen.

Moderator Thomas Kaiser: Okay, aber Sie haben sich bei den Veranstaltungen beteiligt, oder?

Dietrich Knoerzer: Ja, da haben wir den Runden Tisch vorgeschlagen. War gar nicht so schlecht. Kam nicht so schlecht an. Kann man noch mal diskutieren, separat.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Gut. Vielen Dank. - Dann hätten wir Herrn Mansmann.

Ulrich Mansmann: Vielleicht klingt das etwas pingelig, aber mich irritiert, dass man mit frequentistischen Worten über bayesianische Sachen spricht. Und umgekehrt, beim Bayesianischen gibt es keine Signifikanz, und es gibt keine Konfidenzintervalle. Ich frage mich, wie man so eine Diskussion über diese Feinheiten führen möchte, wenn man nicht mal im Klaren ist, mit welchen Konzepten man über was spricht. Da sollte man einfach vorsichtiger sein und sich klar werden, ein Bayesianer kennt keine Signifikanz.

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Du hast natürlich einerseits recht, andererseits ist das jetzt natürlich geschuldet, dass ich hier so reden wollte, dass es jeder versteht. Natürlich, wir haben, wenn wir Bayes anwenden, hier keinen P-Wert und keine Signifikanz im frequentistischen Sinne. Aber wir verwenden natürlich das Kredibilitätsintervall und schauen, ob da der Nulleffekt drin liegt oder nicht. Und wenn das Kredibilitätsintervall den Nulleffekt nicht beinhaltet, dann leiten wir ab, dass es einen Effekt gibt. So ist das Vorgehen. Das habe ich hier aus bayesianischer Sicht in der Tat falsch ausgedrückt und einfach von Signifikanz gesprochen, was rein methodisch streng genommen nicht korrekt ist.

Ulrich Mansmann: Aber das hast nicht nur du gemacht. Also, das war jetzt kein Vorwurf an dich.

Moderator Thomas Kaiser: Okay, wir alle nehmen das noch mal mit. - Herr Brunnert.

Marcus Brunnert: Ich habe noch eine Nachfrage zur Anfangsfrage von Herrn Bender, inwieweit bei der Herleitung der A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter alles abgeklopft wurde. Wir haben gesagt, Arzneimittel, Nichtarzneimittel. Dann das Zweite war Endpunkte. Wie ist es mit den Indikationen? Haben Sie die auch in den Jahren, in denen Sie das untersucht haben, auch mal berücksichtigt, oder ist da die Datenbasis der Datenbank zu klein, dass man da Aussagen treffen könnte?

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Das ist natürlich auch zum Teil schon etwas abgedeckt bei Arzneimittel versus Nichtarzneimittel. Eine Unterteilung nach allen möglichen Indikationen, ich frage mich, ob das gehen würde, höchstens, wenn man das ganz grob in Gruppen einteilt, und das haben wir nicht gemacht.

Moderator Thomas Kaiser: Theoretisch könnte man sich onkologisch, nicht onkologisch mal vorstellen.

Ralf Bender: Ja, eventuell.

Moderator Thomas Kaiser: Chronisch, nicht chronisch, in nicht onkologischen Indikationen. Danke. - Frau Böhme.

Sarah Böhme: Ich wollte nur sagen, es wurde ja unterschieden nach den Effektschätzern. Also, ich glaube, onkologisch, nichtonkologisch würde dann korrelieren. Das wäre jetzt nur mein spontaner Gedanke.

Ralf Bender: Du meinst jetzt nach Effektmaß diese Unterscheidung.

Sarah Böhme: Die Effekte, also das Hazard Ratio, sind ja onkologische Verfahren in der Regel.

Ralf Bender: Ja, aber natürlich nicht nur. Also immer, wenn Time-to-Event, das haben wir natürlich auch bei nicht medikamentösen Verfahren.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, und auch bei großen Indikationen, auch bei Arzneimitteln, Diabetes, kardiovaskuläre Studien, die haben das auch in der Regel.

Ralf Bender: Ja, wie gesagt, wir können hier nicht versuchen, Unterschiede zwischen allen Indikationen herauszufinden. Das ging gar nicht. Wenn, hätte man Indikationsgruppen erst mal vorab definieren müssen, um das ganz grob zu machen. Das haben wir so nicht gemacht.

Moderator Thomas Kaiser: Das können wir ja noch mal mitnehmen für eine nächste Entwicklungsstufe, wenn wir also jetzt beobachten, auch die Datenbank zu füllen - das war ja eben auch der Hinweis, und das wird ja auch gemacht -, dann vielleicht später noch mal gucken nach einer bestimmten Zeit, ob man die Priors anpassen würde. Da können wir dafür ja mal mitnehmen, welche. Dann haben wir ja auch eine größere Datenbasis in der Datenbank, weil die ja anwächst. Können wir ja auch noch mal gucken, ob wir da sinnvoll zwei, drei oder vier Kategorien bilden können. Ich sage mal, Onkologie, Nononkologie ist ja erst mal eine relativ einfache Unterscheidung, die auch in den Berichten selber drinsteckt als Information, weil es da auch die Entscheidung innerhalb des G-BA, aber auch bei uns dazu gibt. Das können wir mal überlegen. - Okay. Gut. Gibt es weitere Anmerkungen? - Frau Sixtensson.

Madlen Sixtensson: Im Methodenpapier ist ausgeführt, dass die Ergebnisse der bayesschen Metaanalyse mit Ergebnissen einer qualitativen Zusammenfassung abgeglichen werden sollen. Das hatten wir eben auch schon mal ganz kurz angesprochen und tangiert. Sie hatten auch schon ausgeführt, dass das noch ein bisschen präzisiert werden soll, wie dieser Abgleich dieser Analysen, der Ergebnisse vonstattengehen soll. Nun ist in der Publikation von Lilienthal et al. der Dissens beschrieben, dass es weder einen Vor- noch einen Nachteil bei den bayesschen Metaanalysen gibt, aber bei den qualitativen Zusammenfassungen eben ein Vorteil gezeigt werden wird. Da wird bei Lilienthal et al. geschrieben, dass man dann von einem Zusatznutzen ausgehen würde, weil die qualitativen Zusammenfassungen, also diese Ergebnisse, die bayesschen sozusagen schlagen würden. Meine Frage, die ich mir gestellt habe, ist: Ist denn auch der umgekehrte Fall denkbar, dass bei den qualitativen Zusammenfassungen weder ein Vor- oder Nachteil gezeigt werden kann, sich aber bei den bayesschen Metaanalysen ein Unterschied zeigt?

Moderator Thomas Kaiser: Ralf.

Ralf Bender: Bei drei und vier Studien rechnen wir Bayes. Wenn sich da ein Effekt zeigt, dann nehmen wir den und leiten aus dem Kredibilitätsintervall das Ausmaß ab, sofern wir uns in Dossierbewertungen befinden. Bei nichtmedikamentösen Verfahren leiten wir eben dieses Ausmaß nicht ab, sondern sagen, da ist eben ein Effekt. Wenn wir aber mit Bayes keinen Effekt finden, dann gucken wir noch mal, was denn die qualitative Zusammenfassung der Studien zeigt. Also, bei drei signifikanten Studien haben wir einen Effekt, auch wenn Bayes, wenn das Kredibilitätsintervall den Nulleffekt beinhaltet. Also, es geht nur so rum und nicht andersrum.

Moderator Thomas Kaiser: Also, ganz konkret: Dieser zweite Prüfschritt qualitativ erfolgt nur, wenn Bayes keinen Effekt zeigt?

Ralf Bender: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Vielen Dank. - Frau Eberle.

Sonja Eberle: Ich ziehe das jetzt auch nicht künstlich in die Länge. Das ist nur noch mal zu den bayesschen Metaanalysen. Da war ein Aspekt, der uns in dem Entwurf zum Methodenpapier jetzt gefehlt hat, das wären Subgruppenanalysen. Denken Sie, dass Sie da vielleicht in der finalen Fassung noch mehr Vorgaben oder - ich nenne es mal so - einen Fahrplan geben könnten, wie man hier vorgehen sollte? Unseres Erachtens gibt es da bisher kein standardisiertes Vorgehen für bayesianische Metaanalysen. Gibt es da Gedanken in die Richtung, und wird das vielleicht noch aufgenommen? Das nur noch kurz als abschließende Frage.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ralf, möchtest du dazu was sagen?

Ralf Bender: Ja. - Es gibt einen Abschnitt zu Subgruppenanalysen, und der hat sich nicht geändert. Also, wir machen die Entscheidung, ob wir in Subgruppen gehen oder nicht, so wie vorher. Und wenn wir dann in Subgruppen gehen, wenden wir je nach Datensituation unter Umständen Bayes an oder eben nicht, je nachdem.

In der Tat gibt es Gedanken dazu, aber damit sind wir noch lange nicht fertig, ob wir nicht die Entscheidung, ob wir in Subgruppen gehen, mithilfe von bayesschen Verfahren treffen. Da sind wir aber noch nicht so weit, und das kommt mit Sicherheit nicht jetzt in die finale Version dieser Methoden. Wenn, dann wäre das relevant für eine zukünftige Version. Also, erst mal hat sich daran nichts geändert.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Danke. Vielen Dank. - Dann schaue ich jetzt in die Runde, ob es noch Weiteres zu dem TOP gibt. - Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir jetzt zu

Tagesordnungspunkt 6: Stellenwert von Modellierungen

Tim.

Tim Mathes: Der letzte Stellungnahmepunkt kam von der dggo, bezieht sich auf den Stellenwert der Modellierung, genauer gesagt, auf die Einordnung in die Evidenzgrade. Es ist jetzt im Kapitel 10 geschrieben, dass Modellierungen höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit liefern können. Da war der auch berechtigte Kritikpunkt, dass man natürlich dadurch so eine Art Bodeneffekt bekommt und keine weitere Abstufung der Qualität der Modellierung mehr hat.

Vielleicht noch ein bisschen zur Erläuterung. Ich glaube, hier besteht einmal Missverständnis. Das bezieht sich nicht nur auf die Qualität der Modellierung, sondern auf die Evidenzgrade

insgesamt, also auch noch andere Aspekte, die die Aussagesicherheit beeinflussen wie beispielsweise Übertragbarkeit oder aber auch Breite der Effektschätzer.

Aber die andere Frage, worauf ich eigentlich hinauswill und wo wir uns auch Input erhoffen, wäre, ob Ihnen Ansätze bekannt sind, die es erlauben, Modellierung in Evidenzgrade einzuteilen, also ähnlich, wie man es bei empirischer Evidenz oder Studien macht, dass man die in einen Evidenzlevel einteilt, und im besten Fall, was harmonisierbar ist mit den Evidenzgraden aus Evidenz von Studien.

Also, wir wollen zur Diskussion stellen, ob Ihnen da Methoden bekannt sind. Die Grade-Gruppe hatte mal einen Ansatz, der meines Erachtens noch relativ rudimentär ist. Deswegen wäre die eine Frage: Kennen Sie andere Ansätze, und - wenn nicht - wäre das überhaupt allgemein für Sie vorstellbar, dass man hier ein System findet, wo man diese Modellierungsevidenz, ähnlich wie man es auch bei Beobachtungsstudien macht, in eine Evidenzhierarchie bekommt, die, wie gesagt, im besten Fall einigermaßen harmonisiert ist mit der Evidenzhierarchie aus Primärstudien?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Mayrhofer.

Thomas Mayrhofer: Der Punkt ist, wir haben uns hier tatsächlich insbesondere daran gestoßen, dass hier von vornherein höchstens, also diese Grenze, sehr geringe Ergebnissicherheit genannt wurde. Tatsächlich, mir ist auch nicht bekannt, dass es letztlich schon Klassifikationen gibt. Allerdings gibt es schon Leitlinien, sowohl von der ISPOR als auch der Society of Medical Decision Making (SMDM), die man hier sicherlich auch nehmen könnte, wo letztendlich sehr, sehr umfangreich beschrieben ist, wie Modelle aufgebaut werden sollten, wie sie letztendlich dann auch transparent gestaltet werden sollten und letztendlich auch mehr oder weniger schon Checklisten vorgegeben sind, die man hier auch abarbeiten könnte.

Von der dggö selbst, wir haben einen Ausschuss für Gesundheit Ausschuss für Ökonomische Evaluation und Entscheidungsfindung mit verschiedenen Arbeitsgruppen, z. B. Bereich Kosten und Präferenzen. Da haben wir jetzt neu seit diesem Jahr eine AG Modellierung gegründet. Das wäre natürlich ein guter Punkt, den man hier in der dggö verfolgen könnte und wo man sich tatsächlich auch damit beschäftigen könnte, also innerhalb dieser AG.

Moderator Thomas Kaiser: Also, im Grunde genommen den Transfer von den Leitlinien, die beschreiben, was so wichtige Kriterien sind, hin dazu, wie man dann nach einer Bewertung auch diese entsprechende Abstufung, Kategorisierung machen würde. Das ist ja das, was Tim erwähnt hatte.

Thomas Mayrhofer: Genau, weil eben auch bei der Modellierung zugegebenermaßen es sehr, sehr starke, sehr große Heterogenität mit der Qualität gibt. Das ist so. Und das wäre natürlich

auch für die Wissenschaft, das IQWiG und insbesondere die Entscheidungsträger wichtig zu wissen, wie bereits vorhandene Studien hinsichtlich ihrer Qualität zu beurteilen sind und so z. B. Aussagen darüber treffen können. Okay, das sind jetzt gute Studien, sinnvolle Studien oder eher Studien, die vielleicht, wie gesagt, mindere Qualität haben.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. Wunderbar. Vielen Dank. - Dann Markos Dintsios.

Charalabos-Markos Dintsios: Ich wollte nur das bestätigen, was Herr Mayrhofer gesagt hat. Ich war früher mal selber in diesem Ausschuss der dggo. Aber eine Möglichkeit, einen Kriterienkatalog aufzustellen für die Belastbarkeit dieser Ergebnisse, ist die Validierung der Modelle. Also, wir haben nicht etwas, was wir transferieren können eins zu eins zu dem, was quasi im Institut selber zurzeit gelebt wird. Wir haben Checklisten, das stimmt, einige haben Scores, andere wieder Gütekriterien. Man muss auch dazu sagen, die sind auch ganz anders geartet als das, was man aus den Leitlinien kennt, wenn man ehrlich ist. Aber nichtsdestotrotz gibt es eine Möglichkeit, wenn nicht so feingranulär, aber doch eine qualitative Aussage über die Modellvalidierung. Da gibt es unterschiedliche Vorgehensweisen zur Struktur, Validität des Modells usw. usf. Das wäre vielleicht ein gangbarer Weg. Und da würde ich auch vorschlagen, dass das Institut auch so wie im Rahmen der Biometrie vielleicht dann auch mit der dggo den Dialog sucht oder die dggo mit dem Institut, ist ja egal, wer der Initiator ist, weil das schon ein Gebiet ist, das teilweise noch nicht etabliert ist zum jetzigen Zeitpunkt zumindest.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, ich glaube, da gibt es, vielen Dank, keine Eitelkeiten. Wir sprechen ja miteinander, und das ist sicherlich ein sinnvolles Ziel, das man mal miteinander überlegen und besprechen kann.

Gut, wenn es keine weiteren Anmerkungen dazu gibt. Tim, vielleicht von deiner Seite noch Kommentar, Einordnung, noch Nachfragen?

Tim Mathes: Also, danke erst mal für das Angebot. Darauf kommen wir bestimmt zurück. Aber das hat ja auch noch mal gezeigt, es sind einzelne Kriterien gefallen, also die Kunst wird dann darin liegen, diese Kriterien in ein Gesamtkonzept zu gießen. Und das wäre, glaube ich, eine Aufgabe, die man zusammen angehen könnte.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. Wunderbar. - Dann wären wir tatsächlich schon am Ende der Tagesordnung und bei

Tagesordnungspunkt 7: Verschiedenes

Ich möchte Sie gerne einladen, wenn Sie noch etwas loswerden wollen. Wie gesagt, es geht nicht darum, dass Sie uns die Stellungnahme noch mal näherbringen müssen, die kennen wir. Aber wenn Sie jetzt einen spezifischen Punkt noch mal gerne ansprechen möchten, dann

machen Sie das gerne. Ich selber habe gleich auch noch einen aus den Stellungnahmen. - Das ist jetzt erst mal nicht der Fall.

Ich habe einen Punkt, den habe ich tatsächlich auch bei manchen Veranstaltungen immer wieder. Ich glaube, hauptsächlich die Anwesenden aus der pharmazeutischen Industrie haben das schon ab und zu von mir gehört, auch vor Kurzem, Herr Rasch, Sie von mir, glaube ich, nach der Veranstaltung beim vfa. Das fand ich wirklich ein tolles Format, interessanter Observer-Beitrag, aber den haben Sie wahrscheinlich auch gelesen. Und das ist auch in mehreren Stellungnahmen gewesen.

Verschiedene Personen, Gruppen, auch Unternehmen wünschen sich, dass das IQWiG stärker berät zur Durchführung von Studien, was, sage ich mal, wir sehr gut verstehen können, nicht weil wir denken, dass wir alles besser wissen, sondern weil wir glauben, dass wir einen bestimmten Bereich der Expertise haben, den wir dazu beitragen könnten, um das besser, vielleicht auch an der einen oder anderen Stelle verlässlicher für eine Verwertung machen zu können, Bewertung machen zu können. Es gibt verschiedene Gruppen, die ihre unterschiedliche Expertise einbringen können, und wir können eben eine bestimmte Expertise einbringen.

Was ich dann immer sage, wenn diese Fragen an uns kommen, ist, wir haben derzeit kein gesetzliches Mandat dafür, bis auf die Beteiligung in der anwendungsbegleitenden Datenerhebung. Es steht Ihnen aber frei als Personen, Institutionen und auch Industrieunternehmen, bei allen möglichen Gesetzgebungsverfahren das, was Sie an uns herantragen, als Vorschlag an den Gesetzgeber zu machen, sprich, einzugeben, dass Sie sich wünschen, dass das IQWiG ein Mandat für die Beratung bekommt. Denn solange wir das nicht haben und das nicht in unserer Satzung steht, dürfen wir das nicht.

Deswegen einfach noch mal der Hinweis, das ist möglich. Ich glaube, dass es sich sehr anbietet, das im Kontext dann auch gemeinsam mit dem G-BA zu machen, weil wir ja kein Entscheidungsmandat, sondern ein Bewertungs- und Empfehlungsmandat haben. Aber das einfach vielleicht noch mal so als ein allgemeiner Hinweis. Wir glauben tatsächlich, dass das ein wichtiges Betätigungsfeld für das IQWiG wäre und auch für die Community evidenzbasierte Medizin insgesamt, sich stärker von Studienkritik hin zu Studiengestaltung zu bewegen. Das ist auch ein Thema, das wir haben, wo wir uns auch verändern. Aber tatsächlich, um das wirklich durchführen zu können, so wie Sie es an verschiedenen Stellen jetzt in den Stellungnahmen vorgeschlagen haben, braucht es diese gesetzliche Änderung. Sie haben die Möglichkeit, das selber vorzuschlagen. Natürlich muss der Gesetzgeber dann sagen: Okay, das machen wir. - Ich habe tatsächlich noch keine einzige Stellungnahme in den letzten 15 Jahren gesehen, obwohl das seit 15 Jahren immer wieder an mich herangetragen wird - vorher in meiner Rolle als Leitung Arzneimittelbewertung, jetzt in der Institutsleitung -, noch kein

einziges Gesetzgebungsverfahren gesehen, wo ein Unternehmen oder eine Person das vorgeschlagen hätte. Insofern nur eine Möglichkeit, die Sie mitnehmen können.

Okay. Das war mein Punkt unter „Verschiedenes“. Haben Sie noch Punkte unter „Verschiedenes“? - Frau Niemeyer.

Anna Niemeyer: Einen wunderschönen guten Tag. Ich bringe noch eine Anmerkung mit. Wir hatten das Kapitel kommentiert zum Thema „anwendungsbegleitende Datenerhebung“, was im Falle von Registern - das ist jetzt sozusagen der Fokus, den ich hier mit reinbringen möchte - erst mal tatsächlich sehr schön diese Manuale, die zusammen mit dem Deutschen Netzwerk erarbeitet wurden, berücksichtigt. Auf der anderen Seite haben wir leider, wie ich finde, etwas zu spät festgestellt, dass die Register verpflichtet werden sozusagen bzw. nur dann akzeptiert werden können, wenn es einen außerordentlich dramatischen Effekt gibt. Wir hatten das - leider ist heute vom Vorstand keiner da - intern diskutiert. Im Endeffekt war die Schlussfolgerung, dass vor dem Hintergrund der hohen Schwelle, der festgesetzten Schwelle Registerdaten kaum berücksichtigt werden können, weil diese Effekte selten gesehen werden und auch mit dieser hohen Anforderung in Studien eigentlich kaum gesehen werden, vor allen Dingen, weil man davon ausgehen kann, dass es sozusagen selten dazu kommt, dass in einem Register eben ein Confounder derart unbekannt ist. Die Stellen sind hier unter Kapitel 3.2.2 „Dramatischer Effekt“ fortfolgende zu sehen und dann auch noch mal auf den Seiten 79, 91 und 92.

Der Hintergrund ist so ein bisschen, dass wir eigentlich in Registern häufig eher Stufenmodelle zur Evidenzbewertung abhängig von der Effektgröße und des Bias-Risikos verwenden oder eben auch, wie Tim Mathes sehr ausführlich schon dazu gearbeitet hat, Target-Trial-Emulationen oder adaptive hybride Ansätze, aber auch Unterstützung durch verpflichtende Registerqualitätsstandards. Das wäre sozusagen die Vorbereitung darauf, was Lösungsansätze sein könnten, um trotzdem verlässliche Daten und Aussagen treffen zu können, ohne eine Schwelle fix festschreiben zu müssen.

Vielleicht habe ich es nur nicht richtig verstanden oder wir haben es nicht richtig gelesen. Ich wollte diesen Diskussionspunkt einfach noch mal aufbringen, weil das in der Interpretation möglicherweise dann doch von den Registern sehr schwer bewertet wird und möglicherweise auch von potenziellen industriellen Partnern so verstanden wird, dass dann sozusagen eine Registerbeteiligung eigentlich gar keinen Nutzen bringt für die Erstellung einer AbD.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Auch wenn das jetzt keine unmittelbare Veränderung des Methodenpapiers war, will ich nur kurz eine Sache sagen. Also, das ist so ein typischer Fall, wo wir noch mal gucken müssen, ob da ein Missverständnis entsteht. Denn dieses, was Sie als außerordentlich dramatischer Effekt beschrieben haben, ist nicht die Schwelle, die wir an der Stelle erwähnt haben, sondern wir sind an der Stelle einer

verschobenen Hypothesengrenze. Das haben wir auch im Rapid Report beschrieben und steckt übrigens auch im von Ihnen erwähnten Manual der Netzwerksversorgungsforschung zur Interpretation von Ergebnissen aus Registerstudien zu Interventionseffekten. Auch dort ist von der Interpretation mit einer verschobenen Hypothesengrenze die Rede, aber eben nicht vom dramatischen Effekt. Also, das muss man wirklich jetzt abgrenzen an der Stelle.

Aber das nehmen wir einfach noch mal mit.

Anna Niemeyer: Vielleicht kann man das noch mal klarend anders formulieren oder deutlicher machen. Das ist also weder Herrn Hoffmann noch Herrn Schmitt noch Herrn Härter, die darüber diskutiert haben mit mir, so deutlich geworden. Und auch sozusagen eine dritte Meinung, eine vierte Meinung, die wir eingeholt haben, hat das ähnlich gelesen. Insofern sind wir da schon ein bisschen besorgt und würden uns über eine Klärung oder eine klarere Formulierung an der Stelle, glaube ich, wäre sehr hilfreich für die Beteiligten und die Register in Zukunft.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hätten wir Frau Aenderl.

Isabel Aenderl: Auch kurz zur AbD. Wir haben einmal den Wunsch, dass Sie, was die Effektstärke bei nicht randomisierten Studien angeht, da vielleicht auch noch mal eine Referenz einfügen, wie wir das begründen können, dass wir in dem Fall genauso vorgehen. Das ist der eine Punkt.

Und der zweite Punkt ist: Die Fallzahlsschätzung ist für uns sehr relevant, damit man eben doch abschätzen kann: Hat diese AbD überhaupt eine Chance, uns langfristig Ergebnisse zu bringen oder auch nicht? Wir wissen ja alle, dass es nicht ganz so einfach ist mit der AbD. Deswegen wäre es uns wichtig, dass die Fallzahlsschätzung und wie man da vorgeht für die Realisierung auch dann ihren Stellenwert findet.

Die beiden Punkte hätte ich.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Vielleicht zu dem zweiten Punkt. Sie wissen ja als Teil des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass wir derzeit im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses einen Rapid Report bearbeiten, der das Thema „Fallzahlsschätzung“ ganz explizit hat, wozu es auch ein Stellungnahmeverfahren geben wird. Ob das dann so explizit im Methodenpapier verankert werden wird oder ob das dann nicht dem Rapid Report zu entnehmen ist, das hängt ja auch so ein bisschen davon ab, wie detailhaft man das im Methodenpapier machen will, oder auch davon, wann das Methodenpapier fertig ist. Aber jedenfalls widmen wir uns im Auftrag des G-BA, auch im eigenen Interesse jetzt noch mal diesem Thema der Fallzahlsschätzung. Vielen Dank.

Gibt es weitere Punkte? - Wenn das nicht der Fall ist, dann sage ich Ihnen noch mal ganz, ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie sich die Zeit genommen haben, sowohl eine Stellungnahme abzugeben als auch heute mit uns so konstruktiv zu diskutieren. Wir werden sowohl die schriftlichen Stellungnahmen als auch das Ergebnis der heutigen Erörterung mitnehmen. Ich will Herrn Knoerzer auch nicht so ganz ohne Runden Tisch gehen lassen. Vielleicht ist ja auch die Frage der Subgruppenanalysen und Verwendung der bayesschen Metaanalysen dabei eine Möglichkeit, noch mal einen solchen Runden Tisch ins Leben zu rufen. Ralf, das nimmst du ganz sicherlich mit. - Ralf nickt, Herr Knoerzer.

Ansonsten gute Heimreise, wenn Sie weit fahren müssen, gute Heimreise, auch wenn Sie nicht weit fahren müssen. Schönen Tag noch und bis bald.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 3
A.1.1 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	A 3
A.1.2 Alexion Pharma Germany GmbH.....	A 13
A.1.3 AMS Advanced Medical Services GmbH	A 18
A.1.4 APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft GmbH	A 28
A.1.5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)	A 33
A.1.6 Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)	A 41
A.1.7 Bayer Vital GmbH	A 44
A.1.8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	A 49
A.1.9 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	A 54
A.1.10 Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung, chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG).....	A 60
A.1.11 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....	A 68
A.1.12 Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	A 73
A.1.13 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM).....	A 79
A.1.14 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK).....	A 82
A.1.15 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DGK).....	A 84
A.1.16 Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V. (dggö).....	A 88
A.1.17 Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.	A 94
A.1.18 Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V. (DNVF).....	A 100
A.1.19 Ecker + Ecker GmbH	A 119
A.1.20 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU)	A 127
A.1.21 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)	A 129
A.1.22 Gemeinsame Stellungnahme der Patients & Citizens Involvement Group (PCIG) und Health Technology Assessment International (HTAi)	A 133
A.1.23 Geschäftsstelle des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten	A 144

A.1.24 Johnson & Johnson	A 148
A.1.25 Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)	A 155
A.1.26 Lilly Deutschland GmbH	A 164
A.1.27 Medizinischer Dienst Bund (KÖR)	A 168
A.1.28 MEZIS Mein Essen zahl' ich selbst e. V.	A 174
A.1.29 MSD Sharp & Dohme GmbH.....	A 177
A.1.30 Netzwerk evidenzbasierte Medizin e. V. (EbM-Netzwerk).....	A 185
A.1.31 Novartis Pharma GmbH	A 195
A.1.32 Novo Nordisk Pharma GmbH.....	A 200
A.1.33 partieval – Vermittlung partizipativer Kompetenzen, Prozessbegleitung und Evaluation im Bereich Gesundheit GmbH	A 204
A.1.34 Pfizer Pharma GmbH.....	A 215
A.1.35 Roche Pharma AG	A 223
A.1.36 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	A 230
A.1.37 saproma GmbH.....	A 235
A.1.38 SERVIER Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH	A 242
A.1.39 SmartStep Consulting GmbH	A 247
A.1.40 UCB Pharma GmbH	A 252
A.1.41 Veracyte, Inc.....	A 257
A.1.42 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	A 262

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Autorinnen und Autoren

- Gossens, Klaus
- Gothe, Henrike
- Heuck, Alexander
- Musiolik, Katharina

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Gossens, Klaus, PhD

Gothe, Henrike, Dr.

Heuck, Alexander, Dr.

Musiolik, Katharina

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3bSGB V (AbD- Konzept) (S.71)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die neue Version des Methodenpapiers beschreibt, dass das IQWiG neben der Eignungsprüfung des Studienprotokolls und des SAPs im Auftrag des G-BA—Aufgaben, die auch in Version 7 des Methodenpapiers erwähnt wurden—nun auch in die Prüfung der Zwischenanalysen eingebunden werden kann.</p> <p>Doch während Prüfung von Studienprotokoll und SAP in Kapitel 5 der G-BA Verfahrensordnung (§62) festgehalten ist: "... der G-BA entscheidet, ob er die Prüfung des statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls gemäß Absatz 1 selbst durchführt oder das IQWiG damit beauftragt." enthält §64 der aktuellen G-BA Verfahrensordnung (§64 Überprüfung der Zwischenanalysen) keine Hinweise darauf, ob oder unter welchen Umständen das IQWiG in die Prüfung der Zwischenanalysen eingebunden werden kann. Folglich fehlt bislang die Grundlage für die beschriebene Ausweitung des Aufgabenspektrums.</p> <p>Die Aufnahme der Prüfung von Studienprotokollen und SAP durch das IQWiG wäre ein guter Anlass, auch die Methodik und die Qualitätsstandards der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen vollständig im Methodenpapier abzubilden. Die neue Version V8.0 konzentriert sich jedoch weiterhin hauptsächlich auf die Konzeptentwicklung. Zur Beschreibung der Methoden und Qualitätsstandards wird stattdessen zum</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>größten Teil auf den Rapid Report A19-43 verwiesen, der ohne umfassendes Stellungnahmeverfahren erstellt wurde (1). Noch immer scheint es nicht angemessen, dass sich die Anforderungen an die Ergebnisse einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung kaum von denen der allgemeinen Nutzenbewertung unterscheiden. Die Begründung, dass in nicht randomisierten Studien die Ergebnisse wegen möglicher unbekannter Confounder erst ab einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 bei mortalitätssenkenden Interventionen) eine Aussage über den Nutzen oder Schaden einer Intervention ermöglichen, ignoriert, dass für die Datenerhebungen bereits aufwendige Confounder-Adjustierungen vorgegeben sind und die Datenerhebungen zum Teil nur auf sehr kleine Patientenzahlen zurückgreifen können. Zudem sind die geforderten Anforderungen eines dramatischen Effekts auf die Konfidenzintervallgrenzen statt auf den Punktschätzer bezogen. Damit scheint es prinzipiell fraglich, ob oder wie bedeutende Unterschiede für die Nutzenbewertung mit diesem Instrument nachgewiesen werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Methodik und die Qualitätsstandards zur Durchführung der AbD sollten vollständig in das Methodenpapier aufgenommen und einem Stellungnahmeprozess unterzogen werden.</p>
Abschnitt 8.3.2 (S. 176)	<p>Anmerkung Das IQWiG beschreibt in diesem Abschnitt, dass bei der Dossierbewertung für die Betroffenenbeteiligung aus zeitlichen Gründen lediglich ein standardisierter Fragebogen zum Einsatz kommt. Des Weiteren wird beschrieben, dass das Institut die Angaben der Betroffenen zu relevanten Endpunkten und Subgruppen in seiner Bewertung berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AbbVie begrüßt den Ansatz des IQWiG, Betroffene systematisch in die Dossierbewertung einzubeziehen. Es wäre jedoch wünschenswert, wenn das IQWiG einige Aspekte der Betroffenenbeteiligung konkretisieren könnte, um den Prozess und die Nutzung der Informationen transparent und nachvollziehbar zu gestalten. Beispielsweise könnte im Methodenpapier ergänzt werden, nach welchen Kriterien entschieden wird, welche Angaben der Betroffenen berücksichtigt werden und welche nicht. Ebenso fehlt eine Beschreibung, wie diese Informationen in die Entscheidungsprozesse des IQWiG einfließen und wie die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Berücksichtigung der Informationen dokumentiert wird. Es bleibt unklar, wie der Einfluss der Betroffeneninformationen auf die Entscheidungen des IQWiG objektiv gemessen wird.</p> <p>Das IQWiG rechtfertigt die indirekte Einbindung von Betroffenen über einen standardisierten Fragebogen mit zeitlichen Begrenzungen in der Dossierbewertung, für die dem Institut regulär drei Monate zur Verfügung stehen. Im Methodenpapier wird jedoch eine eigene Studie des IQWiG aus dem Jahre 2016 (GA15-01) zitiert, die zum Ergebnis kommt, dass sogar eine umfassende Präferenzerhebung und Auswertung der Daten zur Ermittlung der Attributsgewichte für eine Indikation innerhalb von drei Monaten möglich ist (2). Da die Möglichkeiten und die Geschwindigkeit der Kommunikation in den letzten Jahren erheblich zugenommen haben, stellt sich die Frage, ob eine direkte Einbindung von Betroffenen in die Dossierbewertung und deren Methodik zumindest doch erprobt werden könnte.</p>
Abschnitt 10.1.5 (S. 205f.)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG erweitert die Erläuterungen zur Darstellung von kombinierten Endpunkten um einen Einschub. Laut diesem sollen „idealerweise sowohl alle Ereignisse im Teilendpunkt als auch nur die qualifizierenden Ereignisse (die direkt zum kombinierten Endpunkt beitragen)“ berichtet werden. Es ist unklar, was genau unter den Begriffen <i>Ereignisse im Teilendpunkt</i> und <i>qualifizierende Ereignisse</i> zu verstehen ist und wie diese voneinander abzugrenzen sind. Auch die zitierte Quelle lässt hier Interpretationsspielraum offen, da diese sich primär auf Ereigniszeitanalysen bzw. auf sogenannte „competing risk“ bezieht und somit nicht alle Anwendungsfälle von kombinierten Endpunkten abdeckt. Es bleibt unklar, wie die Darstellung dieser Ereignisse erfolgen soll.</p> <p>Die Aufnahme von kombinierten Endpunkten mit gewichteten Teilkomponenten (z.B. Win-Ratio-Ansatz) in das Methodenpapier begrüßt AbbVie, da dies eine wichtige Weiterentwicklung zur Auswertung kombinierter Endpunkte mit Komponenten unterschiedlicher Relevanz darstellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Institut sollte die Begriffe <i>Ereignisse im Teilendpunkt</i> und <i>qualifizierende Ereignisse</i> genauer definieren, sodass eindeutig ist, welche Ereignisse von diesen Begriffen umfasst sind. Zudem sollte klarer definiert werden, unter welchen Umständen diese Angabe erforderlich ist und welcher Umfang dabei berücksichtigt werden muss.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.3.7 (S. 223)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Institut fügt für die Situation einer Metaanalyse mit 3 bis 4 Studien ein neues verändertes Vorgehen hinzu. Metaanalysen mit 3 bis 4 Studien sollen mithilfe eines bayesschen Ansatzes, zufälligen Effekten und einer informativen A-priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. (3) berechnet werden. AbbVie begrüßt prinzipiell die Weiterentwicklung der IQWiG-Methodik für Metaanalysen. Jedoch sind die Änderung und das beschriebene Vorgehen aus verschiedenen Gründen nicht nachvollziehbar.</p> <p>1. <i>Die Wahl der Methodik ist arbiträr.</i></p> <p>Die Wahl der Methodik wird strikt nach der Anzahl der Studien festgelegt, ohne weitere inhaltliche oder methodische Aspekte zu berücksichtigen. Das Institut begründet die Methodik-Wahl nicht, sondern betont nur, dass Abweichungen bei <i>klaren Gründen</i> möglich sind. Insbesondere wird der Einschub zum bayesschen Standardvorgehen für 3 bis 4 Studien nicht weiter begründet.</p> <p>Das Institut erkennt zwar an, dass Metaanalysen mit zufälligen Effekten bei sehr wenigen Studien nicht immer adäquat sind, da sie zu überkonservativen Schätzungen führen können. Es ist jedoch unklar, ob das vorgeschlagene bayessche Verfahren hier eine Verbesserung darstellt. Lilienthal et al. (3) geben teilweise Aufschluss, behandeln das Problem aber nicht vollständig. Die Autoren vergleichen den bisherigen IQWiG-Algorithmus mit dem bayesschen Algorithmus (inklusive „qualitative summary of study results“, QSSR) und beschreiben, dass beim bayesschen Ansatz in weniger Fällen ein Behandlungseffekt festgestellt werden kann (172 beim bisherigen Ansatz gegenüber 155 beim bayesschen Ansatz). Dies wirft Fragen zur Effizienz des bayesschen Ansatzes auf, die den alleinigen Einsatz infrage stellen. Ebenso fand keine Veröffentlichung der der Publikation zugrunde liegenden Daten statt, somit sind die Ergebnisse schwer nachvollziehbar.</p> <p>Insgesamt bleibt unklar, ob das vorgeschlagene bayessche Verfahren die konservative Schätzung nach Knapp-Hartung verbessert, da auch die bayessche Schätzung recht konservativ ist. Somit fehlen eine Erklärung und Evidenz, die die Aufnahme des neuen Verfahrens in das Standardvorgehen rechtfertigen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>2. <i>Die Wahl weiterer (alternativer) Ansätze wird nicht berücksichtigt.</i> Es bleibt unklar, warum nicht weitere robuste frequentistische Methoden für wenige Studien berücksichtigt werden oder warum keine umfassende Gegenüberstellung der Methoden mit ihren Vor- und Nachteilen erfolgt. Im Kontext binärer Daten sollte etwa die Anwendung von Beta-Binomial-Modellen geprüft werden, die laut IQWiG bei wenigen Studien geeignet sein können (4, 5). Eine Simulationsstudie, die die Bayes-Methodik gemäß Lilienthal et al. mit klassischen und innovativen frequentistischen Ansätzen vergleicht, könnte hierzu angemessene Evidenz liefern.</p> <p>3. <i>Die Wahl einer universellen A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter ist nicht sachgerecht</i> Die Festlegung einer universellen A-Priori-Verteilung des Heterogenitätsparameters erscheint arbiträr und sehr konservativ. Statt die mediane A-posteriori-Verteilung zu nutzen, die bei „falsch-negativ“ Raten bessere Ergebnisse als das aktuelle IQWiG-Vorgehen zeigt, verwenden die Autoren in Lilienthal et al. das obere Ende der A-posteriori-Verteilung zur Festlegung der A-priori-Verteilung (3). Dies ist kritisch zu sehen, da die Nutzenbewertung auf den Grenzen des Konfidenzintervalls basiert und somit vermehrt zu einer konservativeren Schätzung führt. Der gewählte „one-size-fits-all“-Ansatz vernachlässigt wichtige Einflussfaktoren wie Indikationsgebiet und Endpunktart (z. B. Mortalität, Lebensqualität), die starke Auswirkungen auf die Heterogenität haben können (6, 7). Auch wenn eine zu kleinteilige Unterteilung aufgrund der begrenzten Datenlage schwierig sein könnte, sollte zumindest die Endpunktart einbezogen werden. Sensitivitätsanalysen wären hierbei sinnvoll und notwendig, um den Einfluss dieser Faktoren zu untersuchen. Hierbei könnte z.B. auch der Einfluss der mehrfach einbezogenen Endpunkte, die Lilienthal et al. in ihrem Paper kritisch diskutieren, untersucht werden (3). Es erscheint konträr, verschiedenes Vorwissen und Informationen nicht mit in die Wahl der A-Priori-Verteilung einzubeziehen, wenn gerade dies ein entscheidender Vorteil des bayesschen Ansatzes ist. Ein „one-size-fits-all“ Ansatz scheint hier nicht als sachgerecht.</p> <p>4. <i>Das Methodenpapier spiegelt nicht angemessen die im Lilienthal et al. Paper vorgeschlagene Methodik wider.</i></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>In der Publikation wird für den bayesschen Ansatz eine Kombination aus metaanalytischer Zusammenfassung und dem Konzept der QSSR empfohlen (3). Im Methodenpapier ist dies jedoch nicht explizit verankert. Obwohl das Institut auf das Konzept der konkludenten Effekte verweist, das vermutlich der QSSR entspricht, fehlen Vorgaben zum Umgang mit den Ergebnissen dieses Abgleichs. Lilienthal et al. betonen, dass aufgrund hoher „falsch-negativ“ Raten die Verbindung beider Konzepte notwendig ist (3). Daher ist es nicht sachgerecht, wenn das Methodenpapier diese notwendige Verbindung nicht widerspiegelt.</p> <p><i>5. Das Standardvorgehen ist nicht vollständig.</i></p> <p>Das Standardvorgehen des Instituts ist unzureichend, da es nicht alle möglichen Fälle abdeckt und dadurch die Komplexität der Gesamtmethodik weiter erhöht. Der bayessche Ansatz bei 3 bis 4 Studien deckt lediglich die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio einige Effektmaße ab, für andere Effektmaße bleibt die Auswahl der Methodik dem Auswertenden überlassen. Ein Standardvorgehen nur für einen Teil der möglichen Fälle oder Effektmaße erscheint nicht adäquat. Es sollte entweder alle Fälle abdecken oder das Vorgehen insgesamt geöffnet und somit projekt- und kontextabhängig gestaltet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Abschnitt bedarf in seiner aktuellen Form und Formulierung weiterer Klarstellung und einer generellen Überarbeitung. Der aktuelle Vorschlag lässt noch viele Fragen offen oder ist im mindesten unklar.</p> <p>Die Änderungen sollten alle gängigen Effektschätzer einschließen und den Umgang mit den Ergebnissen des Abgleichs aus bayesscher Metaanalyse und qualitativer Zusammenfassung klären. Zusätzlich sollte im Methodenpapier die Aufnahme des bayesschen Ansatzes erläutert und für den Bezug auf 3 bis 4 Studien begründet werden. Eine breitere Evidenzbasis ist notwendig, insbesondere mit Blick auf die gewünschten Sensitivitätsanalysen oder Fälle, in denen das Standardvorgehen nicht angemessen ist. Insgesamt bedarf es bezüglich des bayesschen Ansatzes weiterer Evidenz, da ein „one-size-fits-all“-Ansatz für den Heterogenitätsparameter zu konservativ und nicht geeignet erscheint und wichtige Einflüsse wie die Endpunktart vernachlässigt. Es sind zusätzliche</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Untersuchungen und eine breitere Auswahl an möglichen Priors erforderlich, um den Ansatz zu optimieren und besser an unterschiedliche Kontexte anzupassen. Dazu bedarf es einer fachlichen Diskussion mit Stakeholdern aus Industrie und Forschung, um bestehende offene Fragen vor der Einführung zu erörtern. Als erster Ansatz sollte aus Lilienthal et al. auch die Prior, die sich der medianen Werte der A-posteriori-Verteilung bedient, als mögliche Wahl in das Methodenpapier aufgenommen werden, um die starke Konservativität der gegenwärtig vorgeschlagenen Prior zu mitigieren.</p> <p>Insgesamt wäre eine vollumfängliche Überarbeitung des Abschnitts wünschenswert. Die Öffnung des aktuellen Vorgehens ist sinnvoll, da kontinuierliche methodische Weiterentwicklung ein Grundpfeiler wissenschaftlicher Arbeit ist. Die vorgeschlagenen Änderungen können ein positiver Schritt sein, sollten jedoch durch weitere Methodenforschung ergänzt werden. Besonders im Kontext des EU-HTA sollte ein starres Standardvorgehen durch einen Methodenkatalog ersetzt werden. Dieser Katalog ermöglicht eine angemessene Betrachtung verschiedener Situationen durch die Gegenüberstellung diverser Methoden mit Vor- und Nachteilen sowie Anwendungsbeispielen. In diesem Zusammenhang könnte auch der aktuelle bayessche Ansatz nochmals überarbeitet werden. Ein allgemeiner Methodenkatalog würde viele aktuelle „Sonderfälle“ lösen und stellt den notwendigen nächsten Schritt in der methodischen Entwicklung dar.</p> <p>Um dabei verschiedene Perspektiven zu berücksichtigen, sollte die Entwicklung in Zusammenarbeit mit Stakeholdern von Forschung und Industrie erfolgen. Eine interdisziplinäre Diskussion ist besonders wichtig und sollte auch beim bayesschen Ansatz schon stattfinden. Dazu ist die Veröffentlichung einer zugrunde liegenden Datenbank sowie der Ergebnisse und Methodik durchgeführter Simulationsstudien wichtig. Dies würde eine gemeinsame Entwicklung auf aktuellen Annahmen ermöglichen. Ein regelmäßiges Update der Datenbank ist zudem entscheidend, um Entwicklungen zu berücksichtigen und den Methodenkatalog an neue Fälle anpassen zu können.</p> <p>Zusammenfassend ist eine Überarbeitung des Abschnittes zu Metaanalysen notwendig, die sich auf Konkretisierungen und Erläuterungen des vorgeschlagenen Vorgehens konzentrieren, um den neuen Ansatz besser in die bestehende Methodik einzubetten. Insgesamt sollte jedoch eine umfassende Neugestaltung stattfinden, bei der Industrie und Forschung</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	einbezogen werden. Diese Zusammenarbeit kann sicherstellen, dass unterschiedliche Perspektiven berücksichtigt werden und die Methodik aktuellen und zukünftigen Anforderungen gerecht wird.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2020]; Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V (Rapid Report: A19-43); Zugriff: 14.04.2025; <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2016]; Präferenzmessung bei Parodontopathien (Arbeitspapier: GA15-01); Zugriff: 14.04.2025; https://www.iqwig.de/download/qa15-01_arbeitspapier_praeferenzmessung-bei-parodontopathien_v1-1.pdf
3. Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C, Maiworm M, Rover C, Friede T, et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods. 2024;15(2):275-87.
4. Felsch M, Beckmann L, Bender R, Kuss O, Skipka G, Mathes T. Performance of several types of beta-binomial models in comparison to standard approaches for meta-analyses with very few studies. BMC Med Res Methodol. 2022;22(1):319.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2022]; Jahresbericht; Zugriff: 14.4.25; https://www.iqwig.de/printprodukte/iqwig_jahresbericht_2022.pdf
6. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. Int J Epidemiol. 2012;41(3):818-27.
7. Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Stat Med. 2015;34(6):984-98.

A.1.2 Alexion Pharma Germany GmbH

Autorinnen und Autoren

- Emmermann, Antje
- Salmen, Helena

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Emmermann, Antje
Salmen, Helena; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Alexion Pharma Germany GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Fehlende Anpassung des IQWiG-Methodenpapiers an die europäische Nutzenbewertung (EU-HTA)

Das IQWiG plant, das EU-HTA nicht in die neuen Allgemeinen Methoden 8.0 zu integrieren, da dieses auf europäischer Ebene verortet ist. Folglich sollen weder Arbeitsprozesse noch europäische methodische Leitlinien in die Methoden des IQWiG aufgenommen werden.

Änderungen in der deutschen Gesetzgebung zur Nutzenbewertung haben die europäischen Anforderungen übernommen und die Nutzung europäischer Daten für die Nutzenbewertung konkretisiert. Diese Anpassungen sollten ebenso in den methodischen Leitlinien des IQWiG berücksichtigt werden, um Transparenz und Nachvollziehbarkeit bei der Nutzung europäischer Daten sicherzustellen.

Das EU-HTA verfolgt das Ziel, eine Harmonisierung der HTA-Verfahren zu erreichen, um die Wettbewerbsfähigkeit innerhalb Europas zu stärken. Dies erfordert auch eine Anpassung der Bewertungsstandards des IQWiG an den europäischen Rahmen. Eine solche Harmonisierung kann die Fragmentierung innerhalb Europas verringern und die klinische Forschung sowie den Nutzennachweis in Europa langfristig erleichtern.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Abschnitt 2.1.2 (S.21)	Anmerkung: Das IQWiG hat für Rapid Reports die Möglichkeit eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens hinzugefügt. Vorgeschlagene Änderung: Die Einführung eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens bei den Rapid Reports des IQWiG stellt eine begrüßenswerte Ergänzung dar. Rapid Reports sind in der Nutzenbewertung von wachsender

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Bedeutung, da sie häufig umfassende Analysen und Bewertungen liefern. Angesichts dieser Relevanz sollte das öffentliche Stellungnahmeverfahren, einschließlich des Einbeugs von Expertenmeinungen, nicht nur in Ausnahmefällen, sondern als Standardverfahren etabliert werden.
Abschnitt 10.1.5 (S.205)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hebt im Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0 hervor, dass bei kombinierten Endpunkten die Teilkomponenten differenziert hinsichtlich ihrer Relevanz gewichtet betrachtet werden können, beispielsweise durch den Einsatz des Win-Ratio-Ansatzes. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das vorgeschlagene Verfahren ermöglicht es eine hierarische Priorisierung der Endpunkte nach ihrer klinischen Relevanz vorzunehmen. Diese Ergänzung ist zu begrüßen, da sie eine weitere Möglichkeit bei der Auswertung eines kombinierten Endpunktes darstellt. Jedoch wäre es wünschenswert diese Möglichkeit auch in die Dossiervorlage zu überführen und um die Aussagekraft zu erhöhen eine entsprechende Gewichtung der Relevanz der Teilkomponenten zu konkretisieren.
Abschnitt 10.3.7 (S.221)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat ein neues Vorgehen für Meta-Analysen bei 3 bis 4 Studien in den Entwurf für die Version 8.0 aufgenommen. Dieses Vorgehen sieht die Anwendung einer bayesschen Meta-Analyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter vor, wie von Lilienthal et al. (2023) vorgeschlagen. Es wird zudem ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse empfohlen, um konkludente Effekte zu identifizieren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Kritik richtet sich insbesondere darauf, dass die Einführung auf einem Vorschlag des IQWiGs, der erstmals im September 2023 im Rahmen der gmds Jahrestagung vorgestellt wurde (1), ohne ausreichende fachliche Diskussions erfolgte. Dies birgt die Gefahr einer methodischen Vorgeingenommenheit und beeinträchtigt die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Alexion schlägt daher vor, vor einer endgültigen Änderung des Vorgehens und Implementierung der Methode einen öffentlichen Dialog und Fachaustausch mit relevanten Experten durchzuführen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- (1) https://www.gmds.de/fileadmin/user_upload/AG_Therapeutische_Forschung/4_Lilienthal_GMDS2023-Priors.pdf [abgerufen am 11. April 2025]
- (2) Lilenthal et al *Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies* Research Synthesis Methods Volume 15, Issue 2 p. 275-287

A.1.3 AMS Advanced Medical Services GmbH

Autorinnen und Autoren

- Bogner, Kathrin
- Brade, Thomas
- Goetz, Ralf
- Hogger, Sara
- Hücherig, Stephanie
- Richter, Swantje
- Rittmeyer, Carolin
- Wüstner, Stefanie

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. Stefanie Wüstner, Head of Business and Scientific Innovation

Sara Hogger, Senior Biostatistician

Carolin Rittmeyer, Senior Biostatistician

Dr. Ralf Goetz, Senior Biostatistician

Dr. Kathrin Bogner, Senior Biostatistician

Swantje Richter, Teamlead and Senior Biostatistician

Dr. Stephanie Hücherig, Teamlead and Senior Medical Writer

Dr. Thomas Brade, Teamlead and Senior Medical Writer

Im Namen der AMS Advanced Medical Services GmbH

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: AMS Advanced Medical Services GmbH
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
-
-

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.4 Konzept für anwendungs- begleitende Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD- Konzept) (S. 74)	<u>Anmerkung:</u> Die Einbindung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in die Prüfung der Zwischenanalysen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wird ausdrücklich begrüßt. Das IQWiG als Verfasser des Konzepts sollte hierbei die Umsetzung der Anforderungen eingehend prüfen und durch entsprechende Rückmeldung an den pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung adäquate Auswertungen ermöglichen.
Abschnitt 9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken (S. 186)	<u>Anmerkung:</u> Im Methodenentwurf Version 8.0 wird ausgeführt, dass es – abhängig von der Fragestellung – gerechtfertigt sein kann, die systematische Literaturrecherche auf MEDLINE und CENTRAL Datenbanken zu beschränken und auf eine Suche in Embase zu verzichten. Konkrete Kriterien oder Fallkonstellationen, in denen dies zutrifft, werden jedoch nicht näher spezifiziert. Unsere praktische Erfahrung zeigt, dass bei Fragestellungen zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V - insbesondere bei Recherchen nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) - durch die zusätzliche Einbeziehung von Embase in der Regel keine relevanten zusätzlichen Volltextpublikationen identifiziert werden. Studien, die ausschließlich über Embase auffindbar sind, stammen häufig aus nicht-englischsprachigen europäischen Fachzeitschriften, nationalen Registerstudien oder liegen nur als Konferenzabstracts vor. Diese Evidenz ist in der Regel für die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Bewertung des patientenrelevanten Nutzens im Rahmen des § 35a SGB V nicht relevant.</p> <p>Da hochwertige, für regulatorische und gesundheitsökonomische Bewertungen relevante RCTs überwiegend in renommierten Journals erscheinen und somit regelmäßig in MEDLINE indexiert werden, kann eine Beschränkung der Recherche auf MEDLINE und CENTRAL in diesen Fällen als sachgerecht angesehen werden. Dies gilt umso mehr, als auch im Rahmen des EU-HTA Joint Clinical Assessment die verpflichtende Nutzung von Embase nicht mehr vorgesehen ist – obwohl dort die Bewertung relativer Behandlungseffekte, auch mittels indirekter Vergleiche, im Fokus steht [1].</p> <p>Die kombinierte Recherche in MEDLINE und CENTRAL erreicht laut Ewald et al. (2022) eine Rückholquote (Recall) von 88,4 % bezogen auf Studien mit pharmakologischer Intervention, die in Cochrane-Reviews eingeschlossen wurden. Damit liegt sie nur geringfügig unter dem maximal erreichbaren Recall von 94,1 %, der durch zusätzliche Einbeziehung von Embase erzielt wird [2]. Die Differenz von lediglich wenigen Prozentpunkten ist im Kontext evidenzbasierter Bewertungen als methodisch nicht relevant einzustufen – insbesondere dann, wenn ergänzend systematisch Studienregister sowie regulatorische Dokumente (z. B. des Gemeinsamen Bundesausschuss [G-BA] oder der European Medicines Agency [EMA]) berücksichtigt werden. Die zusätzliche Recherche in Embase führt somit lediglich zu einem marginalen Zugewinn an Evidenz und ist daher nicht zwingend erforderlich. Durch umfassende Suchstrategien, die sowohl MeSH-Terms als auch Freitextfelder einbeziehen, wird sichergestellt, dass relevante Studien zuverlässig identifiziert werden – auch bei einer Beschränkung auf MEDLINE und CENTRAL. Ergänzend werden Studienregister sowie Dokumente des G-BA und der EMA herangezogen, um eine möglichst vollständige Erfassung relevanter Studien zu gewährleisten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei Fragestellungen zur Nutzenbewertung, vor allem wenn sie sich ausschließlich auf RCTs beziehen, ist eine Beschränkung der Literaturrecherche auf MEDLINE und CENTRAL sachgerecht und ausreichend.</p>
Abschnitt 9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass – sofern vorhanden – validierte Studienfilter (z. B. für RCTs oder systematische Übersichtsarbeiten) sowie validierte Klassifikatoren aus dem Bereich des maschinellen</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
(S.187-188)	<p>Lernens (z. B. RCT Classifier) zur Anwendung kommen können. Bei anderen Studentypen oder Fragestellungen sei im Einzelfall zu prüfen, ob validierte Studienfilter vorliegen und ob diese zuverlässig anwendbar sind.</p> <p>Darüber hinaus können Ansätze des maschinellen Lernens (z. B. Priorisierung oder Klassifikation) zur Unterstützung der Studienselektion herangezogen werden, sofern deren ausreichende Sensitivität nachgewiesen wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung der Anforderungen an die erwähnte Prüfung und ggf. Validierung von Studienfiltern und Klassifikatoren ist wünschenswert, um die vom IQWiG zu Grunde gelegten Anforderungen, wie Kennzahlen und Validierungsmethoden, an diesen Prozess transparent und nachvollziehbar zu machen.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (S. 222 ff)	<p>Anmerkung:</p> <p>Ausgangslage</p> <p>Das IQWiG nimmt bayessche Metaanalysen in seine Methoden auf. Standardmäßig sollen diese angewendet werden, wenn drei bis vier Studien in die Metaanalyse eingehen und keine klaren Gründe dagegensprechen. Auch im Fall einer Metaanalyse mit zwei Studien, wenn ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar ist, kann eine bayessche Metaanalyse durchgeführt werden.</p> <p>Bei der Durchführung einer bayesschen Metaanalyse mit drei bis vier Studien ist eine nicht informative A-Priori-Verteilung für den Behandlungseffekt und eine informative A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter τ vorgesehen, wobei das IQWiG zur Wahl letzterer die Publikation von Lilienthal et al. [3] heranzieht.</p> <p>Durch die Aufnahme der bayesschen Metaanalysen in das Methodenpapier wird somit ein neues Konzept zur Berechnung der Metaanalysen eingeführt, dass die Integration von A-Priori-Informationen über den Heterogenitätsparameter τ erlaubt und mit anderen Annahmen und Aussagen einhergeht als die frequentistischen Metaanalysen. Das Konzept der bayesschen Metaanalysen ersetzt das Konzept der frequentistischen Modelle nicht und stellt dieses nicht in Frage, vielmehr sollte dies als Erweiterung des Methodenraums angesehen werden. Prinzipiell ist es begrüßenswert, dass alternative methodische Konzepte in Betracht gezogen werden, gerade für den Fall, dass Metaanalysen mit zufälligen Effekten bei geringer Studienanzahl keine verlässliche Aussage zur Evidenzlage zulassen. Ob diesem</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Problem durch die Verwendung von bayesschen Metaanalysen begegnet werden kann, ist jedoch weiterhin offen und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.</p> <p>Datenbasis für die Herleitung des Heterogenitätsparameters</p> <p>Zur Herleitung einer empirischen A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter τ verwenden Lilienthal et al. eine Datenbasis, in die veröffentlichte IQWiG-Berichte bis einschl. 31.12.2021 eingehen. Dabei bleibt unklar, welche Berichte bzw. Meta-Analysen tatsächlich eingeschlossen wurden.</p> <p>Da Lilienthal et al. explizit eine für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln zugeschnittene A-Priori-Verteilung herleiten möchten, ist zu hinterfragen, warum auch Metaanalysen aus anderen Kontexten, beispielsweise zu nicht-pharmakologischen Interventionen, in die Hauptanalyse eingehen. Es ist zu erwarten, dass bei Metaanalysen in der frühen Nutzenbewertung eine tendenziell geringere Heterogenität auftritt, da hier meist hochqualitative, aktuelle Zulassungsstudien, oftmals desselben Sponsors, eingehen. Im Rahmen von Sensitivitäts- bzw. Subgruppenanalysen berechnen Lilienthal et al. die Herleitung der A-Priori-Verteilung von τ ausschließlich basierend auf Metaanalysen aus frühen Nutzenbewertungen. Der aus dieser Analyse resultierende Heterogenitätsparameter τ wird dabei nicht explizit benannt, Lilienthal et al. schreiben dazu: „Im Vergleich zu anderen Berichten, wie etwa zu nicht-pharmakologischen Interventionen, enthalten Dossierbewertungen in der Regel weniger und homogener Studien (selten mehr als zwei). Daher führt die Einschränkung des Datensatzes auf Metaanalysen von Arzneimittelbewertungen zu einer prädiktiven Verteilung des Heterogenitätsparameters, die in Richtung Null verschoben ist.“ [3]. Es ist also davon auszugehen, dass die vom IQWiG bevorzugten A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ in der frühen Nutzenbewertung tendenziell zu höheren Schätzungen der tatsächlichen Heterogenität führen. Zudem existieren offenbar genauere Werte, die jedoch bisher nicht veröffentlicht wurden. Es wäre daher wünschenswert, wenn diese Daten zugänglich gemacht würden.</p> <p>Des Weiteren wurden bis 31.12.2021 lediglich knapp 65 % aller frühen Nutzenbewertungen veröffentlicht, betrachtet man den Zeitraum bis zur Veröffentlichung des Entwurfs für Version 8.0 der IQWiG-Methodik. Das hat zur Folge, dass ein großer Teil der Nutzenbewertungen nicht berücksichtigt wurden und es unklar ist, ob die getroffenen Aussagen auch übertragbar auf die aktuellen</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Nutzenbewertungen sind. Unklar bleibt zudem, ob ein (kontinuierliches) Update der Analyse geplant sowie eine mögliche Anpassung der A-Priori-Verteilung im Zeitverlauf zu erwarten ist.</p> <p>Insgesamt scheint das Vorgehen hinsichtlich der Auswahl der Datenbasis unklar, da, trotz ausdrücklichem Fokus, auch Metaanalysen außerhalb der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden (Anteil nicht berichtet) und knapp 35 % der derzeit publizierten frühen Nutzenbewertungen und damit ein potenziell nicht unerheblicher Anteil an Metaanalysen nicht eingeschlossen werden.</p> <p>Kritisch zu hinterfragen ist auch, dass die Ableitung einer A-Priori-Verteilung für τ nicht für unterschiedliche Endpunkt-kategorien bzw. Endpunkte und Therapiegebiete erfolgt. Die dadurch getroffene Annahme, eine identische Heterogenität für alle Endpunkte und Therapiegebiete zugrunde zu legen, ist nicht nachvollziehbar. Lilienthal et al. geben dazu an, dass die vorhandene Datenbasis nicht ausreicht, um Schätzungen getrennt nach Endpunkt-kategorien bzw. Endpunkten durchzuführen. Jedoch kann es problematisch sein, Erkenntnisse auf unsicheren Annahmen zu basieren, wenn die Datenbasis für plausible Annahmen nicht ausreicht. Es bleibt unklar, ab welcher Anzahl an Analysen in der Datenbasis eine robuste Schätzung getrennt nach Endpunkt-kategorie möglich wäre.</p> <p>Mögliche Unterschätzung der Heterogenität/Wahl der A-priori Verteilung</p> <p>Im letzten Schritt extrahieren Lilienthal et al. die Empfehlung für die A-Priori-Verteilung von τ. Allerdings wird dazu nicht den Median der Posteriori-Verteilung des Skalenparameters verwendet, sondern etwa das 95 %-Quantil, mit der Begründung, einer möglichen Unterschätzung der Heterogenität entgegenzuwirken. Ein systematischer Vergleich zwischen bisheriger IQWiG-Methodik und der propagierten bayesschen Methodik zeigt, dass es unter der Verwendung des Medians der Posteriori-Verteilung des Skalenparameters in den meisten Fällen eine höhere Übereinstimmung gibt [3]. Zur Beurteilung der Fehlerwahrscheinlichkeiten und Power ist allerdings dieses Vorgehen nicht geeignet, da die wahren Parameter nicht bekannt sind, hierzu sollten Simulationsstudien durchgeführt und veröffentlicht werden. In den konsekutiven Herleitungsschritten der A-Priori-Verteilung für τ wird beim Ansatz von Lilienthal et al. stets ein möglichst konservatives Vorgehen gewählt. Durch diese Herangehensweise summiert sich die konsequent in eine Richtung</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>weisende Verzerrung in jedem Schritt auf, von der Auswahl der Datenbasis bis hin zur Ableitung aus der A-Posteriori-Verteilung des Skalenparameters. Dieses Vorgehen wird dadurch begründet, dass eine Unterschätzung der Heterogenität potenziell schädlicher sei, während eine Überschätzung als eine konservative Form der Verzerrung betrachtet werden könne [3]. Allerdings können dann in vielen Fällen durch die systematische Überschätzung der Heterogenität wirksame Arzneimittel oder schwere Nebenwirkungen nicht als solche identifiziert werden. Insgesamt wird bei dieser Vorgehensweise eine höhere Verzerrung in Kauf genommen anstatt zu versuchen, die Fehlerwahrscheinlichkeit zu minimieren.</p> <p>Zur Untersuchung der systematischen Verzerrung müssen Simulationsstudien durchgeführt und veröffentlicht werden, um das Ausmaß der systematischen Verzerrung zu bestimmen und die Fehlerwahrscheinlichkeit und Power des propagierten methodischen Ansatzes zu bewerten.</p> <p>Methodenwahl allein basierend auf der Anzahl an vorliegenden Studien</p> <p>Gemäß dem Entwurf für Version 8.0 der allgemeinen Methoden unterscheidet das IQWiG die bevorzugte Methodik für Metaanalysen nach Anzahl der Studien. Dabei soll für zwei Studien, sofern keine klaren Gründe dagegensprechen, ein Modell mit festem Effekt, bei drei bis vier Studien ein bayessches Modell mit nicht informativer A-Priori-Verteilung für den Behandlungseffekt und informativer A- Priori für den Heterogenitätsparameter und bei fünf und mehr Studien ein Modell mit zufälligem Effekt nach Knapp-Hartung verwendet werden. Diese Unterteilung ist arbiträr und wird nicht begründet. Inkonsistenzen ergeben sich beispielsweise durch die Herleitung einer A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter τ aus Metaanalysen mit überwiegend zwei Studien oder der Wahl eines frequentistischen Standards bei Metaanalysen mit fünf oder mehr Studien. Zudem wird bei dieser Einteilung außer Acht gelassen, ob im konkreten Fall die Annahme fester Effekte gestützt werden kann. Durchaus sind Fälle denkbar, in denen beispielsweise die Annahme von festen Effekten auch bei drei Studien plausibel ist, insbesondere, wenn die klinische und methodologische Heterogenität als vernachlässigbar eingeschätzt werden kann.</p>

	<p>Konkludente Effekte</p> <p>Zudem ist im Entwurf für Version 8.0 der allgemeinen Methoden unklar, ob im Fall von drei oder vier Studien der Abgleich mit konkludenten Effekten in jedem Fall oder nur dann, wenn eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll ist, vorgenommen werden soll. Aus Sicht von AMS ist die Betrachtung von konkludenten Effekten nur sinnvoll, falls keine gemeinsame Effektschätzung sinnvoll ist.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Im Übrigen fehlt ein Hinweis zum Umgang mit Subgruppen, die für die frühe Nutzenbewertung obligatorisch durchgeführt werden müssen und bei denen es besondere Umstände zu beachten gibt, wie etwa niedrigere Fall- und Ereigniszahlen und die Betrachtung der Interaktion anhand eines Interaktions-p-Werts.</p> <p>Fazit</p> <p>Aufgrund der oben genannten Punkte ergeben sich Zweifel, ob die vom IQWiG propagierte Standardmethodik korrektere, sinnvolle Analysen liefert. Insbesondere bleibt offen, ob bayessche Metaanalysen wie vom IQWiG spezifiziert dazu beitragen können, das Problem der oft sehr breiten Konfidenzintervalle – und der damit verbundenen Unsicherheit in der Bewertung der Evidenz – bei Metaanalysen mit wenigen Studien zu lösen. Zur Beurteilung der Fehlerwahrscheinlichkeit und Power sollten Simulationsstudien durchgeführt und veröffentlicht werden, bevor eine weitreichende Änderung der Methodik vorgenommen werden kann. Bis hierzu verlässliche Daten vorliegen, sollte die hier eingeführte Methodik nicht standardmäßig anwendet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veröffentlichung und Aktualisierung der Datenbasis zur Herleitung des Heterogenitätsparameters τ. • Veröffentlichung weiterer Analysen zur Herleitung des Heterogenitätsparameters τ, u.a. unter ausschließlicher Berücksichtigung von frühen Nutzenbewertungen, unter ausschließlicher Berücksichtigung von Metaanalysen mit mindestens drei Studien, getrennt nach Endpunktakategorien bzw. Endpunkten und Therapiegebieten. • Untersuchung der hier propagierten Methodik anhand von Simulationsstudien zur Bewertung der systematischen Verzerrung, der Fehlerwahrscheinlichkeit und Power. • Verzicht auf die standardmäßige Anwendung der hier propagierten Methodik, bis verlässliche Daten aus Simulationsstudien vorliegen. • Klarstellung zum Abgleich mit konkludenten Effekten
--	---

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung zum Umgang mit Subgruppenanalysen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTA CG). Guidance on filling in the joint clinical assessment (JCA) dossier template – Medicinal products. V1.0. 8 October 2024. Adopted on 28 November 2024 by the HTA CG pursuant to Article 3(7), point (d), of Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment. 2024.
2. Ewald H, Klerings I, Wagner G, Heise TL, Stratil JM, Lhachimi SK, et al. Searching two or more databases decreased the risk of missing relevant studies: a metaresearch study. Journal of clinical epidemiology. 2022;149:154-64.
3. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C, Maiworm M, Röver C, Friede T, et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Research Synthesis Methods. 2023;15(2):275-87.

A.1.4 APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft GmbH

Autorinnen und Autoren

- Hipp, Wolfgang



Stellungnahme der APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft GmbH zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0

Autor

Hipp, Wolfgang, Prof. Dr.

Einleitung

Die APOLLON Hochschule ist eine führende Anbieterin von berufsbegleitenden Fernstudiengängen. Ein noch junges Forschungsgebiet im Fachbereich Gesundheitswirtschaft ist die „Integration der Patientenperspektive in Therapieentscheidungen und Therapiebewertungen auf individueller und Systemebene“. Vor diesem Hintergrund begrüßt die APOLLON Hochschule ausdrücklich die Neuaufnahme des impulsgebenden Kapitels 8 „Einbindung von Betroffenen“ in die Allgemeinen Methoden Version 8.0.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Abschnitt 8.1.5 Wege zur Gewinnung von Betroffenen (S. 157 f.)

Anmerkung

Die Gewinnung von Betroffenen für Befragungen oder andere Interaktionen erweist sich oft als limitierender Faktor für die Durchführung von Forschungsvorhaben. Daher kommt diesem Aspekt eine große praktische Bedeutung zu, was vom IQWiG durch einen eigenen Abschnitt unterstrichen wird. Die in dem Abschnitt signalisierte Entwicklung neuer Methoden zur besseren Gewinnung von Betroffenen ist von übergreifendem Interesse.

Vorgeschlagene Änderung

Sollten Publikationen des IQWiG zu diesem Thema in Arbeit sein und/oder weiterführende Hinweise dem IQWiG bereits vorliegen, wird eine entsprechende Nennung an dieser Stelle angeregt.

Abschnitte 8.2.2.1 Betroffenengespräch (S. 160 f.) und 8.2.3.1 Qualitative Forschungsergebnisse zur Erfassung von Betroffenenperspektiven (S. 168)

Anmerkung

Das Design konfirmatorischer Studien wird, soweit vorhanden, regelhaft nach Maßgabe krankheitsspezifischer Leitlinien entworfen. Solche Leitlinien vermitteln ein evidenzbasiertes Verständnis des natürlichen Krankheitsverlauf mit seinen subklinischen und klinischen Ausprägungen und geben Empfehlungen für Studienendpunkte. Nicht im Fokus steht dabei der „*unmet medical need*“, worunter Therapieziele verstanden werden können, die aus Sicht der Betroffenen erstrebenswert, mit den bisherigen Therapieoptionen aber noch nicht erreichbar sind.

Ein orientierender Vergleich der in der aktuell gültigen Leitlinie „*Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis*“ der EMA (1) empfohlenen Wirksamkeitsendpunkte für konfirmatorische Studien bei der schubförmig-remittierenden Multiple Sklerose mit den belastendsten Symptomen dieser Erkrankung (2, 3) zeigt, dass nicht *per se* davon ausgegangen werden kann, dass tatsächlich alle und nur die für die Patientinnen und Patienten wichtigsten Endpunkte in den betreffenden Studien untersucht wurden.

Die Kombination der Erkenntnisse aus leitfadengestützten Interviews (Betroffenengespräche) und indirekten Einbindungsformen ohne persönlichen Kontakt erscheint geeignet, solche „blinden



Flecken“ zu identifizieren. Die auf diese Weise erhaltenen, in der Regel laienhaft formulierten Therapieziele sollten dann von medizinischen Experten gruppiert, im Krankheitskontext verortet und gegebenenfalls bereits beschriebenen Endpunkten zugeordnet werden. Hierbei sollte großen Wert auf die Abwägung gelegt werden, ob ein Therapieziel bzw. ein Therapiezielcluster tatsächlich schon von einem etablierten Studienendpunkt abgebildet wird oder vielmehr ein neuer Endpunkt zu formulieren ist.

Zumindest dieser vollständige Endpunktkatalog sollte dann Gegenstand einer Patientenpräferenzstudie sein (vgl. Ausführungen zu Abschnitt 8.2.3.3).

Vorgeschlagene Änderung

Es wird angeregt, die im Abschnitt 8.2.2.1 erwähnten, generischen Leitfäden im Anhang der Allgemeinen Methoden Version 8.0 zu veröffentlichen und so die inhaltliche Diskussion über dieses Thema zu befördern.

Da die Befriedigung eines wie oben definierten und hergeleiteten „*unmet medical need*“ per definitionem einen therapeutischen Mehrwert darstellt, sollte in beiden Abschnitten 8.2.2.1 und 8.2.3.1 explizit auf die Nutzung der dort beschriebenen Ansätze für die Identifizierung krankheitsspezifischer bzw. krankheitsphasenspezifischer „*unmet medical needs*“ hingewiesen werden.

Auf diese Weise kann auch die Definition von Therapiezielgruppen motiviert werden, Betroffenengruppen also, deren Angehörige unabhängig von Krankheitsstadien ein ähnliches, von anderen Betroffenengruppen unterscheidbares Therapiezielprofil teilen. Dies gestattete dann einen weiteren Schritt in Richtung einer konsequenten Patientenorientierung: Therapiezielgruppen-spezifische Aussagen zum Zusatznutzen einer Intervention.

Abschnitt 8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien (S. 172)

Anmerkung

Der Abschnitt wird mit dem zutreffenden Satz eingeleitet, dass „Ergebnisse von Patientenpräferenzstudien [...] bei der Bewertung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Verfahren wertvolle Erkenntnisse liefern [können], wenn es um die Gesamtabwägung der Datenlage aus klinischen Studien zum Nutzen und Schaden einer Methode geht.“ Dies ist jedoch nur eine der beiden Hauptverwendungen von Patientenpräferenzen, die in den zitierten PREFER Recommendations (4) genannt wurden.

Großen Raum in diesem Abschnitt nimmt die Beschreibung und Negativbewertung einer Präferenzerhebung bei Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzeligem Lungenkarzinom ein. Es war der Versuch, die Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens und der Art der Anwendung nachzuweisen (5), Entscheidungskriterien also, die der G-BA bisher nicht als patientenrelevant angesehen und folglich auch nicht in seinen Beschlüssen über den Zusatznutzen von Arzneimitteln berücksichtigt hat.

Das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib vom 25.03.2014 verdeutlicht, dass es damals kein gemeinsames Verständnis über das Verhältnis von Patientenpräferenzen zur Frage der Patientenrelevanz von Endpunkten gab (6). Letzteres ist nach wie vor Gegenstand bewertungsrelevanter Diskussionen, ohne dass sich die Methodik der Bestimmung der Patientenrelevanz von Endpunkten im Rahmen von Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V seither geändert hat (7).

Dabei hat das PREFER Consortium herausgearbeitet, dass neben der im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0 erwähnten Saldierung von Nutzen- und Schadensaspekten gerade die Identifizierung und Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte durch



Patientenpräferenzstudien operationalisiert werden kann: „*the choice of patient-relevant endpoints by showing which characteristics of a medical product or disease are most important to patients (qualitative assessment), and how much they matter (quantitative assessment)*“ (4).

Hierin liegt nach Meinung des Verfassers dieser Stellungnahme das eigentliche und bisher unausgeschöpfte Potenzial von Patientenpräferenzen: das an systematisch ermittelten Patientenbedarfen ausgerichtete Design zulassungsrelevanter Studien (vgl. Ausführungen zu Abschnitten 8.2.2.1 und 8.2.3.1). So würde die in HTA-Verfahren anzulegende Gewichtung der Studienendpunkte erfolgen, bevor Ergebnisse der Zulassungsstudie(n) die Durchführung und Auswertung der Patientenpräferenzstudie verzerrend beeinflussen könnten. Im Idealfall wird schon in der Planungsphase der zulassungsrelevanten Studien deutlich, auf welche indikationsspezifischen Endpunkte Effekte gezeigt werden müssten, um in HTA-Verfahren eine große Hebelwirkung zu entfalten. Ergebnis dieses Vorgehens wäre ein transparenter und nachvollziehbar patientenrelevanter Bewertungsrahmen für Zulassungs- und HTA-Verfahren, der dem Primat einer Patientenbedarfs-gerechten Arzneimittelentwicklung gerecht wird und die Frage der Patientenrelevanz von Endpunkten gleichermaßen evidenzbasiert beantwortet wie die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln durch hochqualitative Endpunktstudien.

Das PREFER Consortium bewertete 11 Methoden zur Patientenpräferenzerhebung als potenziell geeignet für die Unterstützung von Entscheidungsfindungen in allen Phasen des Lebenszyklus von Arzneimitteln (4). Bei der Auswahl der Methode zur Patientenpräferenzerhebung vor der Durchführung konfirmatorischer Studien ist allerdings zu beachten, dass bis dahin oft nur eine begründete Annahme zur Effektstärke auf den vorgesehenen primären Endpunkt vorliegt. Diese Kernaussage eines *Target Product Profile* ermöglicht die Fallzahlbestimmung für die konfirmatorische Studie, trifft aber in aller Regel nicht exakt auf die dann tatsächlich ermittelte Effektstärke zu. Effekte auf andere Studienendpunkte sind häufig noch schwerer abzuschätzen, so dass in solchen Fällen Methoden wie der Analytic Hierarchy Process AHP) vorzuziehen sind, die keine Setzungen potenziell unrealistischer Ausprägungen von Entscheidungskriterien (Attributen) erfordern.

Die Durchführung einer derart früh angesetzten Patientenpräferenzstudie liegt nicht im Verantwortungsbereich des IQWiG. Allerdings wäre es sicherlich stimulierend, wenn das IQWiG in diesem Abschnitt mehr auf die Qualitätskriterien einer (bewertungs)relevanten Patientenpräferenzstudie einginge als die Merkmale eines Negativbeispiels zu beschreiben.

Vorgeschlagene Änderung

Die Einleitung des Abschnitts enthält zusätzlich die Aussage, dass Patientenpräferenzstudien durch die Identifizierung und Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte auch wertvolle Erkenntnisse für das Design klinischer Studien liefern können.

Die Beschreibung des Negativbeispiels wird ersetzt durch eine ausführlichere Darstellung von Qualitätskriterien für eine Patientenpräferenzstudie. Neben der Vollständigkeit der Abdeckung der patientenrelevanten Endpunkt-kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollten auch alle anderen Aspekte explizit genannt werden, die aus Sicht des IQWiG vorrangig zu berücksichtigen sind. Konkret könnte dies durch ausführliche Verweise auf Aussagen in Kapitel A3.3.2 „Framework component 2, design“ der PREFER Recommendations (4) erfolgen.

Literatur

1. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis rev. 2 [Stand: 28.04.2025]. Verfügbar unter:
<https://www.tga.gov.au/resources/resource/international-scientific-guidelines/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis>.



2. Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig W-D, Paul F. Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis-results of a systematic analysis of completed phase III trials. EPMA J 2019; 10(4):425–36. doi: 10.1007/s13167-019-00192-z.
3. Koos J. B-JS. Social Media Mining in Drug Development Decision Making: Prioritizing Multiple Sclerosis Patients' Unmet Medical Needs: January 3-7, 2022. Proceedings of the 55th Annual Hawaii International Conference on System Sciences [Stand: 28.04.2025].
4. The Prefer Consortium. Prefer Recommendations, Version 1_1: Why, when and how to assess and use patient preferences in medical product decision-making [Zenodo.]; 2022 [Stand: 28.04.2025]. Verfügbar unter: https://zenodo.org/records/6491042#.Ymp_sO1ByUk.
5. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ 2015; 16(6):657–70. doi: 10.1007/s10198-014-0622-4.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Afatinib; 2014 [Stand: 28.04.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-87/2014-03-25_Wortprotokoll_end_Afatinib.pdf.
7. Hipp W. Patientenpräferenzen in AMNOG-Nutzenbewertungen: Anspruch und Wirklichkeit. Public Health Forum 2022; 30(3):211–3. doi: 10.1515/pubhef-2022-0058.

A.1.5 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

Autorinnen und Autoren

- Gogol, Manfred
- Markewitz, Andreas
- Nothacker, Monika
- Schwier, Frauke
- Wörmann, Bernhard

Stellungnahme

Stellungnahme der AWMF zum Entwurf des IQWiG der Allgemeinen Methoden Version 8.0

Berlin, 29. April 2025 · Die AWMF wurde am 25.02.2025 zur Kommentierung des oben genannten Entwurfs gebeten. Die AWMF hat ihrerseits ihre Mitgliedsfachgesellschaften informiert und bei Bedarf um eine eigene Stellungnahme gebeten. Die bis 28.04.2025 eingegangenen Stellungnahmen von fünf Fachgesellschaften sind dieser Stellungnahme beigefügt. Wir bitten um Berücksichtigung auch der dort genannten zusätzlichen Aspekte.

Verfassende der AWMF-Stellungnahme:

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Nothacker, Monika, Dr. med, MPH
Schwier, Frauke, Fachärztin
Gogol, Manfred, Dr. med.
Wörmann, Bernhard, Prof. Dr. med.
Markewitz, Andreas, Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: AWMF
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Wir begrüßen die Fortentwicklung des Methodenpapiers im Grundsatz. Die AWMF fordert das IQWiG auf, die Kommentare mit mehr Offenheit für Änderungen als bei den letzten Methodenpapieren zu bearbeiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Was ist neu? Anmerkungen iv: Methodik zu Festlegung von Mindestvorhaltezahlen für Leistungsgruppen (LG)	<p>Die AWMF (ad hoc Kommission Versorgungsstrukturen) hat folgende Anmerkungen zu den geplanten Mindestvorhaltezahlen für LG, die wir bei der vorgesehenen Ausarbeitung der Methodik zu Mindestvorhaltezahlen für LG zu berücksichtigen bitten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die in Anlage 1 KHVVG aufgeführten 65 LG sind heterogen und umfassen ganze Gebiete oder Schwerpunkte der Medizin, Sub-Schwerpunkte oder einzelne Gruppen von OPS-Prozeduren. • Aufgrund einer mangelnden Fallzuordnung werden zzt. vom InEK-Grouper 2/3 der Fälle nur durch zusätzliche Verwendung eines Fachabteilungsschlüssels der richtigen LG zugeordnet. • Aufgrund der Heterogenität der Fachabteilungsschlüssel in den Bundesländern und das unterschiedliche Ausmaß der differenzierten Anwendung besteht hier eine hohe Fehlerwahrscheinlichkeit. • Je unspezifischer Hauptdiagnosen oder Prozeduren sind, desto eher werden Fälle einer allgemeinen Gruppe zugeordnet. • Es erscheint nicht möglich und sinnvoll, LG, die zugleich ein Gebiet oder Schwerpunkt umfassen, anhand bestimmter Triggerdiagnosen oder -prozeduren zu beschreiben. • DeStatis berichtet für 2023 von 62.567.963 Prozeduren, die sich auf 1.579 verschiedene Prozeduren (4-Steller) verteilen. Davon wurden 817 (51,74%) Prozeduren weniger als 5.000 und 1.009 (63,9%) Prozeduren weniger als 10.000 mal kodiert. • Von den 7.804 Hautdiagnosen (4-Steller) in 2023 wurden 5.395 (69,13%) seltener als 500 und 6.065 (77,72%) weniger als mal 1.000 dokumentiert. • Aufgrund der Heterogenität der Fallabteilungsschlüssel und der Heterogenität ihrer Anwendung in Deutschland kann eine präzisere Fallzuordnung durch den LG-Grouper des InEK durch Nutzung des Fachabteilungsschlüssels zwar vorgenommen werden, doch spiegelt dies nicht notwendigerweise die Zuordnung in die leistungserbringende LG wider.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung von Outcome-Variablen für die Bestimmung von Mindestvorhaltemengen ist im Gegensatz zur Mindestmengenregelung des Gemeinsamen Bundesausschuss nicht definiert. • Ein eventueller Perzentilen-Ansatz birgt in der Konsequenz die Gefahr, dass bedarfsnotwendige Krankenhäuser und Fachabteilungen mit ihren LG von der Versorgung der Bevölkerung künftig ausgeschlossen werden. • Die Ausführungen von § 40 Krankenhausfinanzierungsgesetz für onkochirurgische Leistungen sind zu berücksichtigen, insbesondere die Notwendigkeit einer Folgenanalyse für die Jahre 2027 bis 2031. • Derzeit ist nicht absehbar, welche Konsequenzen ggf. ein repetitiver Ansatz einer Perzentilengrenze für die LG-Zuteilung haben kann. Dies inkludiert auch die Schaffung von neuen Fehlanreizen. <p>Daraus ergeben sich zum jetzigen Zeitpunkt folgende Forderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankenhäuser, die entsprechend der Vereinbarung zwischen den Selbstverwaltungspartnern zu den Sicherstellungskrankenhäuser zählen und solche, die ihnen gleichzustellen sind, müssen von einer Mindestvorhaltemengenregelung ausgeschlossen werden. • Fachkrankenhäuser müssen bis zu einer eindeutigen Definition durch den Gesetzgeber von einer Mindestvorhaltemengenregelung ausgeschlossen werden. • Vor Festlegung einer Mindestvorhaltemenge für eine LG müssen die Konsequenzen für Versorgung der Bevölkerung modelliert werden. • Spezifische LG, z.B. die Transplantation, sind von einer Mindestvorhaltemengenregelung auszunehmen, da die natürliche Schwankungsbreite der Fallzahlen groß sein kann. • Querschnittsfächer sind bisher im LG-System nicht berücksichtigt und stellen besondere Anforderungen an die Festlegung von Mindestvorhaltemengen. • Die Festlegungen von Regelungen zur Definition einer Mindestvorhaltemenge für eine LG muss unter Beteiligung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und der AWMF erfolgen. Dies gilt gleichermaßen für zu berücksichtigende Zeiträume in der Fallzahlbetrachtung.
Was ist neu? Anmerkung: EU-HTA iv	Anmerkung: EU-HTA, da wäre die Abgrenzung zu dem, was das IQWIG prüft, interessant.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>Änderungsvorschlag: Ausführungen dazu seitens des IQWiG ergänzen in Bezug auf Aufgaben des IQWiG, Kooperationen auf europäischer Ebene, Abgrenzung</p>
Abschnitt 2.1.11 Evidenzbericht	<p>Anmerkung: im Flowchart Themenvorschlag durch AWMF nicht adressiert, Verfahrensablauf, S. 37+38, doppelt beschrieben. „Leitlinien“ nicht präzisiert: S3 oder S2e</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: im Vorschlag entsprechend Gesetzestext Themenvorschlag durch AWMF aufnehmen und Doppelungen bei Ausführungen zum Verfahrensablauf streichen.</p> <p>Stufenklassifikationen, die unterstützt werden (S3, S2e) ergänzen</p> <p>Anmerkung: Bitte hier nochmals unsere Anmerkung zum Flowchart zur letzten Version der IQWiG Methoden (7.0) Allerdings ist diese Kooperation [zwischen LLGruppe und iQWiG] für jeden Arbeitsschritt festzuschreiben. Wir weisen nochmals darauf hin, dass die Rücksprache mit den Leitlinienkoordinierenden vor der abschließenden Erstellung eines Evidenzberichts aus unserer Sicht regelhaft und nicht optional zu erfolgen hat und für die Evaluation des jeweiligen Prozesses ein Abschlussgespräch in die Abbildung aufgenommen werden sollte5.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: wie beschrieben</p>
3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln	<p>Die großen Baustellen bei den Arzneimitteln sind nicht angegangen. Dazu gehören</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der Bewertung von Überlebenszeit mittels der Überlebensrate statt durch den Median • Bewertung von progressionsfreier Überlebenszeit • Instrumente für Abwägung von Nutzen vs Schaden. Nach welchem Maßstab bzw. welchen Kriterien werden z.B. Nebenwirkungen von einer Verlängerung der Überlebenszeit „abgezogen“? • Validierung der Bewertungsmethodik; es ist weiterhin eine evidenzfreie Methodik für die Anwendung der im AMNOG vorgegebenen Kategorisierung. • Festlegung von Kriterien für die Einbeziehung von externen Expert*innen in Bezug auf wissenschaftliche und klinische Voraussetzungen („anerkannte Expert*innen!“) • Einbeziehung von Patient*innen bzw. Menschen mit gelebter Erfahrung – wie will das IQWiG eine Verbesserung sicherstellen? (s.a. Patient*innenbeteiligung). Wir verweisen hier auch auf die Stellungnahme der dggo.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	Vorschlag zur Änderung: die oben angeführten Aspekte einbeziehen bzw. Kriterien und Verfahren festlegen, die eine ausreichende Beteiligung sicherstellen.
3.4 Nicht-medikamentöse Interventionen hier: Nutzenbewertungen von Medizinprodukten	<p>Medizinprodukte werden gemäß Methodenpapier nur nach gesetzlichen Vorgaben (§ 137e und h SGB V) und im Auftrag des GBA geprüft.</p> <p>Auch hier fehlen Kriterien für die Einbeziehung von externen Expert*innen in Bezug auf wissenschaftliche und klinische Voraussetzungen (anerkannte Expert*innen!)</p> <p>Weiterhin wird seitens der AWMF Kommission Medizinprodukte bemängelt, dass insbesondere die Unterlagen für die Nutzenbewertung nach §137h ebenso wie der vorgegebene zeitliche Rahmen (S.29) Zweifel an der Qualität des Prüfungsergebnisses nicht völlig unberechtigt erscheinen lassen, was im Methodenpapier auf S. 74 auch eingeräumt wird.</p> <p>Änderungsvorschlag: Ausreichende Unterlagen und zeitlichen Rahmen sicherstellen durch Eingaben beim G-BA.</p>
5.1.1 Analysen zur Versorgung/Evidenzrecherchen für Leitlinien/Hintergrund	<p>Anmerkung: Im Methodenpapier wird ausgeführt: „Leitlinien sind systematisch entwickelte normative Handlungs- und Entscheidungshilfen für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern [877].“</p> <p>Kommentar:</p> <p>Leitlinien haben keinen normativen, sondern Empfehlungscharakter! Eine geeignete Definition von Leitlinien findet sich in dem 2011 veröffentlichten Report der Institutes of Medicine „Clinical Guidelines We can trust“, (Kurz: „CPGs are statements that include recommendations intended to optimize patient care.“), den wir gerne der Stellungnahme beifügen wie gewünscht als Volltext.</p> <p>Hier der Link: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24983061/</p> <p>Änderungsvorschlag: Definition korrigieren entsprechend IOM 2011.</p>
5.2 Leitliniensynopsen /Hintergrund	<p>Anmerkung: Im Methodenpapier wird ausgeführt: „Leitliniensynopsen eignen sich insbesondere für die überblicksartige Darstellung der normativen Anforderungen an die Versorgung für ausgewählte Krankheitsbilder.“</p> <p>Kommentar: Leitlinienempfehlungen sind nicht normativ</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	sondern haben Empfehlungscharakter mit unterschiedlichem Empfehlungsgrad siehe oben. Änderungsvorschlag: statt normativ – empfohlenen
Abschnitt 5.2.2 Leitliniensynopsen	<p>Anmerkung: In Version 7.0 der IQWiG Methoden war zu lesen: In Anlehnung an dieses Verfahren [zitiert wird eine Arbeit, die auf cut-offs für AGREE Bewertungen eingeht] werden in den Leitliniensynopsen Leitlinien, die in 1 oder mehreren der 3 betrachteten Domänen standardisierte Domänenwerte < 30 % erreichen, markiert. Dies gilt ebenso für Ergebnisse, die ausschließlich auf derartigen Leitlinien basieren.</p> <p>Nun formulieren Sie: Zudem wird bei evidenzbasierten Leitlinien vorausgesetzt, dass sie in der Domäne 3 (Genauigkeit der Leitlinienentwicklung) einen standardisierten Domänenwert $\geq 30\%$ erreichen.</p> <p>Heißt das, Leitlinien, die diesen Wert nicht erreichen, werden nicht berücksichtigt?</p> <p>Wie kommt der Wert 30% zustande? Unserer Einschätzung nach ist dieser Wert sehr niedrig.</p> <p>Änderungsvorschlag: Eindeutige Formulierung, ob ein AGREE Wert $< 30\%$ zum Ausschluss führt und Begründung des Wertes.</p>
Abschnitt 8.1.1/8.1.3	<p>Anmerkung: Ggf. Ergänzung des Begriffes „Personen mit gelebter Erfahrung und ggf. Angehörigen“</p>
Abschnitt 8.3.2 und 8.3.3	<p>Die Beteiligung von Patient*innen bei den genannten Verfahren sehen die Vorsitzenden der AWMF Kommissionen Arzneimittel und Medizinprodukte eher als Absichtserklärungen als eine gelebte Praxis.</p> <p>Entscheidungen weiterhin weitestgehend ohne Patient*innenvertretung (und ohne Expert*innen) getroffen; Diskussionen von Ergebnissen finden nicht statt, möglicher Dissens wird nicht dokumentiert.</p> <p>Die AWMF erwartet konkrete Maßnahmen, wie dies geändert werden soll in Zukunft.</p> <p>Hierbei reicht es keinesfalls, auf Schwierigkeiten bei der Patient*innenbeteiligung auch bei europäischen HTA-Verfahren zu verweisen.</p>
Abschnitte 8.4.2 und 8.4.3	<p>Die Beschreibung dieser Erprobungen ist unkonkret. Es fehlen messbare Ziele sowohl quantitativ – wie soll die Einbindung gesteigert werden als auch in Bezug auf die Methoden der angesprochenen Evaluation.</p> <p>Netzwerke werden beschrieben – auch das bedeutet allein noch keinen Impact.</p>

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung unter: office@awmf.org

Monika Nothacker

Frauke Schwier

Manfred Gogol

Andreas Markewitz

Bernhard Wörmann

Anlagen

Stellungnahmen von Mitgliedsfachgesellschaften (siehe ZIP-Ordner)

A.1.6 Arbeitskreis der Pankreatektomierten e. V. (AdP)

Autorinnen und Autoren

- Seebo, Matthias

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Matthias Seebo, Beisitzer im Vorstand des AdP e.V. Bonn
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: AdP e.V. Bonn
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

- im Namen folgender Institution / Organisation: AdP e.V. Bonn**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8	Die Aufnahme des Kapitels 8 zur Betroffeneneinbindung ist ein wichtiger Fortschritt und zeigt die grundsätzliche Bereitschaft zur Integration von Patientenperspektiven. Die Vielfalt der genannten Methoden ist aus unserer Sicht grundsätzlich positiv zu bewerten. Aus Sicht des AdP e.V. bleiben jedoch Fragen hinsichtlich der tatsächlichen Tiefe und des „Impacts“ der Patientenbeteiligung, insbesondere bei zeitkritischen Verfahren und komplexen/seltenen Erkrankungen. Die genannten Herausforderungen, wie die schwierige Gewinnung von Betroffenen und die Sicherstellung von Repräsentativität, müssen aktiv angegangen werden. Es wäre durchaus wünschenswert, wenn zukünftige Versionen konkretere Strategien zur Überwindung dieser Hürden und zur Stärkung einer partnerschaftlichen Zusammenarbeit aufzeigen würden. Die Weiterentwicklung und Evaluation der Einbindungsmethoden ist dabei ein sehr wichtiger Schritt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.7 Bayer Vital GmbH

Autorinnen und Autoren

- Dintsios, Ch.-Markos

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. Dr. Ch.-Markos Dintsios, Head Strategy & Operations, Market Access, Bayer Vital GmbH
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Bayer Vital GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Bayer Vital GmbH**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Im aktuellen Methodenentwurf Version 8.0 ergeben sich durch Erweiterung der methodischen Ansätze zu indirekten Vergleichen (Abschnitt 10.3.8) und zu Metaanalysen (Abschnitt 10.3.7.) Aspekte, die im Abschnitt zu den spezifischen Aspekten tiefergehender erörtert werden. Vorab ist der nun um bayesianische statistische Verfahren ansatzweise erweiterte Methodenpluralismus zu begrüßen, auch wenn sich durch die Eingrenzung der Konstellationen, in denen diese zur Anwendung kommen sollen und der Vorarbeit hierzu seitens des IQWiG weitere Fragen ergeben. Zusätzlich sind die im Abschnitt 8.2.3.3 - Patientenpräferenzstudien getätigten Aussagen teilweise zu hinterfragen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.2.3.3 - Patientenpräferenzstudien	<u>Anmerkung:</u> In Abschnitt 8.2.3.3 wird im Rahmen der Einbindung von Betroffenen auf Patientenpräferenzstudien eingegangen. Dies ist zu begrüßen, da nun neben der Einbringung von Präferenzstudien im Rahmen gesundheitsökonomischer Fragestellungen auch auf andere Felder Präferenzstudien eine entsprechende Bedeutung finden. Das Institut bezieht sich hierbei auch auf eigene Erfahrungen aus mehreren Projekten mit Patientenpräferenzstudien. Das Institut nimmt auch Bezug zur Qualität dieser Studien als Voraussetzung und geht auf ein einziges Beispiel ein, das Instituts-seitig ob seiner fehlenden Vollständigkeit hinsichtlich der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte negativ perzipiert wurde. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mittlerweile gibt es eine sehr große Anzahl an publizierten hochqualitativen Patientenpräferenzstudien und es haben sich auch public-private finanzierte Projekte mit EU Unterstützung entwickelt, an denen neben den Zulassungsbehörden für

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Arzneimittel, Industrie und HTA-Institutionen sowie Entscheidungsträger aktiv teilgenommen haben. Es handelt sich hierbei um das IMI Prefer Netzwerk, das neben solchen Studien in unterschiedlichen Indikationsgebieten auch Empfehlungen für ihre Durchführung entwickelt hat (Recommendations - PREFER). Das Institut könnte sich an diese orientieren bzw. diese übernehmen, um eine hohe Qualität solcher Studien einzufordern.</p>
Abschnitt 10.3.7. - Metaanalysen	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Methodenentwurf sieht zur Durchführung von Metaanalysen beim Vorliegen von 3 bis 4 Studien ein neues Vorgehen vor. In dieser Konstellation ist folgendes vorgesehen: „<i>Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A- Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al.</i>“ und anschließend: „<i>Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen</i>“.</p> <p>Dieses Vorgehen scheint ein Eigenkonstrukt des Instituts zu sein, das zumindest national und international nicht vorab breit diskutiert wurde. Die zitierte Literatur (Lilienthal et al. 2024) stellt es zwar vor und der bayesianische Ansatz ist auch eine Erweiterung hinsichtlich der eher frequentistisch ausgerichteten Methoden des Instituts, dennoch wäre ein simulativer Vergleich mit dem alten Vorgehen in dieser Konstellation (Fixed Effect MA bei Studien ≤ 5) zielführend gewesen, um abschätzen zu können, wie sich das neue Vorgehen auf Ergebnisebene unterscheidet. Insbesondere hinsichtlich der zugrunde gelegten Annahmen scheint das neue Verfahren Heterogenität zu überschätzen mit entsprechender Auswirkung auf die Präzision der gepoolten Effektschätzer. Dies resultiert aus dem von den Autoren der zitierten Literatur angewandten Datensatz höchstwahr-scheinlich. Dadurch, dass die Präzision in der vom IQWiG zur Anwendung kommenden Matrix zur Bestimmung der Endpunkt-bezogenen Zusatznutzenausprägung eine kardinale Rolle spielt, ist das neue Verfahren im Vergleich zur vorherigen Vorgehensweise als konservativer einzuschätzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Methode erst nach einem Vergleich mit der vorherigen Methode unter Einbeziehung nationaler und internationaler statistischer Experten und Diskussion der Auswirkungen auf die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	jeweiligen Endpunkt-bezogenen Zusatznutzenausprägungen auf Basis der IQWiG Matrix als optionale Methode im Methodenpapier aufzunehmen.
Abschnitt 10.3.8 - Indirekte Vergleiche	<p><u>Anmerkung:</u> Das Institut weist darauf hin, dass indirekte Vergleiche stärkere Annahmen als direkte Vergleiche benötigen, so dass Resultate aus indirekten Vergleichen in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit besitzen als solche aus direkten Vergleichen. Dies ist hinlänglich bekannt, aber aus der getätigten Aussage bleibt unklar, was sich als Konsequenz für indirekte Vergleiche ergibt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Klärung, ob die Streichung des Abschnitts zu indirekten Vergleichen hinsichtlich eines Abratens ihrer routinemäßigen Anwendung im Rahmen von Nutzenbewertungen und seines Ersatzes mit einer Aussage zur Ergebnissicherheit von indirekten Vergleichen, eine direkte Konsequenz auf das zukünftige Vorgehen des Instituts bei indirekten Vergleichen Auswirkungen hat.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/rsm.1685>. (dem IQWiG vorliegend, da Autorenschaft von IQWiG Mitarbeitern)

The PREFER consortium (2022). PREFER Recommendations: Why, when and how to assess and use patient preferences in medical product decision-making. Zenodo. DOI:10.5281/zenodo.6470922

A.1.8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Autorinnen und Autoren

- Brunschier, Esther
- Emser, Angela
- Henschel, Andreas
- Kleine, Eva

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Esther Brunschier

Dr. Angela Emser

Dr. Andreas Henschel

Eva Kleine

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:**
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. Abschnitt 3.4 (S.16)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In dem Entwurf der Allgemeinen Methoden für Version 8.0 wird für die Metaanalyse von 3-4 Studien eine Analyse unter Verwendung bayesscher Methoden vorgeschlagen [1]. Die Anwendung bayesscher Statistik kann für die Metaanalyse basierend auf aggregierten Daten grundsätzlich geeignet sein. Liegen individuelle Patientendaten (IPD) vor, stehen insbesondere auch andere Methoden zur Verfügung [2].</p> <p>Der für die Metaanalyse von 3-4 Studien konkret vorgeschlagene Bayes-Ansatz ist in mehreren Aspekten sehr konservativ gewählt [1], [3]. Lilienthal et al. heben vielfach hervor, dass eine „Unterschätzung“ der Heterogenität potenziell nachteiliger ist als eine „Überschätzung“ [3]. Die Rationale für diese Einschätzung wird nicht ausgeführt.</p> <p>Basierend hierauf begründen die Autoren eine Vielzahl von „konservativen“ – i.e. zur Erhöhung der Heterogenität führende – Entscheidungen in Bezug auf die Wahl der A-Priori-Verteilungen.</p> <p>Beispiele für die konservative Ableitung der A-Priori Verteilung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Datenbasis für die Ableitung der A-Priori-Verteilung für die Heterogenität Wie in Lilienthal et al. beschrieben, besteht die Datenbasis, anhand derer die Priors für die Heterogenität abgeleitet werden, zu einem Drittelpart aus nicht-pharmakologischen Studien [3]. Wie die Autoren ausführen, weisen die Berichte basierend auf nicht-pharmakologischen Interventionen, eine heterogenere

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Studienlage auf als diejenige, die klassischerweise der Nutzenbewertungen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zugrunde liegen [3]. Hierdurch ist eine systematische Erhöhung der Heterogenität zu erwarten und somit breitere Konfidenzintervalle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wahl der Parameter für die A-Priori-Verteilung <p>Zur Wahl der Parameter der A-Priori-Verteilung wird das auf eine Nachstelle gerundete 95%-Quantil zugrunde gelegt [3]. Die daraus resultierende A-Priori-Verteilung hat folglich weniger Wahrscheinlichkeitsmasse nah bei null, als das bei einer balancierteren Wahl des Parameters in Form vom tatsächlich beobachteten Median der Fall wäre. Daher spiegelt die resultierende A-Priori-Verteilung nicht die tatsächlich beobachtete Heterogenität in der zugrunde liegenden Datenbank wider, sondern eine künstlich erhöhte.</p> <p>Da durch eine Überschätzung der Heterogenität, die Präzision der Schätzung von Effektmaßen sinkt, führt dieser Ansatz dazu, dass Effekte und damit der Nutzen neuer Arzneimittel systematisch unterschätzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Hinsichtlich der perspektivischen Einführung einer bayesschen Metaanalyse für aggregierte Daten wäre ein balancierter Ansatz für die Wahl der A-Priori-Verteilung wünschenswert, insbesondere in Bezug auf die Datenbasis für die Ableitung der A-Priori-Verteilung für die Heterogenität sowie die Wahl der Parameter für die A-Priori-Verteilung.</p>
Abschnitt 10.3.7 (S. 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Wortlaut „zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen“ lässt offen, ob im Falle des Vorliegens von konkludenten Effekten in der qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse allein ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann [1].</p> <p>Der Abgleich des vorgeschlagenen Bayes Ansatzes (Tabelle 2 in Lilienthal et al., 2024) mit den derzeit geltenden Allgemeinen Methoden zeigt einen hohen Anteil von falsch-negativen Resultaten im Vergleich zum bisherigen Standardverfahren unter Verwendung von Knapp Hartung (entsprechend den Allgemeinen Methoden Version 7.0), insbesondere für standardisierte Mittelwertdifferenzen als Effektmaß [3], [4].</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Darauf begründen Lilienthal et al. die Empfehlung den Bayes-Ansatz nicht als einzige und universelle Methode zu betrachten, sondern auf eine qualitative Ergebniszusammenfassung zurückzugreifen, falls die Bayes-Analyse in unzureichender Evidenz für einen Effekt resultiert. In diesen Fällen betrachtet Lilienthal die qualitative Ergebniszusammenfassung als verlässlicher im Vergleich zum Bayes-Ansatz [3]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zur Klarstellung wäre es hilfreich, zu ergänzen, dass mit dem qualitativen Ansatz allein auch ein Zusatznutzen gezeigt werden kann.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, “Allgemeine Methoden Entwurf für Version 8.0,” 2025. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-8-0.pdf. [Accessed: Apr. 02, 2025]

[2] D. Burke, J. Ensor, and R. Riley, “Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ,” *Statist. Med.*, vol. 36, no. 5, pp. 855–875, Feb. 2017, doi: 10.1002/sim.7141. Available: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5297998/>

[3] J. Lilienthal, S. Sturtz, C. Schurmann, and al., “Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies,” *Res Synth Methods* 2024, vol. 15, no. 2, pp. 275–287, 2024, doi: 10.1002/jrsm.1685. Available: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>

[4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, “Allgemeine Methoden Version 7.0,” 2023. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Accessed: Apr. 02, 2025]

A.1.9 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autorinnen und Autoren

- Bluhmki, Tobias
- Böhm, Doris
- Ellis, Aneurin
- Hofmann-Xu, Liping
- Streicher, Sarah

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Bluhmki, Tobias; Dr.

Böhm, Doris

Ellis, Aneurin

Hofmann-Xu, Liping

Streicher, Sarah

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 10.3.7 (S.223)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Metaanalysen mit 3 bis 4 Studien findet sich im Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden als Standardvorgehen die Anwendung eines Modells mit zufälligen Effekten unter Einsatz bayesscher Methoden mit informativer A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter τ. Die Ausführungen stützen sich auf eine Arbeit von Lilienthal et al. [1].</p> <p>Die Verwendung einer informativen A-Priori-Verteilung im Rahmen einer bayessischen <i>random effects</i> Metaanalyse erlaubt zusätzlich zu den beobachteten Studiendaten die Berücksichtigung von (vermeintlichem) Vorwissen über den Heterogenitätsparameter und könnte somit gegenüber dem frequentistischen Ansatz im besten Fall eine verlässlichere Schätzung der Variabilität des Behandlungseffekts ermöglichen. Lilienthal et al. leiten auf der Basis einer Datenbank aller bis Dezember 2021 in IQWiG-Berichten dargestellten Meta-Analysen mit der von Röver et al. [2] vorgeschlagenen Methodik empirische A-Priori-Verteilungen ab und postulieren diese als Vorschlag für die A-Priori-Verteilung des Heterogenitätsparameters für zukünftige Metaanalysen des IQWiG (jeweils getrennt für verschiedene Effektmaße).</p> <p>Zur Begründung der Angemessenheit des vorgeschlagenen Ansatzes wurde angeführt, dass bei eben diesen Metanalysen, die bis Dezember 2021 in einem IQWiG-Bericht betrachtet wurden, die Anwendung der bayesschen Methode unter Verwendung der vorgeschlagenen A-Priori-Verteilungen insgesamt häufiger zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens geführt hätte als das bisherige Standardvorgehen des IQWiG.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Grundsätzlich kann BMS nachvollziehen, dass die standardmäßige Verwendung einer bestimmten informativen A-Priori-Verteilung des Heterogenitätsparameters, die unabhängig von der Erkrankung und dem Endpunkt für Metaanalysen im Rahmen von Nutzenbewertungen herangezogen werden kann, eine praktische Vereinfachung darstellt, die zudem dem Vorwurf eines ergebnisgetriebenen Vorgehens entgegenwirkt. Ob die pauschale Anwendung der vorgeschlagenen A-Priori-Verteilungen in zukünftigen Nutzenbewertungen zu glaubwürdigeren Ergebnissen führen könnte, kann BMS jedoch gegenwärtig nicht bewerten.</p> <p>Neben den von Lilienthal et al. diskutierten Limitationen bei der Herleitung der A-Priori-Verteilung des Heterogenitätsparameters – etwa der Mehrfachberücksichtigung von Metaanalysen mit mehreren Endpunkten oder mehreren Analysezeitpunkten – erscheint uns insbesondere die große Bandbreite der in der Datenbank eingeschlossenen Metaanalysen bemerkenswert, z. B. hinsichtlich ihrer Zielsetzung, des Indikationsgebiets, der Anzahl der eingeschlossenen Studien sowie der verglichenen Interventionen (Vergleiche vs. Placebo, Vergleiche unterschiedlicher Therapiestrategien, etc.). Dies ist vor allem deshalb von kritischer Bedeutung, da im Rahmen der frühen Nutzenbewertung generell von einer geringeren Heterogenität der betrachteten Studien auszugehen ist.</p> <p>Wie viele Metaanalysen aus dem Bereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Datenbank berücksichtigt wurden und in welchem Umfang sich die Heterogenität zwischen diesen Metaanalysen und den übrigen Metaanalysen aus der Datenbank unterschied, ist für BMS anhand der Angaben in der Publikation von Lilienthal et al. nicht erkennbar. Jedoch geht aus der Publikation hervor, dass eine systematische Überschätzung der Heterogenität für die Autoren eine „konservative Form der Verzerrung“ darstellt, die als wenig problematisch erachtet wird.</p> <p>Aufgrund der Komplexität der Methodik und der limitierten eigenen Erfahrungswerte mit Metaanalysen mit mehr als zwei Studien kann BMS derzeit nicht hinreichend einschätzen, wie stark sich die Verwendung der informativen A Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter auf die Ergebnisse entsprechender Metaanalysen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V auswirken könnte. Gerade bei einer geringen Studienzahl erscheint es jedoch naheliegend, dass die Verwendung einer informativen A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter das Ergebnis einer Metaanalyse stärker beeinflussen kann.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Wahl der A-Priori-Verteilung des Heterogenitätsparameters sich im Rahmen der Metaanalyse mit zufälligen Effekten insbesondere auch auf die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Gewichtung der Studien auswirkt. Der Einfluss beschränkt sich damit nicht allein auf die Breite des Kredibilitätsintervalls des gepoolten Behandlungseffekts, sondern kann darüber hinaus auch eine Verschiebung der Lage des Punktschätzers bedingen. So ist bei einer Überschätzung der Heterogenität potenziell ein zu starker Einfluss kleiner Studien zu erwarten (oder kleiner Teilpopulationen, falls Studien nicht als Ganzes herangezogen werden). Die Richtung der resultierenden Verzerrung ist hierbei anhängig von der tatsächlichen Studienlage. Einerseits ist es für BMS deshalb nicht offensichtlich, dass die bewusste Überschätzung der Heterogenität in allen Fällen ein konservatives Vorgehen darstellt. Andererseits betrachtet es BMS darüber hinaus grundsätzlich als geboten, im Rahmen der Nutzenbewertung eine möglichst unverzerrte Effektschätzung zu gewährleisten.</p> <p>Um das Abschneiden der propagierten bayesschen Metanalysen im Vergleich zu anderen Methoden besser zu verstehen, wären aus Sicht von BMS weitere Untersuchungen hilfreich, z.B. in Form von Simulationsstudien, um etwa das Ausmaß von Verzerrungen sowie die Häufigkeit von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen in verschiedenen Szenarien bewerten zu können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMS würde zur Diskussion der im Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden vorgeschlagenen Anwendung von bayesschen Metaanalysen einen offenen Austausch zwischen interessierten pharmazeutischen Unternehmen, Akademia und dem IQWiG begrüßen. Bestandteil dieses Austausches sollte auch eine Verständigung auf Bedingungen für die Durchführung von Simulationsstudien sein. • Lilienthal et al. betonen in ihrer Arbeit, dass eine zentrale Vorgabe ihres Vorgehens darin bestand, eine möglichst konservative Spezifikation herzuleiten. Aus Sicht von BMS fehlt jedoch eine generelle Diskussion der Auswirkungen, die eine solche konservative Schätzung der Variabilität zwischen den Studien auf die Gewichtung der Einzelstudien bei der Berechnung des gepoolten Schätzers im <i>random effects</i> Modell hat. Wird die Variabilität zwischen den Studien höher eingeschätzt, so hat diese einen höheren Einfluss auf die Gewichtung der Einzelstudien im Rahmen der Metaanalyse oder anders gesagt, die Gewichtung wird weniger von der Varianz innerhalb der Studie dominiert. Dadurch können kleinere Studien ein vergleichsweise größeres Gewicht erhalten, während größere Studien – mit typischerweise präziseren Schätzungen – einen vergleichsweise geringeren Einfluss auf den Gesamtschätzer erhalten. Ein Umstand, der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<i>random effects</i> Metaanalysen generell betrifft, aus unserer Sicht aber insbesondere für Situationen mit 3-4 Studien kritisch zu diskutieren ist. Da eine solche Diskussion im Methodenpapier des IQWiG fehlt, wäre eine entsprechende Ergänzung wünschenswert und erscheint auch aus wissenschaftlicher Sicht geboten.
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C, et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Meth.* 2024;15(2):275-287. doi:10.1002/jrsm.1685
2. Röver C, Sturtz S, Lilienthal J, Bender R, Friede T. Summarizing empirical information on between-study heterogeneity for Bayesian random-effects meta-analysis. *Stat Med.* 2023;42(14): 2439-2454. doi:10.1002/sim.9731

**A.1.10 Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung,
chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e. V. (BAG)**

Stellungnahme

**der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe
von Menschen mit Behinderung,
chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V.
(BAG SELBTHILFE)**

zum

**Entwurf (Stand 25.02.2025) für Version 8.0 der Allge-
meinen Methoden des IQWiG**

Als Dachverband von 119 Bundesorganisationen der Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen sowie ihrer Angehörigen und der Koordinierungsstelle für die Umsetzung der Patientenbeteiligung im deutschen Gesundheitswesen begrüßt die BAG SELBTHILFE sehr, dass der Entwurf des Methodenpapiers nun einen eigenen, übergreifenden Abschnitt zur Einbindung von Betroffenen enthält. Vielleicht hätte man dies auch bei den einleitenden Bemerkungen zur aktualisierten Version des Methodenpapiers hervorheben können.

Allerdings ist zu erkennen, dass es hinsichtlich der Frage der Einbindung von Betroffenen in die Assessments des Instituts ohne Zweifel noch methodischen Weiterentwicklungsbedarf gibt.

1. Zunächst einmal ist es zu begrüßen, dass im Methodenpapier im Einzelnen dargestellt wird, dass die Patienteneinbindung heute internationaler Standard von HTA-Agenturen und -organisationen ist.

Auf Seite 152 des Methodenpapiers wird dieser Standard zutreffend damit begründet, „dass mit der Einbeziehung von Betroffenen und/oder der Öffentlichkeit eine höhere Qualität der Ergebnisse, eine höhere Legitimation, Transparenz und Glaubwürdigkeit von Bewertungsprozessen sowie mehr Akzeptanz, Verbreitung und Umsetzung der Ergebnisse erreicht werden sollen.“

Leider versäumt es das Methodenpapier jedoch, diese allgemeine Begründung methodisch näher zu analysieren.

- a) Aspekte wie die der Legitimation, der Glaubwürdigkeit, der Akzeptanz, Verbreitung und Umsetzung der Ergebnisse reflektieren offenbar die Rezeption von HTA-Gutachten in der Gesellschaft.

Es stellt sich daher die Frage, ob diese Aspekte tatsächlich der Methodik des HTA zuzuordnen sind. Geht es hier tatsächlich um Aspekte, die die wissenschaftlichen Werkzeuge des Instituts zur Umsetzung von HTA betreffen, wie dies in der Präambel des Methodenpapiers angesprochen wird? Die öffentliche Wahrnehmung von HTA-Gutachten ist ja nicht Teil des HTA an sich.

Geht das IOWiG allerdings davon aus, dass öffentliche Akzeptanz ein relevantes Gütekriterium seiner Arbeit sein soll, dann sollte man sich mit diesem Aspekt auch fundiert (sozial-) wissenschaftlich auseinander setzen.

Man könnte bspw. wissenschaftlich hinterfragen, ob Effekte wie Akzeptanz und Glaubwürdigkeit tatsächlich empirisch feststellbar sind. Hierzu äußert sich das Methodenpapier jedoch nicht. Ob es soziologische Studien zur Sicht der Gesellschaft auf HTA-Institutionen gibt, wird ebenfalls nicht thematisiert.

- b) Vergleichsweise einfach scheint es zu sein, die Begründung der „Transparenz“ für eine Einbindung von Betroffenen zu diskutieren.

So liegt es ja auf der Hand, dass Beteiligte im Nachhinein berichten können, was während des HTA passiert ist.

Nun könnte man sagen, dass ein schriftlicher HTA-Report, wenn er lege artis angefertigt wurde, ohnehin für Transparenz sorgen wird. Warum sollte in der Einbindung von Betroffenen dann noch ein Mehrwert zu sehen sein, wo doch die Betroffenen als Laien in der Regel gar nicht alle methodischen Schritte des Vorgehens im HTA erkennen können?

Dennoch scheint ja durch die Mitwirkung am Prozess ein persönliches Erleben möglich zu werden, das Transparenz generiert.

Außerdem sollen Betroffene ja „mitwirken“, d.h. etwas zum HTA-Ergebnis beitragen. Dieser Punkt soll sogleich noch näher beleuchtet werden.

- c) Zunächst soll die als aller erstes genannte Begründung für die Einbindung Betroffener in den Blick genommen werden:

Die Einbindung ermögliche eine „bessere Qualität der Ergebnisse des Assessments“.

Leider beschäftigt sich das Methodenpapier im weiteren Verlauf nicht mit der methodischen Frage warum dies so ist, sondern lediglich mit den „Methoden der Einbindung von Betroffenen“.

Warum also verbessert die Einbindung der Betroffenen unter Umständen die Qualität der Ergebnisse des Assessments?

Um dieser Frage nach zu gehen, soll im Folgenden ganz gezielt einmal die Perspektive des Assessors¹ eingenommen werden, der ein HTA durchführen möchte. Immerhin steht ja die Frage im Raum, warum er noch jemanden anderen bei seiner Arbeit einbinden sollte, um ein qualitativ hochwertiges Ergebnis zu erzielen.

Grundsätzlich sieht sich der Assessor damit konfrontiert, eine evidenzbasierte Aussage zu einer Gesundheitstechnologie am Ende des Assessments treffen zu müssen. Das ist das Ziel des Assessments.

Wie im Methodenpapier zutreffend dargestellt wird, sind auf dem Weg zu diesem Ziel verschiedene Prozeduren einzuhalten, und vor allem ist der Evidenzkörper, idealerweise bestehend aus wissenschaftlichen Studien, zu analysieren.

Beschäftigt sich der Assessor bei der Lektüre einer Studie mit Endpunkten, therapeutischen Optionen und weiteren Sachverhalten, dann ruft diese Lektüre ganz automatisch Wissensbestände auf. (Zum Folgenden wird auf die allgemeinen Erkenntnisse der Kognitionspsychologie zur Wissensverarbeitung verwiesen.)

Im Kopf des Assessors entsteht ein „Bild“ von der Erkrankung, von der Intervention, von Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen etc.

Idealerweise hat sich der Assessor beispielsweise durch ein Medizinstudium fachlich mit all diesen Themen bereits befasst. Zur Betroffenenperspektive kann in der Regel vom Assessor trotzdem nur eine sogenannte Alltagstheorie gebildet werden.

Alltagswissen kommt durch die unterschiedlichsten Informationsquellen zu stande, wird zufällig im Alltag überprüft und führt dann zur Alltagstheorie. Man hat sich beispielsweise selbst schon einmal schummrig gefühlt, liest von

¹ Aus darstellerischen Gründen wird im Folgenden nur die typisierende Formulierung „Assessor“ verwendet. Assessorinnen sind selbstverständlich ebenfalls gemeint.

bestimmten Auswirkungen einer Hypoglykämie und kann die hieraus hervorgehende Alltagstheorie sehr gut bei der Lektüre einer Studie zu thematischen Interventionen bei Diabetes Typ 2 verwenden. Wir halten daher fest: Bei der Wissensverarbeitung im HTA bringt auch der Assessor unbewusst Wissensbestände seines Alltagserlebens ein, weil er sich eine Vorstellung von Krankheitsbildern, von Interventionen, Nebenwirkungen etc. macht.

Dies führt zu einer wichtigen Erkenntnis:

HTA ist auch ohne Einbindung Betroffener möglich - dank der Alltagstheorien oder dank des mit Fachwissen angereicherten Wissens des Assessors.

Das Gesagte führt aber zu einer weiteren wichtigen Erkenntnis: Das Alltagswissen des Assessors kann durch die Interaktion mit Betroffenen überprüft und dann entweder bestätigt, vertieft oder widerlegt werden.

Die Interaktion kann dann in der Tat „die Qualität der Ergebnisse verbessern“.

Sie schafft auch Transparenz. Die Mitwirkung des Betroffenen „bewirkt“ dann tatsächlich eine Stabilisierung des HTA, ist aber andererseits kein rein legitimatorisches „Nice-to-have“.

Über Schulungen der Assessoren, aber auch der Betroffenen, können diese Effekte des Gegenchecks von Alltagstheorien noch optimiert werden.

Nicht ganz den maßgeblichen Punkt trifft hingegen der Hinweis unter 8.1.3, dass eine gute „Passung der Betroffenen“ gute Mitwirkungsergebnisse zur Folge habe.

Hinzu kommt natürlich noch, dass der Betroffene Aussagen zu Präferenzen, zur Patientenrelevanz bestimmter Endpunkte, zu konkreten Patient Pathways, zu Unterschieden der Krankheitsbetroffenheit bestimmter Subpopulationen treffen kann, was für den Assessor allein nicht ohne weiteres möglich ist.

Dies wird zwar unter 8.1.3. durchaus erwähnt, allerdings nur verbunden mit dem Hinweis, dass die Betroffenen aus der Selbsthilfe oft ein gutes Überblickswissen hätten.

In einem HTA-Methodenpapier geht es aber nicht nur darum, die Wissensbestände bestimmter Personengruppen zu würdigen, sondern zu reflektieren, wann und inwieweit das Wissen anderer ganz konkret den HTA-Prozess optimiert.

Es wäre daher höchst wünschenswert, dass sich das Methodenpapier des IQWiG künftig etwas genauer mit der Frage beschäftigen würde, welche Entscheidungsfindungs- und Wissensverarbeitungsprozesse während eines HTA ablaufen.

Um Missverständnisse zu vermeiden: Es soll an dieser Stelle gerade nicht einem arbiträren Vorgehen im HTA das Wort geredet werden, „einfach mal auf die Patienten zu hören“.

Es geht darum, Vorgänge methodisch künftig noch besser abzusichern. Hierzu gehört die exakte Analyse, was bei der Hinzuziehung Betroffener im HTA passiert.

Arbiträr ist es hingegen, Betroffene nach Lust und Laune auf der Basis einer Vielzahl ungeprüfter Gründe zum HTA hinzuzuziehen.

2. Das recht undifferenzierte Grundverständnis vom Sinn und Zweck der Betroffeneneinbindung in HTAs führt leider auch dazu, dass auch die Begriffsbildung zur Betroffeneneinbindung im Methodenpapier unklar bleibt.

Immer wieder wird im Methodenpapier der Begriff „Patientenvertretungen“ in verschiedenen Kontexten genannt, ohne dass der Bezug klar ist.

Geht es um betroffene Einzelpersonen, um Personen, die über den Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen berichten können, um Angehörige, um Patienten mit HTA-Methodenkenntnis?

Wo reicht es aus, eine einzelne Person einzubinden und wo ist die Einbindung verschiedener Personen erforderlich? Werden die sozialwissenschaftlichen Standards zur Bildung von Fokusgruppen herangezogen oder ist deren Nutzung nicht adäquat?

All diese Fragen lassen sich erst dann vernünftig klären, wenn methodische Klarheit zu Sinn und Zweck der Betroffeneneinbindung in HTA besteht.

3. Auch die Zuordnung der Betroffeneneinbindung zu den Verfahren zur Erstellung bestimmter Produkte des Instituts ist im vorliegenden Methodenpapier nicht immer stringent: Unklar ist teilweise, welche Beteiligungsprozesse aktuell schon umgesetzt bzw. welche nur zukünftig geplant sind.

Theoretisch wäre alles Neue unter 8.4.2 „Erprobung neuer Ansätze...“ zu verorten. An vielen Stellen ist eine Klärung nötig, auch in Bezug darauf, welche Einbindungsformen wie tatsächlich bereits umgesetzt werden bzw. wurden(Bsp. Patientenwege, etc.).

In einem allgemeinen Methodenpapier müsste für jedes Produkt des Instituts im Einzelnen durchdokumentiert werden, ob und wenn ja wie die Zielkriterien der Akzeptanz, Transparenz und der Qualitätsverbesserung anhand der Betroffeneneinbindung erreicht werden sollen.

Für jedes Produkt von der Arzneimittelbewertung über die Erstellung von Gesundheitsinformationen bis hin zum sog. Themencheck müssten die Arbeitsprozesse des Instituts so dargestellt werden, dass Sinn und Zweck der Betroffeneneinbindung methodisch klar herausgestellt wird.

4. Unklar ist folglich auch, wie die Effekte der Mitwirkung in den Produkten des Instituts dokumentiert werden sollen. Denkbar wäre es, hierzu jeweils einen eigenen Kapitel-Unterabschnitt vorzusehen.

Hilfreich wäre es, konkret zu fassen, wie und mit welchem Hintergrund eine Berücksichtigung erfolgt. Bislang geschieht dies entweder gar nicht oder nur sehr unkonkret:

„Das Institut berücksichtigt bei seiner Bewertung die in diesem Fragebogen getroffenen Angaben z. B. zu relevanten Endpunkten und zu wichtigen Subgruppen.“

Fehlt es an einem klaren Verständnis vom Sinn und Zweck der Betroffeneneinbindung, dass führt dies auch dazu, dass es kein klares Verständnis von Berücksichtigung des jeweiligen Inputs geben kann:

Ergebnisse (mündlicher/ schriftlicher Befragung von Betroffenen und/ oder Patientenorganisationen) müssen bei Entscheidungen bewusst einbezogen und in die Überlegungen integriert werden. Es geht darum, relevante Aspekte ernst zu nehmen, abzuwägen und ihnen einen angemessenen Stellenwert einzuräumen sowie Alltagstheorien der Institutsmitarbeitenden zur Situation der Patienten kritisch zu hinterfragen.

Notwendig sind Ausführungen dazu, wie die genannte „Berücksichtigung“ / Auswertung methodisch stattfindet. Transparenz, im Detail spezifischen Mechanismen oder Vorgehensweisen, die klarstellen, wie/ in welcher Form getroffene Angaben berücksichtigt werden.

5. Hinsichtlich vieler Arbeitsprozesse des Instituts fehlt es noch an klaren Festlegungen zu den Rahmenbedingungen der Betroffenenbeteiligung. Auch insofern ist das Methodenpapier ergänzungsbefürftig.

Für jeden Arbeitsprozess sollten folgende Rahmenbedingungen klar definiert werden:

- o **Übermittlung von Vorinformationen:** Wie viel Wissen erhalten einzubehaltende Personen, worum es geht?
- o **Klar definierte Kriterien:** Gibt es im Vorfeld klar formulierte Kriterien dafür, wie die Antworten berücksichtigt werden? Wird den Beteiligten mitgeteilt, welche Aspekte bei den Antworten besonders relevant sind?

- **Dokumentation der Antworten:** Werden alle abgegebenen Antworten (insbesondere bei den Gesprächen) sorgfältig dokumentiert und nachvollziehbar festgehalten, um sie in den Entscheidungsprozess einzubinden?
- **Nachvollziehbarkeit der Gewichtung/ Stellenwert:** Welchen Stellenwert haben die Antworten im Entscheidungsprozess, und welche Gründe werden für die jeweilige Gewichtung herangezogen? Wird eine Balance zwischen Antworten aus verschiedenen Perspektiven hergestellt?
- **Einfluss auf die Entscheidung:** Kann klar aufgezeigt werden, welche konkreten Auswirkungen die geäußerten Antworten auf die endgültige Entscheidung haben? Falls Antworten nicht berücksichtigt werden, wird dies transparent begründet.

6. Insgesamt wäre es sehr wünschenswert, wenn der notwendige Weiterentwicklungsprozess zu den Methoden der Betroffeneneinbindung gemeinsam mit den Patientenorganisationen nach § 140 f SGB V nun konsequent angegangen werden könnte.

Dies böte die Chance, dass das IQWiG in Zukunft auch im internationalen Diskurs eine fachliche Führungsrolle bei der Betroffeneneinbindung in HTA einnehmen könnte.

Düsseldorf, den 23.04.2025

A.1.11 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Autorinnen und Autoren

- Wilken, Matthias

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Wilken, Matthias; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: BPI e. V.**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.2.3.3 – Patientenpräferenzstudien	<u>Anmerkung:</u> Es ist positiv zu bewerten, dass das IQWiG die grundsätzliche Relevanz von Patientenpräferenzstudien und deren Berücksichtigung anerkennt. Sie stärken die Einbindung von Patientinnen und Patienten im Bewertungsprozess von Arzneimitteln. Dies erhöht einen potenziellen Erkenntnisgewinn. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine
Abschnitt 10.1.1 – Kriterien für den Einschluss von Studien	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG sieht vor, dass bei Vorliegen einer "sehr großen Anzahl relevanter Studien" die Anzahl der für die Bewertung herangezogenen Studien reduziert werden soll. Es bleibt unklar, ab welcher Anzahl von Studien diese Regel angewendet werden soll und wer die Auswahlkriterien bestimmt sowie wann diese Entscheidungen getroffen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist notwendig, zu definieren, ab welcher Anzahl an Studien von einer "sehr großen Anzahl relevanter Studien" gesprochen wird und wie Entscheidungen bezüglich der Auswahlkriterien und des Zeitpunkts getroffen werden sollen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
Abschnitt 10.1.5 – Interpretation von kombinierten Endpunkten	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG möchte Resultate für zusammengefasste Einzelereignisse in kombinierten Endpunkten zusätzlich isoliert berichten. Dies kann sowohl Ereignisse in Teilendpunkten als auch qualifizierende Ereignisse umfassen. Es stellt sich bezogen auf den Begriff „qualifizierend“ die Frage nach der Anwendbarkeit in bestimmten Analyseverfahren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es solle genauer dargestellt werden, für welche Analyseverfahren diese Art der Berichterstattung anzuwenden ist.</p>
Abschnitt 10.3.7 – Metaanalysen	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG stellt dar, bei 3 bis 4 Studien das Modell mit zufälligen Effekten mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter anzuwenden. Hierbei soll der Parameter aus früheren AMNOG-Verfahren und dem 95%-Quantil der Posterior-Werte berechnet werden. Durch diese Vorgehensweise schwankt der Wert des Heterogenitätsparameters in Abhängigkeit des Studienpools stark. Die Signifikanz hängt damit immer vom derzeit vorliegenden Wert ab und kann sich daher im Verlauf der Zeit bedeutsam unterscheiden. Darüber hinaus werden in dieser Festsetzung spezifische Ausgangslagen im AMNOG nicht berücksichtigt, z.B. im Fall von Zwillingsstudien, wo von einer höheren Homogenität zwischen den Studien auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Wahl der A-Priori-Verteilungen sollte nicht fest vorgegeben werden, sondern als Orientierung dienen. Die genaue Festlegung der A-Priori-Verteilungen sollte in Abhängigkeit der spezifischen Studiensituation und Indikation erfolgen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.12 Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)

Autorinnen und Autoren

- Griebel, Claudia
- Heumann, Stephan
- Vogt-Humberg, Ilona
- Winkler, Olaf

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Olaf Winkler

Dr. Claudia Griebel

Dr. Ilona Vogt-Humberg

Stephan Heumann

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: BVMed e. V.**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
2.1 Produktspezifische Verfahrensabläufe 3.4 Nicht medikamentöse therapeutische Interventionen	<u>Anmerkung:</u> Die Produktpalette des IQWiG sollte durch ein weiteres Produkt ergänzt werden, das die Beratung von Medizinprodukteunternehmen (MD) oder med. Fachpersonal bezüglich Studienplanung / Studienberatung unterstützt. Durch die immer wieder kritisierte Studienqualität in den letzten Jahren für neue Medizinprodukte oder Methoden sollte das IQWiG sich dem Thema annehmen. Der ökonomische Einfluss von methodisch nicht anerkannten Studien ist für Unternehmen vom großen Nachteil und der Zugang für Patienten zu neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird dadurch verzögert oder blockiert. Unternehmen benötigen eine unabhängige Studienberatung des IQWiG neben den Produkten des G-BA (137e/h SGBV). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Etablierung eines neuen allgemein zugängigen Beratungsproduktes zur Studienberatung unabhängig vom §137e/h SGB V mit dem Ziel, die Studienqualität für spätere HTA-Verfahren methodisch zu verbessern in Anlehnung des Kapitels 2.2.6.
Abschnitt 2.1.2 Rapid Report Abschnitt 3.4 (S.1-21)	„Bei besonderem Bedarf kann bei Beauftragung des Rapid Reports die Durchführung eines öffentlichen Stellungnahme Verfahrens inklusive anschließender Erstellung eines finalen Rapid Reports festgelegt werden.“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Wir befürworten die Möglichkeit eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens bei der Erstellung von Rapid Reports.</p>
2.1.11 Evidenzbericht	<p>Es ist grundsätzlich zu begrüßen, dass es nun einen Austausch zwischen der Leitlinienkoordination, AMWF und IQWiG gibt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Unklar ist weiterhin, ob das IQWiG die Leitlinienkoordination oder AMWF dahingehen berät, ob die gewählte Strategie für ein evtl. später aufkommenden HTA-Prozess ausreichend ist. Zwar wird seitens der Industrie erwartet, dass die Evidenzrecherche durch die Beteiligung des IQWiG sich verbessert, dennoch stellt sich die Frage, ob die Inhalte einer Leitlinie auch später die Fragen eines HTA entsprechen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>In dem Dialog zur Feststellung von med. Fragestellungen in Evidenzberichten sollten IQWiG-relevante Anforderungen, die für ein Produkt aus dem Unterpunkt 2.1 notwendig sind, berücksichtigt werden.</p>
Abschnitt 8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien	<p>Ergebnisse von Patientenpräferenzstudien können bei der Bewertung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Verfahren wertvolle Erkenntnisse liefern, wenn es um die Gesamtabwägung der Datenlage aus klinischen Studien zum Nutzen und Schaden einer Methode geht. Solche Präferenzstudien können zum Beispiel aufzeigen, welche Nebenwirkungen einer Intervention Patientinnen und Patienten für einen erwartbaren Nutzen bereit sind in Kauf zu nehmen.</p> <p>Für die Berücksichtigung von Daten aus Patientenpräferenzstudien in Nutzenbewertungen ist die Qualität dieser Studien Voraussetzung. Dazu wurden unter Einbezug von europäischen HTA-Organisationen Empfehlungen erarbeitet [675], die als Orientierung bei der Beurteilung dieser Daten dienen können. Insbesondere können in Patientenpräferenzuntersuchungen, unter anderem durch die Vorauswahl der von den Befragten zu beurteilenden Attribute, die Ergebnisse der Studie bereits verzerrt beeinflusst sein, etwa wenn aus dem Spektrum patientenrelevanter Endpunkte nur ein Teil untersucht wurde.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Anmerkung: Wir befürworten ausdrücklich die Möglichkeit, die Patientensicht über Präferenzstudien in die Gesamtabwägung der klinischen Datenlage einfließen zu lassen. Es wird die Empfehlung der europäischen HTA-Organisationen für das Aufsetzen von Patientenpräferenzstudien als Orientierungsgrundlage genannt. Auch diesen Leitfaden begrüßen wir ausdrücklich als Orientierungsgrundlage. Dann folgt ein Negativbeispiel der verzerrenden Beeinflussung, dem wir auch voll zustimmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung eines positiven Beispiels einer IQWIG-relevanten Patientenpräferenzerhebung und deren Umsetzung in der Gesamtabwägung der Datenlage hinsichtlich Schadens und Nutzens.</p>
Abschnitt 9.9.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken (F) Studienselektion (S. 187/188)	<p>„Bei Nachweis der ausreichenden Sensitivität können für die Unterstützung der Studien-selektion Ansätze des Machine Learnings (z. B. Priorisierung, Anwendung von Classifiern) geprüft und eingesetzt werden.“</p> <p>Anmerkung: Es ist unklar, wann die Sensitivität als ausreichend betrachtet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir bitten daher um nähere Spezifizierung der „ausreichenden Sensitivität“ im Text.</p>
Abschnitt 10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien S. 200/201	<p>„Falls zu einer Fragestellung absehbar eine sehr große Zahl relevanter Studien verfügbar ist, ist es aus Aufwandsgründen sinnvoll, die Bewertung auf eine kleinere Zahl von Studien einzuschränken. In solchen Fällen werden geeignete Kriterien zur Studienauswahl festgelegt, z. B. eine Mindeststudiengröße, eine (längere) Mindeststudiendauer oder eine Mindeststudienqualität. Die Festlegung der Auswahlkriterien sollte hierbei prospektiv – zumindest aber in Unkenntnis der Studienergebnisse – erfolgen.“</p> <p>Anmerkung: Relevante Informationen können verloren gehen, wenn zusätzliche, artifizielle Einschränkungen, z. B. im Hinblick auf die Mindeststudiendauer oder die Mindeststudiengröße, mit</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>dem einzigen Ziel die Zahl der zu berücksichtigenden Studien zu minimieren eingeführt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wird eine Studienauswahl durchgeführt, werden die Kriterien im Bericht dargestellt. Es findet eine kritische Prüfung der ausgeschlossenen Studien im Hinblick auf einen möglichen Verlust relevanter Informationen statt, die im Bericht dokumentiert wird.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen A) Allgemeines S. 221-224	<p>„Gerade im Fall sehr weniger Studien sollte daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt, eine bayessche Metaanalyse oder eine qualitative Zusammenfassung (siehe Abschnitt 3.1.4) in Erwägung gezogen werden [61].“</p> <p>Anmerkung: Wir befürworten diese Anpassung.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.13 Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

Autorinnen und Autoren

- Ertl, Georg
- Sauerbruch, Tilman

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. · Postfach 2170 · 65011 Wiesbaden

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8
50670 Köln

Vorstand

Prof. Dr. med. Georg Ertl
Generalsekretär

Geschäftsstelle Wiesbaden
Irenenstraße 1 · 65189 Wiesbaden

[REDACTED]
Internet: www.dgim.de

Dependance Berlin
Oranienburger Str. 22 · 10178 Berlin
[REDACTED]

Wiesbaden, 16.04.2025

Betr. Entwurf Allgemeine Methoden Version 8.0, Ihre Mail vom 26.02.2025

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit Interesse haben wir die jüngste Version Ihres Methoden-Reports gelesen, welcher dem Vorgehen und den Zielen des IQWiGs eine sehr zu begrüßende Transparenz und Nachvollziehbarkeit gibt. Das Institut müsste inzwischen ja ausreichend Material haben, um die Systematik seiner Methoden einmal zu evaluieren (siehe auch unsere früheren Kommentare). Gibt es in diese Richtung Ergebnisse oder Bestrebungen?

Wie in den letzten Jahren erlauben wir uns einige Kommentare und Fragen:

- S. 4; HTA-Bewertung: Sind die Methoden bereits auf die von Brüssel vorgegebene EU-weite HTA-Bewertung angepasst?
- S. 13; Rapid Report: Wird bei den Rapid-Reports auf eine Ausgewogenheit hinsichtlich der Themen geachtet?
- S. 21; Externe Reviewer (Rapid Report und allgemein): Kann hier nicht doch – ggf. über die AWMF – auch bei den Wissenschaftlichen Schwerpunktgesellschaften hinsichtlich ev. Gutachter angefragt werden. Dieses Thema haben wir schon wiederholt angeschnitten.
- S. 31; Gesundheitsinformation: Die DGIM ist weiterhin gerne bereit direkt oder über ihre Schwerpunkte ihre Expertise bei der Durchsicht der gut recherchierten und meist auch gut formulierten Gesundheitsinformationen zur Verfügung zu stellen. Wir regen an, den Patienten eine Information für das Vorgehen bisher nicht aufgelöster Symptomkomplexe (hinter denen sich seltene Erkrankungen verbergen können) anhand zu geben.
- S. 36; ThemenCheck-Berichte: Das Institut hat nach unserer Information seit 2023 16 Berichte verfasst. Lässt sich hier für das Institut ein Muster herausarbeiten? Gibt es relevante Themen, die aus Sicht des Institutes angestoßen werden müssten?

- S. 37; Algorithmus: Hier sollte man ggf. neben der AWMF in entsprechenden Fällen auch direkt die wissenschaftlichen Schwerpunkte ansprechen.
- S. 39: Potenzialbewertung. Von 2023 (n=9) auf 2024 (n=4) ist die Zahl der Potenzialbewertungen rückläufig. Welche Erklärung hat das Institut hierfür? Bei der Potenzialbewertung gem. § 132e ist eine Anhörung nicht vorgesehen. Die DGIM betont noch einmal (siehe frühere Kommentare), dass sie es für gerechtfertigt und notwendig hält, hier eine Anhörung durch wissenschaftliche Fachgesellschaften mitaufzunehmen. Dies betrifft auch § 137h SGB V.
- S. 40; unabhängige Sachverständige: Sind die Kriterien hinsichtlich „gravierender Bedenken“ in Bezug auf Interessenskonflikte festgelegt? Wer fällt das Urteil?
- S. 62; kleine Populationen: Es gibt eine EU-weite Definition von seltenen Erkrankungen, die sich mit der deutschen deckt (Prävalenz 5/10.000 Einwohner).
- S. 63; Nutzenbewertungen von Arzneimitteln: Zunehmend wird ein Repurposing von Arzneimitteln diskutiert/vorgenommen. Wie stellt sich das IQWiG hier zur Frage des Zusatznutzens?
- S. 99; Einbindung der Patienten-Perspektive: Liegen hier genügende Aussagen vor, um das quantitativ und methodisch sauber zu leisten?
- S. 115; Budget-Impact-Analysen: Hier haben wir auf der Website des Instituts keine entsprechenden Dokumente gefunden. Gibt es schon erste Analysen?
- S. 118; Weitere Quellen: Sind die GKV-Routine-Daten dem IQWiG ohne weiteres zugänglich? Auswahlverfahren?
- S. 130; Tabelle 8: Welche Voraussetzungen müssen Register erfüllen (z.B. solche von wissenschaftlicher Fachgesellschaften), um als Datenquelle von IQWiG akzeptiert zu werden?
- S. 137; Gesundheitsinformationen: Welche werden gleichzeitig auf die Plattform Gesundbund.de gegeben?
- S. 152; Einbindung von Betroffenen: Dieses Anliegen ist sicher ein wichtiges, da es letztlich um die Behandlung individueller Kranker geht. Aber dem ganzen Kapitel ist nicht zu entnehmen, wie das IQWiG mit seinen strengen methodischen Ansätzen hier wirklich zu belastbaren Aussagen kommen will. Wichtig wäre, Ergebnisse auch der Ärzteschaft zurückzuspiegeln, da sie am ehesten über die Reaktion und Befindlichkeit der von ihr betreuten Patienten informiert ist. Es kann auch gut sein, dass punktuelle Aussagen wenig Wert haben.

Wir danken Ihnen für die Möglichkeit der Kommentierung und verbleiben mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Georg Ertl
Generalsekretär der DGIM



Prof. Dr. Tilman Sauerbruch
Beauftragter der DGIM

A.1.14 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK)

Autorinnen und Autoren

- Eckardt, Lars
- Thiele, Holger



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Web: dgk.org

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Siegburger Str. 237,
50679 Köln

Düsseldorf, 22. April 2025

**Unterstützungsschreiben der DGK zur Stellungnahme der gemeinsamen
Präsidiumskommission „Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTIG“ der GMDS
und IBS-DR zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0**

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. bedankt sich für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum IQWiG Papier „Allgemeine Methoden“.

Höflich möchten wir an dieser Stelle auf die Stellungnahme der gemeinsamen Präsidiumskommission „Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTIG“ der GMDS und IBS-DR verweisen, welche wir vollumfänglich unterstützen.

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit bestem Gruß

Prof. Dr. Holger Thiele
Präsident
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Prof. Dr. Lars Eckardt
Vorsitzender
*Kommission für Klinische Kardiovaskuläre
Medizin*

A.1.15 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DGK)

Autorinnen und Autoren

- Brenske, Michael

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zu den „Allgemeinen Methoden
Version 8.0“-
Siegburger Str. 237
50679 Köln
Per E-Mail an: [REDACTED]

Geschäftsbereich VI - Evidenzbasierte medizinische
Versorgung / G-BA



Datum 22.04.2025

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Entwurf „Allgemeine Methoden Version 8.0“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 25.02.2025

Sehr geehrter Herr Dr. Kaiser,
sehr geehrte Damen und Herren,

mit dem Entwurf der „Allgemeinen Methoden Version 8.0“ legen Sie erneut eine umfangreiche Darstellung Ihrer Arbeitsweisen vor. Die damit geschaffene Nachvollziehbarkeit und Transparenz bei der Erstellung Ihrer unterschiedlichen Produkte und die Möglichkeit zur Stellungnahme begrüßen wir sehr. Positiv ist zudem anzumerken, dass die Aktualisierungen regelmäßig erfolgen und auf die getätigten Anpassungen in einem eigenen Abschnitt zu Beginn hingewiesen wird.

Gern möchten wir auch diesmal die Gelegenheit nutzen, Ihnen Anregungen für eine Überarbeitung des vorgelegten Entwurfes zu übermitteln. Wie in unseren früheren Stellungnahmen auch, weisen wir auch diesmal darauf hin, dass unsere Stellungnahme als nicht abschließend zu betrachten ist und wir uns vorbehalten, ggf. weitere Aspekte in zukünftige Diskussionsprozesse einzubringen.

Im Einzelnen möchten wir an dieser Stelle auf folgende Punkte eingehen:

Zu Kapitel 3.3.4 „Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept)“

In diesem Abschnitt wird dargelegt, dass im Rahmen des AbD-Konzepts des IQWiGs auch geprüft werden soll, ob die geplante AbD prinzipiell realisierbar ist. Es wird beschrieben, welche Inhalte zu diesem Zweck im Einzelnen im AbD-Konzept erörtert werden. Wir stimmen dem IQWiG zu, dass dazu auch Angaben zum Umfang und davon abhängig auch zur Dauer der AbD Eingang in das Konzept finden müssen.



Folgt man dem allgemeinen methodischen Vorgehen des IQWiG, kann bei nicht randomisierten Studien und ihren beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Das Institut geht davon aus, dass dies zum Beispiel bei mortalitätssenkenden Interventionen erst ab einer Effektstärke von 0,2 bis 0,5 möglich sein wird (sogenannte verschobene Nullhypothese). Dieser methodische Maßstab des IQWiG führt dann folgerichtig dazu, dass dieser Aspekt auch bei der Beantwortung der Frage, ob eine AbD sinnvoll durchführbar ist, vom IQWiG miteinbezogen wird, da im Vergleich zu randomisierten Studien in die AbD höhere Patientenzahlen eingeschlossen werden müssen, damit die Power der Studie die Ableitung belastbarer Aussagen ermöglicht.

Für die DKG ergeben sich daraus jedoch zwei Fragen, die im Methodenpapier bislang nicht beantwortet werden:

- 1) Inwiefern ist die vom IQWiG bei nicht randomisierten Studien vorausgesetzte Effektstärke ein internationaler wissenschaftlicher Standard bei der Beurteilung der in solchen Studien beobachteten Effekte? Im Methodenpapier fehlen zu dieser Frage entsprechende Referenzen.
- 2) Es bleibt in den Ausführungen des IQWiGs offen, wie zur Generierung aussagekräftiger Ergebnisse für eine anschließende Nutzenbewertung, die erreichbare Rekrutierungszahl und -dauer zukünftig abgeschätzt werden sollen. Für die bislang eingeleiteten AbDs wurden auf der Basis der zu erwartenden Effekte orientierende Fallzahlschätzungen erstellt, die ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Realisierbarkeit einer AbD darstellten. AbDs, bei denen die für eine ausreichende Power der Studie notwendigen Fallzahlen im deutschen Versorgungskontext nicht innerhalb einer realistischen Rekrutierungszeit erreichbar waren, wurden nicht gefordert (siehe auch Beispiel¹ zur Einstellung des Verfahrens im Gemeinsamen Bundesausschuss). Es ist wünschenswert, dass an einer Fallzahlschätzung, die eine zweifelsfreie Standardvoraussetzung für eine Studienplanung darstellt (European Medicine Agency, EMA²), festgehalten und dies auch im Methodenpapier deutlich gemacht wird.

Zur Aktualisierung von Kapitel 7 in Bezug auf „evidenzbasierte Gesundheitsinformationen für Bürgerinnen und Bürger“ und zur „Ergänzung eines neuen Kapitels 8 zur Einbindung von Betroffenen“

Wir begrüßen die Ergänzung eines eigenständigen neuen Kapitels 8 zur Einbeziehung von Betroffenen. Darüber hinaus möchten wir anregen, dass die Methodik zur Erstellung von Gesundheitsinformationen in Leichter Sprache hier ergänzt wird.³

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss/ G-BA (2023): Anwendungsbegleitende Datenerhebung und Beschränkung der Versorgungsbefugnis: Brexucabtagen-Autoleucel – B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie – Einstellung des Beratungsverfahrens, Internet: <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/7/> (Zugriff 14.03.2025)

² European Medicine Agency/ EMA (2025): ICH E6 Good clinical practice - Scientific guideline, Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline> (Zugriff 14.03.2025)

³ Die Bundesregierung (2025): Was ist Leichte Sprache?, Internet: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/aktuelles/faq-leichte-sprache-2189214> (Zugriff 18.03.2025)

Schließlich erlauben wir uns noch den Hinweis, dass Anmerkungen aus unseren Stellungnahmen zu Vorgänger-Versionen der „Allgemeinen Methoden“ prinzipiell auch weiterhin Bestand haben, soweit sie nicht bereits berücksichtigt wurden. Sie wurden hier, um Redundanzen zu vermeiden, nicht wiederholt.

Diese Stellungnahme ist als institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren. Im Falle einer mündlichen Anhörung gehen wir davon aus, eine Vertretung der DKG zu entsenden.

Mit freundlichen Grüßen

In Vertretung



Dr. Michael Brenske
Geschäftsbereichsleiter

A.1.16 Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie e. V. (dggö)

Autorinnen und Autoren

- Köberlein-Neu, Juliane
- Schmitz, Hendrik
- Schwettmann, Lars
- Wasem, Jürgen

dggö e.V. – Universität Duisburg-Essen – 45127 Essen

GESCHÄFTSSTELLE

Universität Duisburg-Essen
Berliner Platz 6-8, WST-C.09.12
45127 Essen



www.dggoe.de

Stellungnahme der dggo zum IQWiG-Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0

25. April 2025

Federführung: Dr. Sebastian Liersch; Prof. Dr. Thomas Mayrhofer,
Prof. Dr. Axel Mühlbacher

Die Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggo) ist eine wissenschaftliche Fachgesellschaft. In ihr sind mehr als 700 Gesundheitsökonominnen und Gesundheitsökonomen organisiert. Zum IQWiG-Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0 nimmt die Fachgesellschaft aus gesundheitsökonomischer Perspektive Stellung.

Das Stellungnahmeverfahren zu allgemeinen und spezifischen Fragestellungen des Methodenpapier 8.0 des IQWiG erfolgt in einem tabellarisch organisierten Format. Hier sind die Überschriften der entsprechenden Felder angegeben sowie die entsprechenden Einträge der dggo.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Die Einbindung von Betroffenen in die Bewertung von Gesundheitstechnologien erhöht Qualität, Transparenz sowie insbesondere Akzeptanz der Ergebnisse. Internationale Organisationen geben hierfür Empfehlungen, aber einheitliche Standards fehlen noch. Die Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggo) begrüßt insbesondere die Einführung des Kapitel 8 zur Einbindung von Betroffenen. Die Herausforderungen der Betroffeneneinbindung werden transparent und ausführlich dargestellt. Positiv hervorzuheben ist, dass das IQWiG daran arbeitet, geeignete Lösungen zur Bewältigung dieser Herausforderungen zu entwickeln. Wünschenswert wäre, international anerkannte Methoden der Betroffeneneinbindung, wie etwa die quantitative Präferenzmessung, stärker zu berücksichtigen – insbesondere im Vergleich zu qualitativen Ansätzen wie der

VORSTAND

Prof. Dr. Jürgen Wasem
Vorsitzender
Essen

Prof. Dr. Juliane Köberlein-Neu
Designierte Vorsitzende
Wuppertal

Prof. Dr. Lars Schwettmann
Stellvertretender Vorsitzender
Oldenburg

Prof. Dr. Hendrik Schmitz
Generalsekretär
Paderborn



Auswertung von Leserpost, die eher eine verzerrte und wenig repräsentative Betroffenenperspektive abbilden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

1. Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen - Kapitel 7.2.2 (S. 139)

→ Stellungnahme

Der Abschnitt zur Prüfung bereits bestehender Gesundheitsinformationen von anderen Anbieterinnen und Anbieter im Internet, beispielsweise von gesetzlichen Krankenkassen, Behörden, wissenschaftlichen Instituten und kommerziellen Unternehmen, wurde gestrichen. Das führt dazu, dass sämtliche Gesundheitsinformationen neu erstellt werden müssen. Warum werden stattdessen nicht die bestehenden Kompetenzen der Herausgeber bereits verfügbarer Gesundheitsinformationen genutzt?

2. Nutzertestung von Gesundheitsinformationen - Kapitel 7.9.2 (S. 146)

→ Stellungnahme

Als Methoden der Nutzertestung wurden Fokusgruppen und Gruppendiskussionen gestrichen, sodass nun ausschließlich Einzelinterviews und dokumentierte Einzelbewertungen zugelassen sind. Um jedoch Gesundheitsinformationen zu erstellen, die von einer breiten Zielgruppe gut verstanden werden, ist ein offener Diskurs erforderlich. Angesichts der Tatsache, dass Einzelinterviews und dokumentierte Einzelbewertungen nun auf in der Regel n=5 Teilnehmer begrenzt sind und diese Zahl nicht an der theoretischen Sättigung orientiert wird, stellt sich die Frage, ob die vorgeschlagene Methodik möglicherweise zu Verzerrungen führt. Eine breitere Diskussion und die Einbeziehung einer größeren Anzahl von Teilnehmenden könnten helfen, die Vielfalt der Perspektiven besser abzubilden und so eine ausgewogenere und repräsentativere Einschätzung zu ermöglichen.

3. Patientenpräferenzstudien - Kapitel 8.2.3.3 (S. 172)

→ Stellungnahme

Klinische Daten sind für die regulatorische Entscheidungsfindung notwendig, da sie objektive Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Therapien liefern. Doch sie sind nicht hinreichend, um fundierte Entscheidungen zu treffen, die dem komplexen Wertegeschehen aller Beteiligten gerecht werden. Präferenzdaten – also Informationen darüber, wie verschiedene Betroffene (nicht nur Patient:innen, sondern auch z.B. Ärzt:innen oder Kostenträger) unterschiedliche Kriterien gewichten – sind ebenso erforderlich. Nur so lassen sich mehrdimensionale Informationen auf einer einheitlichen Entscheidungsskala bewerten.

Die Einbindung von Präferenzstudien als Methode zur Berücksichtigung der Betroffenenperspektive ist daher ausdrücklich zu begrüßen. Umso mehr stellt sich die Frage, warum ihre Anwendung im Kapitel „Bewertung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Verfahren“ bislang nicht in dem Maße thematisiert wird wie in anderen Abschnitten, etwa zu Therapie, Diagnostik oder Screening. Das betreffende Kapitel bleibt derzeit oberflächlich und wenig konkret. Wünschenswert wäre eine deutlichere Auseinandersetzung mit Nutzen, methodischem Vorgehen und Herausforderungen von Präferenzstudien.

Gesundheitspolitische Entscheidungen, die traditionell auf medizinisch-klinischer Evidenz beruhen, genügen allein jedoch nicht, um gerechtfertigte, akzeptierte und nachhaltige Entscheidungen zu treffen. Denn reale Entscheidungen beinhalten immer Abwägungen zwischen unterschiedlichen Zielen und Kriterien: Überlebenszeit, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Therapiekosten, Verfügbarkeit, gesellschaftlicher Nutzen u. v. m.

Ohne strukturierte Präferenzinformationen bleibt die Entscheidung unvollständig, unausgewogen oder intransparent. Entscheider – seien es Zulassungsbehörden, Krankenkassen oder Ethikgremien – agieren in einem mehrdimensionalen Raum. Unterschiedliche Entscheidungskriterien müssen in ein kohärentes, vergleichbares Maß überführt werden. Erst durch die Ergänzung valider, reliabler und objektiver Präferenzinformationen entsteht ein vollständiges Bild. Entscheidungen im Gesundheitswesen sind immer auch Wertentscheidungen. Um diese gerecht, transparent und nachvollziehbar zu treffen, braucht es methodisch fundierte Verfahren, die individuelle und gesellschaftliche Präferenzen sichtbar machen – nicht als Ersatz für Evidenz, sondern als notwendige Ergänzung.

Zentrale Argumente für die Nutzung von Präferenzstudien:

1. Ohne Gewichtung keine Vergleichbarkeit: Wer verschiedene Kriterien (z. B. Wirksamkeit vs. Lebensqualität) bewerten will, muss wissen, wie stark sie im Verhältnis zueinander gewichtet werden.
2. Präferenzdaten machen Entscheidungen transparent: Sie zeigen, welche Kompromisse akzeptabel sind – und für wen.
3. Methoden müssen valide, reliabel und objektiv sein:
 - *Valid*, um tatsächlich das zu messen, was gemessen werden soll (z. B. Prioritäten der Patient:innen).
 - *Reliable*, um unter ähnlichen Bedingungen zu stabilen Ergebnissen zu kommen.
 - *Objektiv*, um Ergebnisse unabhängig vom Untersucher nachvollziehbar zu machen.

Geeignete Methoden der Präferenzmessung, wie u. a. Discrete-Choice-Experimente (DCE), Conjoint-Analysen oder analytische Hierarchiemodelle (AHP), sollten zur Definition von methodischen Standards aufgezeigt werden. Hier sollten neben dem genannten, weitere bereits bestehende Qualitätsinstrumente Berücksichtigung finden.

Bestehende Herausforderungen von Präferenzstudien sollten aufgezeigt werden:

- Methodische Standards fehlen oft: Unterschiedliche Studien nutzen verschiedene Methoden, was die Vergleichbarkeit erschwert.
- Subjektivität der Präferenzen: Präferenzdaten spiegeln subjektive Bewertungen wider – das macht sie nicht weniger wichtig, aber verlangt nach methodischer Strenge.
- Regulatorische Unsicherheit: Noch fehlen einheitliche Vorgaben, wie Präferenzdaten formell berücksichtigt werden sollen.

Klinische Daten sind eine notwendige Grundlage medizinischer Entscheidungen – aber sie reichen nicht aus. Erst durch die Ergänzung valider, reliabler und objektiver
Seite 3 von 5

Präferenzinformationen entsteht ein vollständiges Bild. Entscheidungen im Gesundheitswesen sind immer auch Wertentscheidungen. Um diese gerecht, transparent und nachvollziehbar zu treffen, braucht es methodisch fundierte Verfahren, die individuelle und gesellschaftliche Präferenzen sichtbar machen – nicht als Ersatz für Evidenz, sondern als notwendige Ergänzung.

Johnson R, Lancsar E, Marshall D et al. (2013) Constructing Experimental Designs for Discrete-Choice Experiments: Report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. Value in Health. 16 (3-13). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ival.2012.08.2223>

Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, et al. Conjoint analysis applications in health—a checklist: a Report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. Value Health. 2011;14(4):403-413.

4. Evaluation von Methoden und ihrer Anwendung - Kapitel 8.4.1 (S. 182)

→ Stellungnahme

Die Mitarbeitenden des Instituts werden befragt, um zu evaluieren, wie die bereitgestellten qualitativen Forschungsergebnisse, Patientenpfade und Erfahrungsberichte die Unterstützung bei der Produkterstellung beeinflussen und wie diese Prozesse optimiert werden können. Nicht deutlich wird allerdings, in welcher Form und in welchem Rhythmus diese Befragungen erfolgen. Was ist hier das konkrete Ziel dieser Erhebungen? Gilt es hier den Nutzen qualitativer Forschungsmethoden für die Produkterstellung zu hinterfragen?

5. Rangordnung verschiedener Studienarten / Evidenzgrade - Kapitel 10.1.3 (S. 202)

→ Stellungnahme

Zu berücksichtigen ist, dass entscheidungsanalytische Modellierungen insbesondere bei Fragestellungen eingesetzt werden, bei denen keine Primärstudien durchgeführt werden können, wie etwa bei langfristigen Kosten-Effektivitäts-Analysen. Solche Modellierungen finden beispielsweise auch bei der Bewertung von Impfungen und Präventionsmaßnahmen Anwendung. Die Formulierung „höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit“ erscheint dabei unglücklich gewählt, da auch innerhalb von Modellierungen erhebliche Qualitätsunterschiede bestehen und mit dieser Formulierung eine Obergrenze definiert wird. Zudem gibt es internationale Empfehlungen zur methodischen Umsetzung, die hier differenzierter berücksichtigt werden sollten und Qualitätsstandards definieren. Siehe z.B.:

Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick, Elisabeth A L, Karon J, Sculpher MJ, Paltiel AD (2012). Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. Medical Decision Making 32 (5): 722–732.

Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM (2012). Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. Medical Decision Making 32 (5): 667–677.

Eddy DM, Hollingsworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB (2012). Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Medical Decision Making 32 (5): 733–743.

Der Vorstand der dggo

Prof. Dr. Jürgen Wasem, Prof. Dr. Juliane Köberlein-Neu, Prof. Dr. Lars Schwettmann, Prof. Dr. Hendrik Schmitz

A.1.17 Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

Autorinnen und Autoren

- Breitkopf, Simone
- Leverkus, Friedhelm

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Leverkus, Friedhelm; Sprecher des Fachbereichs Health Technology Assessment
Breitkopf, Simone Dr. med.; Sprecherin des Fachbereichs Health Technology Assessment
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0 enthält an mehreren Stellen Änderungen, die unter methodischen Aspekten für die pharmazeutische Medizin von Bedeutung sind.

Die für uns relevanten Änderungen beziehen sich auf das Kapitel 10, Abschnitt 10.3.7, zur Ergänzung des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe Bayesscher Methoden.

Darüber hinaus empfehlen wir dringend eine Anpassung der Allgemeinen Methoden an die Prozesse und Methoden des EU-HTA sowie eine Würdigung, die über die knappe Anmerkung in der Einführung unter „Was ist neu?“ hinausgeht.

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass es in der AWMF mehrere methodische Fachgesellschaften, wie auch die DGPharMed e.V., gibt, die sich unter anderem mit den Methoden der Nutzenbewertung beschäftigen und die regelhaft in die methodischen Diskussionen einbezogen werden sollten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
iii Anmerkung zu EU-HTA	<u>Anmerkung:</u> Seit dem 08.03.2025 ist die Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in Kraft. Sie setzt vor allem die Vorgaben der Verordnung (EU 2021/2282) zum Europäischen HTA auf nationaler Ebene um, insbesondere die Verwendung der auf Europäischer Ebene eingereichten Daten und der Europäischen Berichte für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Die geänderten gesetzlichen Rahmenbedingungen haben damit auch einen Einfluss auf die Arbeit des IQWiG und sollten daher in die Allgemeinen Methoden des IQWiG aufgenommen werden. Hier steht die Nutzung der auf Europäischer Ebene eingereichten Daten sowie der Ergebnisse der gemeinsamen klinischen Bewertungsberichte im Vordergrund. Auch wenn das Thema EU-HTA an die Umsetzung der zugehörigen EU-Roadmap gebunden ist und Konkretisierungen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>ggf. erst im nächsten Methodenpapier folgen können, sollte dies bereits jetzt erwähnt werden</p> <p>https://health.ec.europa.eu/document/download/397b2a2e-1793-48fd-b9f5-7b8f0b05c7dd_en</p> <p>Der aktuelle Kommentar in den Anmerkungen sollte daher zielführender formuliert werden:</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel: Die Methodik der 2025 neu startenden Nutzenbewertungen im Rahmen von EU-HTA findet keinen Eingang in dieses Dokument, da sie auf Europäischer Ebene verortet wird. Die Nutzung und Einbindung der Ergebnisse der Nutzenbewertungen/JCA im Rahmen von EU-HTA in die nationale Bewertung wird nach Veröffentlichung und Umsetzung der entsprechenden europäischen Leitlinien in die Methoden des IQWIG aufgenommen.</i></p>
Kapitel 10 Abschnitt 10.3.7. Metaanalysen, Bayessche Metaanalyse	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWIG schlägt bei einer geringen Anzahl von Studien Alternativen zu der REM nach Knapp- Hartung vor. Insbesondere wird bei 2 Studien ein FEM vorgeschlagen, bei 3-4 Studien ein mithilfe einer Bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitäts-parameter τ gemäß Lilienthal et al. vor.</p> <p>Diese Vorgehensweise ist generell zu begrüßen; insbesondere, dass bei 2 Studien, ein FEM als Standard gesehen wird.</p> <p>Bei der Ableitung der A-priori Verteilung für tau, verwenden die Autoren alle Metanalysen mit pharmakologischen und nicht pharmakologischen Endpunkten, die beim IQWIG eingereicht wurden.</p> <p>Nicht Pharmakologische Studien weisen eine höhere Heterogenität auf als Pharmakologische Studien.</p> <p>Es bleibt fraglich, ob dieser Datensatz repräsentativ für die Studien der Nutzenbewertung ist.</p> <p>Zudem gingen alle Endpunkte in der Analyse ein. Gerade bei dem für die Nutzenbewertung wichtigen Parameter Mortalität zeigt in der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Arbeit von Turner(2), der 14866 Metanalysen der Cochrane Database untersucht, eine geringere Heterogenität der Studien als andere Endpunkte.</p> <p>Der Heterogenitätsparameter ist in der Mehrzahl der betrachteten Fälle gleich Null. Der Heterogenitätsparameter tau wird sehr konservativ angesetzt: „<i>The halfnormalprior offers the advantage of being a simple model with only one scale parameter. Its short upper tail prevents too extreme heterogeneity values while not placing too much probability mass on near-zero values compared to the other distributions. This avoids an increased risk of undercoverage due to an increased risk of underestimation of the between-study variability</i>“ [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der Arbeit von Lilienthal et all (1) wird eine valide Ableitung der A-priori Verteilung von tau gegeben. Es bleiben aber noch wichtige Fragen offen, wie nach Repräsentativität für die Nutzenbewertung und Auswirkung des konservativen Ansatzes die weitere wissenschaftliche Forschung benötigen.</p> <p>Empfehlung: Wir freuen uns, dass das Thema vom IQWiG aufgegriffen wird. Für eine weitere Diskussion empfehlen wir dringend den zeitnahen Austausch mit den methodischen Fachgesellschaften sowie mit allen weiteren relevanten Stakeholdern.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/rsm.1685>.

[2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Stat Med. 2015; 34(6): 984-998. doi:10.1002/sim.6381

A.1.18 Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V. (DNVF)

Autorinnen und Autoren

- Brütt, Anna Levke
- Ernstmann, Nicole
- Farin-Glattacker, Erik
- Geraedts, Max
- Herrler, Angélique
- Kluge, Sandra
- Kostuj, Tanja
- Kuske, Silke
- Niemeyer, Anna
- Pohontsch, Nadine
- Stock, Stephanie
- von Kutzleben, Milena

Übersicht der Stellungnahmen verschiedener Arbeitsgruppen des DNVF		
Erarbeitet durch	zu Kapitel	Seite
<u>AG Register</u> <i>Dr. Anna Niemeyer, Dr. Sandra Kluge, Dr. Tanja Kostuj</i>	3.3	4-7
<u>AG Gesundheitskompetenz</u> <i>Prof. Nicole Ernstmann, Prof. Stephanie Stock</i>	7	8-9
<u>AG partizipative Versorgungsforschung</u> <i>PD Anna Levke Brütt, Prof. Erik Farin-Glattacker</i>	8	10-11
<u>AG Qualitative Methoden</u> <i>Dr. Angélique Herrler, PD Nadine Pohontsch, Dr. Milena von Kutzleben</i>	8 & 10.4	12-19
<u>AG Qualitäts- und Patientensicherheitsforschung</u> <i>(QPSF) Prof. Max Geraedts, Prof. Silke Kuske</i>	5, 9 & 10	20

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Niemeyer, Anna; Dr. med.

Kluge, Sandra; Dr.

Kostuj, Tanja; Dr. med.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.4, S. 71-74	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Kapitel 3.3.4 „Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V“ bezieht sich auf die rechtliche Grundlage, nach der der G-BA bei bestimmten Arzneimitteln (z. B. Orphan Drugs, bedingte Zulassungen) eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) inklusive Auswertung vom pharmazeutischen Unternehmer fordern kann.</p> <p>Die Version 8.0 enthält hierzu eine strukturierte und methodisch differenzierte Darstellung des AbD-Konzepts:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Konkretisierung des Informationsbedarfs für Nutzenbewertungen (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen) unter Bezugnahme auf Evidenzlücken in Zulassungsstudien.2. Ableitung der wissenschaftlichen Fragestellungen im PICO-Format zur Operationalisierung der AbD-Ziele.3. Evaluierung bestehender Datenerhebungen und daraus abgeleitetem Bedarf an zusätzlichen Studien (z. B. Registerstudien, d.h. auf bestehenden (Indikations-)Registern aufsetzende Studien).4. Einbindung und Eignungsprüfung von Registern als Datenquelle anhand klar definierter Qualitätskriterien (basierend auf IQWiG [442], [411]; EMA [265]; EUnetHTA [274]; AHRQ [336]; IJTAHC [564]; Stausberg et al. [791]).5. Einbindung des IQWiG in Zwischenanalysen und methodische Beratung. <p>Im Vergleich mit der Version 7.0 der Allgemeinen Methoden ist das Kapitel 3.3.4 der aktuellen Version deutlich detaillierter. Die Rolle des IQWiG im Prozess ist konkreter beschrieben (Beratung und Prüfung von Zwischenanalysen) und der Fokus wird stärker auf die Überprüfung der Möglichkeit zur Verwendung von Registerdaten gelegt. Hierzu werden internationale Guidelines und Studien referenziert.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Das Kapitel 3.3.4 der Version 8.0 ist damit deutlich umfangreicher, systematischer und evidenzgeleiteter formuliert. Die Definition der Eignungskriterien für Registerdaten orientiert sich an etablierten Standards (EMA, EUnetHTA, AHRQ) und ermöglicht eine nachvollziehbare Bewertung.</p> <p>Die überarbeitete und ergänzte Fassung des Kapitels 3.3.4 kann wichtige Impulse für die Weiterentwicklung der Registerlandschaft in Deutschland setzen. Register gewinnen als Quelle für die Evidenzgenerierung aus versorgungsnahen Daten eine wichtige Rolle bei der AbD. Durch die Integration der EMA- und EUnetHTA-Anforderungen wird darüber hinaus die Anschlussfähigkeit deutscher Register an europäische HTA-Prozesse gestärkt.</p> <p><u>Empfehlung und Ausblick:</u></p> <p>Die unterschiedlichen und in erster Linie internationalen Anforderungskataloge sowie die Erfordernis einer strukturellen und methodischen Qualitätsüberprüfung der in Frage kommenden Register in Deutschland unterstreichen aus Sicht der AG Register des DNVF die Notwendigkeit der Einführung eines mehrstufigen Qualifizierungsverfahrens für Register auf Basis von Mindestkriterien auf nationaler Ebene. Darauf aufbauend sollten dann eine Qualifizierung zur Durchführung kontrollierter Registerstudien im Allgemeinen und der Eignung für AbD-Verfahren im Speziellen, u.a. durch eine nationale Adaptation der internationalen Bewertungsinstrumente, entwickelt werden. Gleichzeitig wären entsprechende Strukturen aufzubauen, die Register bei ihrer technischen und methodischen Weiterentwicklung unterstützen und beraten. Eine Vernetzung mit europäischen Dateninitiativen und EU-weiten Plattformen (z.B. EMA Registry Task Force, EHDEN-Initiative) könnte zur Harmonisierung beitragen und die Vergleichbarkeit sowie die grenzüberschreitende Nutzbarkeit der Register(daten) stärken und die Evidenzgenerierung mit versorgungsnahen Daten, gerade im Bereich der seltenen und ultra-seltenen Erkrankungen, erheblich verbessern.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für Kapitel 3.3.4 gibt es aus der Sicht der AG Register des DNVF keinen konkreten Änderungsbedarf.</p>
3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V S. 66-71	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Kapitel 3.3.3 behandelt die Grundlagen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) muss im Dossier u. a. Angaben zu Anwendungsbereich, medizinischem Nutzen, Zusatznutzen, Patientenzahl, Therapiekosten und qualitätsgesicherter Anwendung machen.</p> <p>Obwohl in Kapitel 3.3.4 die Nutzung von (Indikations-)Registern für AbD detailliert ausgearbeitet ist, fehlt im Kapitel 3.3.3 ein expliziter Hinweis darauf, dass Hersteller vorhandene Register identifizieren und bewerten sollen, selbst wenn keine AbD gefordert wird. Dabei sind Register eine wichtige Datenquelle zur Generierung und Kontextualisierung der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Seite 66	<p>Evidenz, zur Einschätzung der Übertragbarkeit und zur Ableitung versorgungsnaher Effekte.</p> <p>Wir empfehlen daher eine Ergänzung von Kapitel 3.3.3 mit dem Ziel die Hersteller (pU) zur Früherkennung potenziell geeigneter Datenquellen zu motivieren, bereits Grundlagen für eine spätere AbD-Konzeption zu legen und die Vergleichbarkeit zwischen Dossiers zu verbessern.</p> <p>Die verbindliche Anforderung bereits im Dossier zur Recherche von potenziell geeigneten Registern und soweit vorhanden Zusammenstellung von Registerinformationen mindestens auf Grundlage des Registerprotokolls trägt dazu bei, geeignete Register frühzeitig zu identifizieren, ihre Nutzbarkeit zu bewerten und gegebenenfalls strukturell zur Integration in den Nutzenbewertungsprozess vorzubereiten – unabhängig davon, ob bereits eine AbD beauftragt wurde.</p> <p>Neben der Kohärenz zu Kapitel 3.3.4 kann eine frühzeitige Benennung Synergien für spätere Bewertungen schaffen und die Konzeptentwicklung im Rahmen von AbDen erleichtern. Auch der Anschluss an internationale Standards (EMA, REQuEST, AHRQ), die eine transparente Registereinschätzung früh im Bewertungsprozess fordern kann dadurch verbessert werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Einfügung nach dem Satz: „[...] Diese Angaben sollen sowohl bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten als auch bezogen auf die Größe des Zusatznutzens gemacht werden.“</p> <p>„Im Dossier sind zudem vorhandene indikationsbezogene Register, die potenziell für die Evidenzgenerierung aus versorgungsnahen Daten geeignet sind, zu benennen und zu charakterisieren. Diese Angaben sollen dem Registerprotokoll zu entnehmen sein und sollen mindestens Informationen zur Zielpopulation, Datenstruktur, Deutschlandbezug und generellen Studienfähigkeit der Register umfassen. Die Angaben dienen der Transparenz über mögliche primäre Datenquellen für zukünftige anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V.“</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Alle in der Stellungnahme benannten Referenzen werden bereits im Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0 verwendet.

**Stellungnahme aus der AG Gesundheitskompetenz zum Kapitel 7 Evidenzbasierte
Gesundheitsinformation für Bürgerinnen und Bürger**

- Aus inhaltlicher Sicht würde ich anregen, die auf S. 138 formulierten Ziele um einen ökonomischen Aspekt zu erweitern. Indirekt erfolgt dies z.T. im dritten Unterpunkt („Förderung der kritischen Nutzung gesundheitsbezogener Dienstleistungen“). Zu überlegen wäre aber, ob eine Gesundheitsinformation nicht auch für angebotsseitige, ökonomisch motivierte (oder zumindest von ökonomischen Gründen beeinflusste) Informationen durch Leistungsanbieter mehr sensibilisieren müsste. Die Konsequenz sollte dann aber auch eine entsprechende Umsetzung für einzelne Krankheitsbilder sein.
- S. 137: „zu den Beschwerden und Nachteilen (Morbidität)“, hier könnte man fälschlicherweise meinen, dass Morbidität den Fachbegriff für Beschwerden und Nachteile darstellt (in Analogie zu Mortalität). Vorschlag: „wie zum Beispiel zur Sterblichkeit (Mortalität), Häufigkeiten von Erkrankungen (Morbidität) ...“
- Oder man lässt den Begriff Morbidität weg
- S.137: „Patienteninformation“ ist nicht gegendert (könnte hier auch „Gesundheitsinformationen von Bürgerinnen und Bürger“ stehen, oder ist mit Patienteninformationen inhaltlich etwas anderes gemeint?)
- S.137: letzter Punkt: Dieser ist sehr kompliziert geschrieben, Vorschlag für einen einfacheren Absatz: Aufträge, die sich aus dem gesetzlichen Auftrag des Instituts ergeben, Bürgerinnen und Bürger mit Gesundheitsinformationen zu versorgen. Diese Aufträge beruhen auf einem allgemeinen Auftrag des G-BA (siehe Abschnitte 1.2 und 7.2).
- S.138: „Gesundheitskompetenz und die Wissenschaftskenntnisse (Health and Scientific Literacy)“, dafür vielleicht eher ‚Gesundheits- und Wissenschaftskompetenz‘
- S. 138: „diese Informationen sind eingebettet in ein Verständnis von shared-decision making, nachdem es keine Vorgaben gibt, auf welchem Weg Nutzerinnen und Nutzer zu ihren Entscheidungen kommen“. Personen, die noch nie von shared-decision making gehört haben, könnten das sehr falsch verstehen, vor allem das Wording „keine Vorgabe“ vermittelt, dass es gar kein Konzept sein kann. Auch aus der angegebenen Quelle (244) kann ich dies nicht herauslesen. Eine Definition von shared-decision making (die auch in der Quelle 244 verwendet wird) ist folgende: „Ein Ansatz, bei dem Ärztinnen und Ärzte gemeinsam mit Patientinnen und Patienten die bestverfügbare Evidenz heranziehen, um anstehende Entscheidungen zu treffen. Dabei werden die Patientinnen und Patienten dabei unterstützt, verschiedene Optionen abzuwägen, um informierte und ihren Präferenzen entsprechende Entscheidungen treffen zu können“
- Quelle für die Definition: Elwyn G, Coulter A, Laitner S, Walker E, Watson P, Thomson R. Implementing shared decision making in the NHS. BMJ. 2010;341:c5146.
- Vorschlag für Umformulierung: „die Informationen sind eingebettet in ein Verständnis von Shared Decision-Making, nach dem Ärztinnen und Ärzte gemeinsam mit Patientinnen und Patienten (gerne auch Nutzerinnen und Nutzer) die bestverfügbare Evidenz heranziehen, um anstehende Entscheidungen zu treffen. Dabei werden die Patientinnen und Patienten dabei unterstützt, verschiedene Optionen abzuwägen, um informierte und ihren Präferenzen entsprechende Entscheidungen treffen zu können“
- S.139 hier müsste „Wissenschaftlichen Instituts der AOK“ stehen
- S. 146: hier müsste es „in Form von Einzelinterviews“ heißen statt „in Form Einzelinterviews“
- S.146: im dritten Absatz wird dreimal gegendert, könnte man vielleicht umformulieren.

- S. 147: „In den Gesundheitsinformationen werden in der Regel keine Empfehlungen ausgesprochen.“ Aussage an dieser Stelle etwas abgeschwächt (vorher auf S. 137 heißt „Verzicht auf direkte Empfehlungen“)
- S. 149: „Dieses Format informiert ausführlicher über bestimmte Aspekte..“ (ausführlicher als was?)
- S. 149: „Sie beruhen auf den Ergebnissen qualitativ hochwertiger systematischer Evidenzsynthesen“. Der Satz steht leicht im Widerspruch zu Seite 142 heißt es „Damit eine systematische Übersicht über die Vor- und Nachteile einer Intervention für Gesundheitsinformationen verwendet werden kann, muss die Ergebnissicherheit (Overall Confidence Rating) mindestens moderat sein [759].“
- **Verständnisfrage:** im Text werden verschiedene Begrifflichkeiten für potentielle Adressaten von Gesundheitsinformationen genannt. Dies sind häufig Patienten und Patientinnen sowie Angehörige. Dann ist aber von Betroffenen die Rede (impliziert beides) sowie von Nutzer und Nutzerinnen bzw. Bürger und Bürgerinnen oder Leserinnen und Leser. Sind mit den Letztgenannten Personen gemeint, die auch nicht Betroffene inkludieren soll, sodass hier der Kreis nochmal bewusst erweitert wird?
- Gendern: Steht Patient in einem zusammengesetzten Wort wird oft nicht gegendert (Bsp. Patientenwege, Patienteninformation,...allerdings steht auf Seite 144, dass auf das generische Maskulin möglichst vollständig verzichtet werden soll

Stellungnahme der AG Partizipative Forschung des DNVF (Frau Brütt, Herr Farin-Glattacker) zum Kap. 8 „Einbindung von Betroffenen“ des IQWIG Methodenhandbuchs „Allgemeine Methoden. Entwurf für Version 8.0 vom 25.02.2025

Es ist sehr zu begrüßen, dass das IQWIG in der neuen Version des Methodenhandbuchs dem Thema der Beteiligung von Betroffenen deutlich mehr Platz einräumt als in früheren Ausgaben. Es werden viele verschiedene Formen der Einbindung von Betroffenenperspektiven dargestellt, die in „direkte“ (z.B. Betroffenengespräche, Nutzertestung) und „indirekte“ (z.B. Kenntnisnahme qualitativer Forschungsergebnisse) gegliedert werden.

Kritisch ist anzumerken, dass nicht auf den Aspekt der Beteiligungsintensität eingegangen wird. Bei der Einbindung von Betroffenen sind verschiedene Beteiligungsintensitäten möglich, die - in Anlehnung an bestehende Leiter-, Stufen- oder Matrixmodelle (z.B. Wright 2021; Krieger und Nellessen-Martens 2023; Farin-Glattacker et al. 2024) - von Beratung über Mitwirkung und (weitgehend gleichberechtigter) Zusammenarbeit bis hin zur Steuerung durch Betroffene reichen.

Die unter den „indirekten“ Methoden der Einbindung von Betroffenen genannten Methoden können u.E. nicht unter dem Begriff Patienteneinbindung eingeordnet werden. Hier geht es darum, bestehende Studienresultate und Erkenntnisse zu z.B. Patientenwahrnehmungen und Patientenwegen zur Kenntnis zu nehmen und für die jeweilige Aufgabe des IQWIG zu nutzen. Das kann sehr sinnvoll sein, stellt aber keine Form der Patienteneinbindung dar, da nicht Menschen/Patient*innen einbezogen werden, sondern bestehende Evidenz zu patientenrelevanten Sachverhalten. Der Begriff der Patienteneinbindung würde unnötig „verwässert“ werden, wenn das IQWIG diese Methoden mit dem Etikett der Patienteneinbindung versehen würde.

Zudem leuchtet es nicht ein, wieso in diesem Bereich zwar qualitative, aber keine quantitativen Ergebnisse einbezogen werden. Aspekte subjektiven Erlebens und subjektive Erfahrungen lassen sich auch mit quantitativen Methoden erfassen. Es entsteht hier der Eindruck, dass der Einsatz qualitativer Methoden per se eine Einbindung von Betroffenen im Sinne von Partizipation darstellt – was sich nicht mit dem üblichen Verständnis eines dezidiert partizipativen Ansatzes deckt. Die Bedeutung qualitativer Methoden sollte differenziert und unabhängig vom dem Thema der Einbindung von Betroffenen behandelt werden (vgl. auch Rückmeldungen der AG Qualitative Methoden im DNVF).

Bei den „direkten“ Formen der Einbindung von Betroffenenperspektiven wäre es im Sinne der Transparenz u.E. angebracht, wenn das IQWIG (z.B. unter Bezug auf die oben erwähnten Leiter-, Stufen- oder Matrixmodelle) die angestrebte Beteiligungsintensität darstellen würde. Diese kann auch je nach Auftrag und Rahmenbedingung variieren. Die jetzige Version des Methodenhandbuchs liest sich so, als würden sich alle Beteiligungsformate auf die Ebene von Konsultieren/Beraten beschränken, sich nicht aber auf Mitwirkung und (weitgehend gleichberechtigte) Zusammenarbeit beziehen.

Mit der intensiveren Form der Einbindung ist keine bloße Teilnahme als Proband:in oder als Forschungsobjekt gemeint (z.B. wie bei der Nutzertestung), sondern eine aktive Tätigkeit im HTA-Prozess. Dies kann z.B. schon bei der Prioritätensetzung für HTA-Aktivitäten beginnen. Die Zusammenarbeit mit dem HTA-Team würde dann in möglichst vielen Projektphasen stattfinden, von der Formulierung der Fragestellung und der Projektplanung über die Projektdurchführung bis hin zur Veröffentlichung der Ergebnisse. Wir wollen nicht voraussetzen, dass dies für alle HTA-Projekte passend ist, jedoch würden Ausführungen dazu, welche Beteiligungsintensität vorgesehen ist, höhere Transparenz über das Vorgehen des IQWIG schaffen.

Zitierte Literatur

- Wright, Michael T. (2021): Partizipative Gesundheitsforschung. In: Forschungsmethoden in der Gesundheitsförderung und Prävention. Wiesbaden: Springer VS, 2021.
- Krieger, Theresia; Nellessen-Martens, Gisela (2023): Partizipation von Stakeholdern in der Versorgungsforschung: politische Erwartungen, Nutzen und praktische Impulse. In: MVF 16 (01), S. 58–62. DOI: 10.24945/MVF.01.23.1866-0533.2478.
- Farin-Glattacker, Erik; Wimmesberger, Nicole; Horstmeier, Lukas (2024): Partizipative Forschung im Kontext von Teilhabe-, Rehabilitations- und Versorgungsforschung. In: *Teilhabe* 1 (64), S. 4–10.

Stellungnahme der AG Qualitative Methoden im DNVF zum IQWiG-Methodenpapier Version 8

Dr. Angélique Herrler, Dr. Milena von Kutzleben, PD Dr. Nadine Pohontsch, Prof. Dr. Ralph Möhler, Prof. Veronika Lentsch, Tamara Schwertel

Allgemeine Anmerkungen

In dem vorliegenden Methodenpapier ist der Einbezug qualitativer Methoden insbesondere im Kapitel *Einbindung von Betroffenen* verortet, zusätzlich einmal im Kapitel 10 (Informationsbewertung). Dies ist eine Neuerung des IQWiG im Vergleich zur Vorgängerversion. Grundsätzlich ist diese Platzierung im Sinne der Aufgaben und Ziele des IQWiG nachvollziehbar, allerdings möchten wir auf die Notwendigkeit einer präzisen Differenzierung verweisen: Es sollte klar unterschieden werden zwischen einer **aktiven Beteiligung** von Betroffenen (s. hierzu auch die Rückmeldungen der AG Partizipation; beinhaltet ggf. die eigenständige Durchführung von qualitativen Studien) und dem **Einbezug** von Betroffenenperspektiven über bereits **bestehende qualitative Studien**. Dies erscheint uns erforderlich, damit nicht der Eindruck entstehen kann, dass der Einsatz qualitativer Methoden per se eine Einbindung von Betroffenen im Sinne von Partizipation darstellt. Im Kapitel 8 wird diese Unterscheidung teilweise so gemacht, teilweise besteht Begriffsunschärfe (s. dazu Anmerkungen zu Kapitel 8).

Davon abgesehen erscheint uns die Art der Verwendung von verfügbaren qualitativen Studien für die Zwecke des IQWiG nicht immer klar erkennbar, insbesondere hinsichtlich der Einbindung von (einzelnen) qualitativen Primärstudien im Unterschied zu qualitativen Evidenzsynthesen (QES). In den Kapiteln 8 und 10 gibt es dazu verschiedene Angaben. Hierzu empfehlen wir, eine einheitliche und übersichtliche Darstellung an einer Stelle vorzunehmen, um klar verständlich zu machen, wie qualitative Primärstudien verwendet werden und ob sie auf **Einzelstudienbasis oder strukturiert über eine QES** verwendet werden. Die Informationen im Kapitel 8 scheinen uns hierzu nicht ausreichend; andererseits erfolgen in Kapitel 10.4, in dem die Informationsbewertung dargestellt wird, eine Beschreibung der Informationserstellung (der vorangestellten QES). Dies ist aus unserer Sicht methodisch nicht optimal, da bei QES klar zwischen den Schritten der Identifikation (Recherche) von Studien, der Analyse (Synthese) der Studien und der Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Primärstudien bzw. des Vertrauens in die Syntheseergebnisse (s. GRADE CERQual, dort integriert die Domäne der methodischen Qualität) unterschieden werden kann.

Näheres dazu kommentieren wir in den entsprechenden Subkapiteln. Wir empfehlen jedoch, die entsprechenden Schritte der **Datengewinnung und Synthese** in Kapitel 8 gesammelt zu beschreiben und der Logik von Kapitel 10 nach in Kapitel 10.4 entsprechend nur die Verfahren zur Informationsbewertung. Zur Vereinfachung werden wir im Folgenden bei der Formulierung von Vorschlägen diese Struktur bereits berücksichtigen. Eigene Hinzufügungen haben wir im Unterschied zu verschobenem Text unterstrichen dargestellt. Die Referenzangaben entsprechen noch dem Originaltext, Empfehlungen zu zusätzlicher Literatur sind gesondert gekennzeichnet.

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Kapitel 8 allgemein	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für eine klare Differenzierung empfehlen wir zwischen aktiver, in der Situation der Berichterstellung erfolgender Beteiligung von Betroffenen, und der Einbindung von Betroffenenperspektiven auf Basis vorliegender qualitativer Studien ein entsprechend kohärentes Wording. Aus unserer Sicht ist der Begriff der "Einbindung der Betroffenenperspektive" der breitere, der auch bestehende qualitative Studien umfassen kann. Dies entspricht auch der im</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Abschnitt 8.1.2	<p>Papier bereits zitierten Literatur u.a. nach Facey et al. und wird auch in der Abb. 17 korrekt dargestellt.</p>
Abschnitt 8.1.4	<p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p> <p>S. 154, Absatz 3: Änderung auf "die verschiedenen direkten <u>und indirekten</u> Formen der Einbindung von Betroffenen und Patientenorganisationen <u>und indirekten Formen der Einbindung von Betroffenenperspektiven</u>"</p>
Abschnitt 8.2.1	<p>S. 157, Überschrift: "Methoden der Einbindung von Betroffenenperspektiven"</p>
Abschnitt 8.2.1.1	<p>S. 159, Abschnitt 8.2.1: "Das IQWiG wendet für die Einbindung von Betroffenen in die Erstellung seiner Produkte <u>sowohl</u> Formen mit direktem persönlichem Kontakt (z. B. Betroffenengespräche) <u>sowie zur Einbindung von Betroffenenperspektiven</u> auch indirekte Formen ohne persönlichen Kontakt (z. B. Einbezug <u>bereits vorliegender</u> qualitativer Forschungsergebnisse) an."</p>
Abschnitt 8.2.3.1	<p>S. 160, Abb. 17: Zur klareren Zuordnung empfehlen wir die Änderung auf "<u>bereits vorliegende</u> qualitative Forschungsergebnisse".</p>
Abschnitt 8.2.3.1.1	<p>S. 168, Überschrift zu 8.2.3.1: Zur klareren Zuordnung empfehlen wir die Änderung auf "<u>Nutzung bereits vorliegender</u> qualitativer Forschungsergebnisse zur Erfassung von Betroffenenperspektiven".</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 168, Absatz 1	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Sinne unserer allgemeinen Erläuterungen zur Strukturierung der Kapitel sollte der Einschub in Klammern gestrichen werden.</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 168, Absatz 2-3	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>"[...] aber auch Erwartungen, Bedürfnisse oder Einstellungen, z. B. zum Versorgungssystem, identifizieren [35,215,542,605,811] (siehe Abschnitt 10.4)."</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 168, Absatz 2-3	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Entsprechend unserer allgemeinen Anmerkung empfehlen wir hier klarer darzustellen, wann einzelne qualitative Primärstudien verwendet werden und wann eine systematische Aufbereitung im Rahmen einer qualitativen Evidenzsynthese erfolgt. Hierzu schlagen wir u.a. vor, einen Teil des Textes aus Kapitel 10.4 hier einzubetten. Da Mixed-Methods-Ansätze ohne weitere Erläuterung benannt werden, könnte der Verweis auf eine passende Referenz hilfreich sein.</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 168, Absatz 2-3	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Qualitative Methoden können unter anderem als eigenständige Forschungsmethode, als Vorbereitung von oder in Ergänzung zu quantitativen Studien, im Rahmen einer Triangulation bzw. eines Mixed-Method-Ansatzes [neue Referenz: von Kutzleben et al. 2023] oder nach der Durchführung quantitativer Studien zur Erklärung von Prozessen oder Ergebnissen eingesetzt werden [326]. Qualitative Forschung wird (<u>unter anderem</u>) als</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>Instrument angesehen, um die Verbindung zwischen Evidenz und Praxis zu fördern [217].</p> <p>Grundsätzlich kann zwischen primären qualitativen Studien und qualitativen Evidenzsynthesen unterschieden werden. Erhebungsinstrumente bzw. -quellen der qualitativen Primärforschung sind z. B. Fokusgruppen oder Einzelinterviews, Beobachtungen und schriftliche Dokumente wie Tagebücher und Social Media Einträge. An die Erhebung schließt sich eine <u>interpretative</u> Analyse an, die zumeist das Ziel hat, übergreifende Themen, Wahrnehmungen und Einstellungen der Teilnehmenden/Betroffenen in den erhobenen Daten zu identifizieren, <u>darzustellen und zu erklären</u>.</p> <p><u>Qualitative Evidenzsynthesen (QES) basieren auf (systematisch) zusammengestellten qualitativen Primärstudien. Sie können durch Aggregation bzw. Integration der Primärstudienergebnisse die Evidenz zu beispielsweise Erfahrungen, Wahrnehmungen, Erwartungen oder Akzeptanz von Personen oder Personengruppen zu spezifischen Interventionen zusammenfassen, gegenüberstellen und vertiefen</u> [593].</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 169, Absatz 3	<u>Anmerkung:</u> <p>Es wird nicht näher beschrieben, wann das IQWIG auf qualitative Primärstudien und wann auf Qualitative Evidenzsynthesen zurückgreift bzw. diese erstellt. Wir empfehlen eine diesbezügliche Klarstellung.</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 169, Absatz 5 – S. 170, Absatz 1	<u>Anmerkung:</u> <p>Hier wird die Beurteilung der Qualität qualitativer Primärstudien beschrieben. Es ist unklar, warum dies nicht im Kapitel 10.04. "Informationsbewertung – qualitative Studien" erfolgt, wo auch die Bewertung der Ergebnisse aus Evidenzsynthesen beschrieben wird. Da die Einschätzung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Primärstudien eine Domäne des dort beschriebenen Tools GRADE CERQual darstellt, schlagen wir vor, diesen Absatz in Kapitel 10.4 zu verschieben.</p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 170, Absatz 2-3 Durch Vorschlag der Zusammenlegend auch betreffen Abschnitt 10.4	<u>Anmerkung:</u> <p>Der aktuelle Text unter 8.2.3.1 beschreibt, dass qualitative Evidenzsynthesen Studienergebnisse aggregieren bzw. abstrahieren, um eine höhere Analyseebene zu erreichen. Da dies ein eher methodischer Zweck ist, würden wir empfehlen, dass kurz beschrieben wird, zu welchem Zweck das IQWIG QES erstellt bzw., in welchen Fällen überhaupt (im Unterschied zur Verwendung einzelner Studien, s.o.).</p> <p>Weiterhin wird darauf verwiesen, dass es keinen allgemeinen Konsens zur Durchführung qualitativer Evidenzsynthesen gibt – das liegt auch daran, dass es eine ganze Bandbreite verschiedener Syntheseverfahren gibt, die teilweise unterschiedliche Zielsetzung verfolgen. Davon erscheinen einige für die Zwecke des IQWIG geeigneter als andere. Um dies deutlicher zu machen empfehlen wir konkrete Syntheseverfahren zu benennen, die in solchen Fällen vom IQWIG verwendet werden (z. B. Metasummary, Thematische Synthese)</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>[neue Referenzen: Sandelowski et al. 2007; Thomas & Harden 2008; Tong et al. 2012; Pohontsch et al. 2024].</p> <p>In Abschnitt 10.4 wird sehr knapp auf das Vorgehen in der Analyse der Primärstudien eingegangen, wie beschrieben sollte dies aus unserer Sicht gesammelt in Kapitel 8 erfolgen.</p> <p>In Abschnitt 10.4 heißt es dazu:</p> <p><i>"Die Strukturierung und Analyse der qualitativen Daten orientiert sich an dem Ansatz von Peters et al. [659,660] und der inhaltlich strukturierenden qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring [519,577]."</i></p> <p>Peters et al. ist eine Referenz zur Durchführung von Scoping Reviews. Es ist unklar, warum dies erfolgt anstatt der Benennung bzw. Beschreibung kodifizierter QES-Verfahren (s. dazu Beispiele oben), obwohl doch mehrfach auf QES Bezug genommen wird. Vielmehr scheinen Peters et al. [659] mit ihrem Vorgehen einer QES zu sogar widersprechen, denn dort heißt es unter "data analysis":</p> <p><i>"Qualitative data should also be mostly descriptive, and a synthesis utilizing a thematic or meta-aggregative approach is not within the remit of a scoping review."</i></p> <p>Auch der alleinige Verweis auf die Inhaltsanalyse und Mayring erscheinen uns nicht optimal. Die qualitative Inhaltsanalyse in ihren verschiedenen Varianten ist ein Auswertungsverfahren für qualitative Primärdaten (also z.B. selbst erhobene Interviewdaten). Für eine QES sollte entsprechend ein kodifiziertes QES-Verfahren gewählt werden; analog erscheinen uns das Verfahren der Metasummary oder der thematischen Synthese passend, insbesondere für die anschließende Bewertung der Syntheseergebnisse mit GRADE CERQual, das ja explizit eine Anwendung im Rahmen von QES vorsieht. Es gibt auch publizierte Beispiele zu Systematischen Reviews basierend auf qualitativen Studien, in deren Rahmen z. B. eine Metasummary als QES-Verfahren eingesetzt und die Syntheseergebnisse anschließend mit GRADE CERQual eingeschätzt wurden (z. B. [neue Referenz: Herrler et al. 2022]).</p> <p>Zusammengefasst empfehlen wir also, ein bzw. mehrere infrage kommende QES-Verfahren für das Vorgehen in der Analyse bzw. Synthese zu nennen. Zudem sollte in Abschnitt 8.2.3.1 also gesammelt das Vorgehen im Rahmen einer QES beschrieben werden, unter Rückgriff auf kodifizierte QES-Verfahren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung (S. 170, Absatz 2-3):</u></p> <p>Qualitative Evidenzsynthesen aggregieren <u>oder integrieren</u> Studienergebnisse qualitativer Primärstudien, <u>um einen Überblick über diese zu geben, die Ergebnisse vertiefend in Zusammenhang zu stellen oder Strukturen und Muster zu identifizieren</u> [593]. Bezüglich der Kriterien für die Durchführung einer QES, die Bewertung und die Synthese qualitativer Primärstudien gibt es <u>im Vergleich zu anderen Forschungsrichtungen</u> derzeit noch keinen</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>allgemeinen Konsens [215,218,372,607], <u>was auch auf die Bandbreite der verschiedenen kodifizierten QES-Verfahren zurückzuführen ist.</u></p> <p>[Ab hier empfehlen wir beschreiben, wie genau das IQWiG die Studien zusammenstellt und synthetisiert; ein Vorschlag:]</p> <p><u>Die Zusammenstellung der qualitativen Primärstudien erfolgt in einer systematischen Literaturrecherche unter Anwendung des PICo-Schemas [553]. Es erfolgt eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien (s. Kapitel 10.4). Die Entscheidung, mit welchem QES-Verfahren die eingeschlossenen qualitativen Studien synthetisiert werden, hängt von den Zielen und Fragestellungen des jeweiligen Projektes bzw. Auftrages ab. Entsprechend der typischen Fragestellungen kommen vor allem aggregierende Verfahren infrage [neue Referenzen: Tong et al. 2012; Pohontsch et al. 2024], bspw. die Metasummary nach Sandelowski und Barroso [neue Referenz: Sandelowski et al. 2007].</u></p>
Abschnitt 8.2.3.1, S. 170, Absatz 3-4	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die genannten Bewertungsinstrumente sowie der Verweis auf GRADE CERQual gehören aus unserer Sicht in das Kapitel 10.4. Wir schlagen vor, die entsprechenden Passagen zu verschieben.</p>
Abschnitt 8.3.1, Tabelle 10	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Einbindungsform "Qualitative Forschung" ist aus unserer Sicht so nicht passend formuliert, es sollte mindestens eine Unterscheidung zwischen selbst durchgeführten qualitativen Studien und dem Rückgriff auf bestehende qualitative Studien erfolgen – das wäre auch konsistent mit der vom IQWIG zuvor angeführten Unterscheidung (s. Abschnitt 8.2.1).</p>
Abschnitt 8.3.5, S. 178, Absatz 1	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Entsprechend unserer vorherigen Anmerkungen empfehlen wir die Beschreibung des Umgangs mit qualitativen Studien im Rahmen von QES, zentral in einem Abschnitt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Neben <u>der Erhebung eigener qualitativer Primärdaten in Form von Gesprächen mit Selbsthilfegruppen</u> werden Forschungsergebnisse aus verfügbaren qualitativen Studien zur Ermittlung von (potenziellen) Informationsbedürfnissen und zur Eruierung von Erfahrungen mit einem bestimmten Krankheitsbild bzw. mit einer Intervention sowie zum Umgang mit einer Erkrankung genutzt. <u>Dabei kann entweder auf bereits verfügbare Qualitative Evidenzsynthesen zurückgegriffen werden, oder eigene QES erstellt werden (s. hierzu das beschriebene Vorgehen in Abschnitt 8.2.3.1).</u></p> <p>Neben Informationsbedürfnissen können aus qualitativen Forschungsergebnissen Hinweise auf die Bewältigung des Alltages mit einer Erkrankung oder einem gesundheitlichen Problem identifiziert werden. Somit</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	kommen Ergebnisse qualitativer Studien sowohl zu Beginn als auch im Prozess der Erstellung von Gesundheitsinformationen zum Einsatz.
Abschnitt 8.3.5, S. 179, Absatz 2	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Analog zum Kommentar davor empfehlen wir, in diesem Abschnitt auf die Beschreibung im vorherigen Abschnitt zu verweisen; der entsprechende Satz kann u. E. gelöscht werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nach einer fokussierten Recherche, Qualitätsbewertung und der Extraktion der eingeschlossenen Studien erfolgt eine deskriptive Zusammenfassung der berichteten Forschungsergebnisse. Aus den Ergebnissen werden potenzielle Informationsbedürfnisse abgeleitet, falls diese nicht eindeutig benannt sind.</p>
Abschnitt 10.4, S. 240	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie bereits beschrieben empfehlen wir hier die zentrale Beschreibung der Vorgehensweisen zur Bewertung der Qualität der qualitativen Primärstudien im Rahmen von QES (z. B. mit CASP) sowie von Ergebnissen der QES selbst (mit GRADE CERQual). Entsprechende Textteile aus Abschnitt 8.2.3.1 (S. 169) haben wir in unseren Formulierungsvorschlag integriert, während Textinhalte zur Definition von QES oder Beschreibung der Synthese nach oben verschoben wurden.</p> <p>Da hier keine eigenen qualitativen Datenerhebungen beschrieben werden, empfehlen wir, den Titel des Abschnitts entsprechend auch enger zu formulieren.</p> <p>Weiterhin würde eine etwas detailliertere Beschreibung der Domänen von GRADE CERQual helfen, die Bewertungsgrundlage nachzuvollziehen.</p> <p>Im Folgenden erfolgt der Vorschlag einer stärkeren Umstrukturierung/Überarbeitung des Abschnitts. Von uns gänzlich neu hinzugefügte Inhalte haben wir durch Unterstreichung markiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><u>10.4 Bewertung qualitativer Primärstudien und qualitativer Evidenzsynthesen</u></p> <p><u>Das IQWiG nimmt je nach Ziel und Fragestellung Qualitätsbewertungen qualitativer Primärstudien und Einschätzungen zur Vertrauenswürdigkeit der Evidenz im Rahmen qualitativer Evidenzsynthesen vor.</u></p> <p>Die Abschätzung der Studienqualität qualitativer Forschung erfolgt im Institut anhand von zuvor definierten Kriterien. In den letzten Jahren wurden verschiedene Instrumente zur Qualitätsbewertung qualitativer Studien entwickelt [183,606]. Die Bewertung zielt darauf ab festzustellen, ob das Forschungsdesign, die Studienqualität und die Reliabilität für die untersuchte Fragestellung angemessen sind. Die Checkliste des Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [176] ist ein weithin anerkanntes und häufig genutztes Instrument zur Bewertung qualitativer Primärstudien und wird von auch von</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite)	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<p>verschiedenen Institutionen wie Cochrane, der WHO, NICE oder CADTH genutzt [630,811].</p> <p>Die identifizierten qualitativen Studien werden – angelehnt an CASP – u. a. anhand folgender Aspekte auf ihre Qualität geprüft [176]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sind die Forschungsfrage und / oder Ziele der Studie beschrieben? • Ist die Sampling-Strategie beschrieben und für die Fragestellung geeignet? • Ist die Studienpopulation (Sample) beschrieben und für die Fragestellung geeignet? • Sind die Methoden der Datenerhebung beschrieben und für das Thema geeignet? • Sind die Methoden der Datenanalyse für die Beantwortung der Fragestellung geeignet? • Waren mindestens 2 Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler an der Auswertung der Daten beteiligt? • Ist der Prozess der Datenanalyse transparent und nachvollziehbar beschrieben? • Wurden die Ergebnisse der Studie klar ausgewiesen? <p>Die Entscheidung, <u>ob Primärstudien auf der Basis einer unzureichenden Qualitätsbewertung nicht in eine qualitative Evidenzsynthese eingeschlossen werden</u>, hängt von den Zielen und Fragestellungen des jeweiligen Projektes bzw. Auftrages ab.</p> <p><u>Zur Einschätzung der Syntheseergebnisse aus qualitativen Evidenzsynthesen</u> werden qualitative Evidenzprofile erstellt und das Instrument GRADE CERQual angewandt [541]. Für jedes Syntheseergebnis wird eine studienübergreifende Aussage zur Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen. Hierzu erfolgt für jedes Syntheseergebnis in <u>Abgleich mit den dazu beitragenden Studien eine Einschätzung in vier Domänen: methodologische Limitationen, Kohärenz, Angemessenheit der Daten und Relevanz</u>. Für die Domäne der methodologischen Limitationen werden wiederum Instrumente zur Einschätzung der Primärstudienqualität herangezogen (s.o.). Die Syntheseergebnisse erhalten zunächst in jeder der vier Domänen eine Einschätzung; anschließend erfolgt eine globale Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit des Ergebnisses basierend auf allen Domänen in hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig [540]. Im qualitativen Evidenzprofil werden die Syntheseergebnisse jeweils mit der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zusammengeführt.</p> <p>Die methodischen Entwicklungen, u. a. wie beispielsweise des in der Validierung befindlichen Bewertungsinstrumentes CochrAne qualitative MEthodological LimitatiOns Tool (CAMELOT) [606] für die Bewertung qualitativer Primärstudien mit dem Ziel einer Evidenzsynthese, werden beobachtet.</p>

Neu hinzugefügte Referenzen:

von Kutzleben M, Baumgart V, Fink A, Harst L, Wicking N, Tsarouha E, Pohontsch NJ, Schunk M. Mixed Methods-Studien in der Versorgungsforschung: Anforderungen, Herausforderungen und die Frage der Integration – ein Diskussionspapier aus der Perspektive qualitativ Forschender. *Gesundheitswesen*. 2023 Aug;85(8-09):741-749. German. doi: 10.1055/a-2022-8326.

Sandelowski M, Barroso J, Voils CI. Using qualitative metasummary to synthesize qualitative and quantitative descriptive findings. *Res Nurs Health*. 2007 Feb;30(1):99-111. doi: 10.1002/nur.20176.

Thomas, J., Harden, A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 8, 45 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-45>

Tong, A., Flemming, K., McInnes, E. et al. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol* 12, 181 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-181>

Pohontsch NJ, Hense H, Lentsch V. Einführung in die qualitative Evidenzsynthese – Varianten und Anwendung [Introduction to qualitative evidence synthesis - Variants and application]. *Rehabilitation* (Stuttg). 2024 Aug;63(4):238-246. German. doi: 10.1055/a-2263-1270

Herrler A, Kukla H, Venedey V, Stock S. Which features of ambulatory healthcare are preferred by people aged 80 and over? Findings from a systematic review of qualitative studies and appraisal of confidence using GRADE-CERQual. *BMC Geriatr*. 2022 May 16;22(1):428. doi: 10.1186/s12877-022-03006-6.

Stellungnahme der AG QPSF zu IQWiG-Methoden

Stellungnahme zu Kapitel 5: die zur Analyse der Versorgung vom IQWiG beschriebenen Methoden und Festlegungen zur Evidenzrecherche für Leitlinien (5.1), zu Leitliniensynopsen (5.2) und zu Mindestmengenregelungen (5.3) sind nachvollziehbar und unkritisch. Beim Punkt 5.4 „Analyse von Versorgungsdaten“ sollte aus der Perspektive des DNVF ergänzt werden, dass Versorgungsanalysen ebenfalls geeignet sind, Determinanten der Gesundheitsversorgung zu analysieren [Veit et al. 2023]. Die alleinige Deskription, wie in 5.4 angedeutet, greift unseres Erachtens zu kurz.

Stellungnahme zu Kapitel 9: die zur Informationsbeschaffung vom IQWiG beschriebene Methodik folgt u.E. vollumfänglich den internationalen methodischen Standards. Es wäre interessant zu erfahren, wie das IQWiG mit dem Einsatz künstlicher Intelligenz zumindest für die Vorabrecherchen in Zukunft umgehen wird bzw. Stellung nimmt. Hierzu finden sich noch keine Angaben.

Stellungnahme zu Kapitel 10 (Informationsbewertung) und speziell 10.1 „Qualitätsbewertung von Einzelstudien“: die vom IQWiG beschriebene Methodik sowie die jeweiligen Festlegungen sind nachvollziehbar beschrieben und folgen wissenschaftlichen Prinzipien. Es finden sich jedoch keine Ausführungen zur Diskussion um die Integration theoretischer Evidenz [Pfaff & Schmitt 2023, Pfaff & Schmitt 2024]. Dies sollte u. E. ergänzt werden.

Literatur:

Veit C, Bierbaum T, Wesselmann S, Stock S, Heidecke C-D, Apfelbacher C, Benz S, Dreinhöfer KE, Hauptmann M, Hoffmann F, Hoffmann W, Kaiser T, Klinkhammer-Schalke M, Koller M, Kostuj T, Ortmann O, Schmitt J, Schünemann H, Geraedts M. Versorgungsnahe Daten für Versorgungsanalysen – Teil 3 des Manuals. *Gesundheitswesen*. 2023 Aug;85(8-09):718-724. doi: 10.1055/a-1966-0104

Pfaff H, Schmitt J. Reducing uncertainty in evidence-based health policy by integrating empirical and theoretical evidence: An EbM+theory approach. *J Eval Clin Pract*. 2023 Dec;29(8):1279-1293. doi: 10.1111/jep.13890.

Pfaff H, Schmitt J. Shifting from Theoretical Best Evidence to Practical Best Evidence: an Approach to Overcome Structural Conservatism of Evidence-Based Medicine and Health Policy. *Gesundheitswesen*. 2024 Sep;86(S 04):S239-S250. doi: 10.1055/a-2350-6435

A.1.19 Ecker + Ecker GmbH

Autorinnen und Autoren

- Beuermann, Janik
- Huraskin, Danyil
- Köhnemann, Florentin
- Oldeland, Jens

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Köhnemann, Florentin; Dr.

Huraskin, Danyil; Dr.

Oldeland, Jens; Dr.

Beuermann, Janik

--

--

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Ecker + Ecker GmbH |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Ecker + Ecker GmbH ist als Unternehmensberatung auf das Gesundheitswesen spezialisiert. Als renommierte Fachberatung bietet sie seit mehr als 10 Jahren maßgeschneiderte Lösungen für den Market Access von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Schwerpunkte des Leistungsspektrums in Deutschland sind die frühe Nutzenbewertung und Preisverhandlungen im Rahmen des AMNOG, sowie Preis- und Festbetragsanalysen im Produktlebenszyklus. Zusammen mit der 2023 gegründeten Schwesterfirma Accessus Health GmbH unterstützt Ecker + Ecker länderübergreifend zur europäischen Nutzenbewertung (EU-HTA).

Die Ecker + Ecker GmbH begrüßt im Wesentlichen die im Entwurf des Methodenpapiers Version 8.0 aufgenommenen Ergänzungen und Überarbeitungen. Darüber hinaus ist eine zunehmende Harmonisierung der methodischen Anforderungen an das EU-HTA, z. B. hinsichtlich der Interpretation kombinierter Endpunkte sowie der Durchführung systematischer Recherchen, positiv zu bewerten. Im Folgenden werden dennoch einige spezifische Anpassungen vorgeschlagen, die insbesondere darauf abzielen, die methodische Beschreibung, die der metaanalytischen Zusammenfassung zugrunde liegt, zu präzisieren.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (Seite 66f)	<u>Anmerkung:</u> In diesem Abschnitt erläutert das IQWiG, dass im Rahmen der Nutzenbewertung eines Arzneimittels gemäß § 35a SGB V der pharmazeutische Unternehmer u. a. Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung machen muss. Es finden sich jedoch keine methodischen Anmerkungen, wie das Institut die Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung überprüft. Die Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung durch das IQWiG weist Inkonsistenzen auf. Insbesondere werden Kostendarstellungen in vergleichbaren therapeutischen Situationen ungleich bewertet oder die Bewertungen durch das IQWiG weichen nicht unerheblich vom Vorgehen des G-BA in den Beschlüssen ab. Diese Inkonsistenzen sind wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Dies wurde bereits in den Stellungnahmeverfahren zu hAllgemeine Methoden, Entwurf für die Version 4.2 vom 18.06.2014, Entwurf für die Version 5.0 vom 07.12.2016, Entwurf für die Version 6.0 vom 05.12.2019, Entwurf für die Version 6.1 vom 23.08.2021 und dem Entwurf für die Version 7.0 vom 06.12.2022 angeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme wird die Einführung eines neuen Unterabschnitts „3.3.3.1 Kosten“ in den Abschnitt „3.3.5 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V“ vorgeschlagen, der auf die Bewertungsmethodik der Angaben zu den Kosten der Therapie eingeht. In diesem Unterabschnitt wäre u. a. zu beschreiben,</p> <ul style="list-style-type: none"> • welche Packungen für eine Kostenkalkulation herangezogen werden, • welche Abzüge vom Apothekenverkaufspreis abgezogen werden, • wann Kostenspannen angesetzt werden, • welche Kostenpositionen saldiert werden, • inwieweit Companion Diagnostics als zusätzliche GKV-Leistung berücksichtigt werden, • welche Sonderregeln für die Kostendarstellung bei Orphan Drugs bestehen.
Abschnitt 3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept) (Seite 74)	<p>Anmerkung:</p> <p>Wir begrüßen die stärkere Einbindung des IQWiG in den Prozess der AbD mit dem Ziel, die Belastbarkeit und Versorgungsrelevanz der zu erhebenden Evidenz sicherzustellen. Dabei müssen auch die bisher identifizierten Limitationen der AbD sowie die derzeit - u. a. durch das IQWiG - diskutierten möglichen Weiterentwicklungen kritisch berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung erforderlich</p>
Abschnitt 10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (Seite 205 + 206)	<p>Anmerkung:</p> <p>Es bleibt unklar, mit welcher Methode die in einem kombinierten Endpunkt zusammengefassten Einzelereignisse sowohl für die Ereignisse im Teilendpunkt als auch nur für die qualifizierenden Ereignisse ausgewertet und in welcher Detailtiefe berichtet werden sollen. Die Darstellung über den deskriptiven Charakter</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>hinaus ist aufgrund geringer Ereigniszahlen methodisch herausfordernd. Der durch eine umfängliche statistische Auswertung resultierende Informationsgewinn steht regelhaft in keinem Verhältnis zu dem damit verbundenen Aufwand. Dies gilt insbesondere für Subgruppenanalysen von zusammengesetzten Endpunkten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG ergänzt, dass eine Auswertung der Einzelereignisse auf deskriptive Art und nur für die Gesamtpopulation erfolgen soll oder ergänzt eine Methodenempfehlung für ein geeignetes Verfahren.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die metaanalytischen Zusammenfassung von 2 Studien wird als Standardvorgehen ein Modell mit festen Effekten festgelegt, wobei die inverse Varianzmethode bei stetigen Daten und die Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten verwendet werden sollen. Welches Vorgehen für alle anderen Datenstrukturen wie z. B. Zähldaten oder Daten aus Ereigniszeitanalysen verwendet werden soll, wird nicht aufgeführt. Eine geeignete Option stellt auch hier die generisch einsetzbare inverse Varianzmethode dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG ergänzt, dass für alle übrigen Datenstrukturen ebenfalls die inverse Varianzmethode bei der metaanalytischen Zusammenfassung von 2 Studien verwendet werden soll.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Für die metaanalytische Zusammenfassung von 3 bis 4 Studien wird für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio die Methodik einer Bayes'sche Metaanalyse mit zufälligen Effekten und der Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte als Standard festgelegt. Für sonstige Effektmaße wie Mittelwertdifferenzen (MD), Risikodifferenzen oder Rate Ratios ist eine projektspezifische Entscheidung zur Wahl der Methodik vorgesehen. Diese unterschiedlichen methodischen Ansätze können beispielsweise zu unterschiedlichen Aussagen von metaanalytischen Zusammenfassungen der Effektschätzer SMD und MD führen, was vermieden werden sollte. Eine weitere Problematik ergibt sich aus dem Fehlen einer zuverlässigen Methode zur quantitativen Zusammenfassung</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>von MD bei der Berechnung indirekter Vergleiche nach Bucher, die regelhaft auf MD und nicht SMD beruht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG leitet eine A-Priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter für Metaanalysen mit den Effektmaßen Mittelwertdifferenz und Risikodifferenz her und stellt diese im Methodenpapier dar. Ebenso ergänzt das IQWiG die in der Publikation von Lilienthal et al. [1] hergeleiteten A-Priori-Verteilungen des Heterogenitätsparameters im Methodenpapier. Zusätzlich wird klargestellt, welche A-Priori-Verteilung für die aufgeführten Effektmaße als geeignet angesehen wird, z. B. ein uniformer nicht informativer Prior [-Inf, Inf] oder ein Normalverteilungsprior N(0,100). Entsprechende Angaben zur Art der Prior-Verteilung für das Effektmaß wurden in der Publikation von Lilienthal et al. [1] nicht gemacht.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Die metaanalytische Zusammenfassung von 3 bis 4 Studien soll, wenn sinnvoll, mittels Bayes'scher Metaanalyse erfolgen. Hierfür schlägt das IQWiG eigens ermittelte A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter vor [1]. Es wird jedoch nicht ausgeführt, inwieweit die von Turner und Rhodes [2,3] ermittelten A-Priori-Verteilungen zulässig sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG stellt explizit klar, ob und wie die A-Priori-Verteilungen von Turner und Rhodes zu verwenden sind.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung von 3 bis 4 Studien mittels Bayes'scher Metaanalyse sollen mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte abgeglichen werden. Es bleibt unklar, wie vorgegangen werden soll, wenn der Abgleich unterschiedliche Resultate liefert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG ergänzt, dass eine qualitative Zusammenfassung nur dann durchgeführt wird, wenn beispielsweise aufgrund der Heterogenität der Daten eine metaanalytische Zusammenfassung mittels Bayes'scher Metaanalyse keine aussagekräftigen Resultate liefert.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Die metaanalytische Zusammenfassung von 3 bis 4 Studien soll, wenn sinnvoll, mittels Bayes'scher Metaanalyse erfolgen. Es ist jedoch unklar, ob p-Werte für den Effektschätzer angegeben werden sollen oder ob die Darstellung der Grenzen der 95 % Kredibilitätsintervalle (Krl) ausreichend ist. Falls p-Werte benötigt werden, ist weiterhin unklar, ob diese aus der prädiktiven posteriori-Verteilung des Effektschätzers mittels Markow-Chain-Monte-Carlo (MCMC) ermittelt werden sollen oder ob es ausreicht, sie aus den Krl-Grenzen abzuleiten [4]. Die Berechnung des p-Wertes mittels MCMC ist mit einem erheblichen Rechenaufwand verbunden, insbesondere wenn sehr viele Analysen (z. B. auch Subgruppenanalysen) durchgeführt werden müssen. Dies führt zu einem stark erhöhten Zeitaufwand insgesamt, der für die Bayes'sche Meta-Analyse benötigt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG stellt klar, ob und in welcher Form p-Werte für Bayes'sche Metaanalysen berichtet werden müssen und wie diese zu berechnen sind. Aufgrund des erhöhten Rechenaufwands wäre es sinnvoll, die p-Werte via MCMC allenfalls für die Gesamtpopulation, nicht aber für Subgruppenanalysen, und lediglich durch Approximation des p-Wertes aus den Grenzen der posteriori-Verteilung zu schätzen.</p>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)	<p>Anmerkung:</p> <p>Als Datengrundlage für die Schätzung der informativen A-Priori-Verteilungen nutzten Lilienthal und Kollegen [1] die Ergebnisse der Metaanalysen aus bereits publizierten und öffentlich zugänglichen IQWiG-Berichten. Die dafür erstellte Datenbank ist jedoch nicht öffentlich zugänglich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das IQWiG veröffentlicht die genutzte Datenbank, um den wissenschaftlichen Fortschritt bei der Verwendung von Bayes'schen Methoden in der frühen Nutzenbewertung zu beschleunigen. Eine mögliche Weiterentwicklung könnten hier indikationsspezifische A-Priori-Verteilungen darstellen.</p>
Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (Seite 228)	<p>Anmerkung:</p> <p>Es fehlen wichtige methodische Klarstellungen für die Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen. Dies betrifft insbesondere die Auswahl der Methode zur Schätzung des</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	Heterogenitätsparameters τ bei einem Modell mit zufälligen Effekten sowie eine Heuristik für sehr kleine Netzwerke, die beschreibt, wann die Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten nicht mehr sachgerecht wäre und somit ein Modell mit festen Effekten zu bevorzugen sei. Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG ergänzt die methodischen Anforderungen zu Netzwerk-Metaanalysen in einem neuen Absatz/Abschnitt.
Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (Seite 228)	Anmerkung: Es fehlen Informationen zur Darstellung von Netzwerk-Metanalysen. Es ist nicht angegeben, inwieweit Behandlungs-Rankings (Rankogram, SUCRA und P-Scores) oder Forest Plots, League Tables etc. im Rahmen einer Nutzenbewertung von Relevanz sind. Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG ergänzt die Anforderungen zur Darstellung von Ergebnissen validier Netzwerk-Metaanalysen in einem neuen Absatz/Abschnitt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/rsm.1685>.
- [2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Statistics in Medicine. 2015; 34(6): 984-98. <https://doi.org/10.1002/sim.6381>
- [3] Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. Journal of Clinical Epidemiology. 2015; 68(1): 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.08.012>
- [4] Altman DG, Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval. BMJ. 2011; 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2304> |

A.1.20 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e. V. (DGU)

Autorinnen und Autoren

- Kladny, Bernd
- Pennig, Dietmar



Deutsche Gesellschaft für
Orthopädie und Unfallchirurgie



DEUTSCHE GESELLSCHAFT
FÜR ORTHOPÄDIE UND
ORTHOPÄDISCHE CHIRURGIE



DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
UNFALLCHIRURGIE

DGOU-/ DGOOC-/ DGU-Geschäftsstelle · Straße des 17. Juni 106-108 · 10623 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Siegburger Str. 237
50679 Köln

GESCHÄFTSSTELLE

DGOU / DGOOC /DGU e. V.
Straße des 17. Juni 106-108
(Eingang Bachstraße)
10623 Berlin

www.dgou.de

www.dgooc.de

www.dgu-online.de

Berlin, 29.04.2025

**Gemeinsame Stellungnahme
der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU),
der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und
der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)
zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 8.0**

Sehr geehrte Frau Reimann

die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie nehmen Bezug auf die Anfrage des IQWiG zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 8.0, vom 25.02.2025.

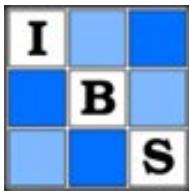
Hierzu verweisen wir auf unsere Stellungnahme zur Version 5.0 aus dem Jahre 2017, welche wir diesem Schreiben nochmals beifügen sowie auf unsere gleichlautenden Rückmeldungen zur Version 6.0 vom 22.01.2020, zur Version 6.1 vom 04.10.2021 sowie zur Version 7.0 vom 27.02.2023. Die hier enthaltenen Äußerungen möchten wir hiermit nochmals bekräftigen.

Prof. Dr. Dietmar Pennig
Generalsekretär DGOU
Generalsekretär DGU

Prof. Dr. Bernd Kladny
Stellv. Generalsekretär DGOU
Generalsekretär DGOOC

Vorstand (gemäß §26 BGB Abs. 1)
Präsident: Prof. Dr. Christoph Lohmann, Stellvertretender Präsident: Prof. Dr. Ulrich Stöckle
Generalsekretär: Prof. Dr. Dietmar Pennig, Stellvertretender Generalsekretär: Prof. Dr. Bernd Kladny

A.1.21 Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS)



Stellungnahme zum Entwurf der Version 8.0 des IQWiG-Papiers
„Allgemeine Methoden“
durch die gemeinsame Präsidiumskommission
„Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTIG“ der GMDS und IBS-DR

Im „Allgemeinen Methodenpapier“ werden die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen der Arbeit am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erläutert. Die derzeit gültige Fassung ist die Version 7.0 vom 19. September 2023. Am 25. Februar 2025 hat das IQWiG einen Entwurf der neuen Version 8.0 vorgelegt. In der Version 8.0 wurden im Vergleich zur Version 7.0 neben redaktionellen Änderungen und Aktualisierungen der Referenzen auch inhaltliche Ergänzungen durchgeführt. Hier ist insbesondere das neue Kapitel 8 zur Einbindung von Betroffenen zu nennen. Aus biometrischer Sicht sind die Änderungen im Kapitel 10 (vormals Kapitel 9) zur Informationsbewertung von besonderem Interesse. Auf diese gehen wir unten näher ein.

Die Kommission begrüßt die regelmäßige Überarbeitung der „Allgemeinen Methoden“. Die stetige Fortentwicklung relevanter Methoden macht dies unerlässlich. Die Kommission ist offen für eine fachliche Diskussion mit dem IQWiG in Bezug auf geeignete Methoden und unterstützt das Institut in dieser Hinsicht gerne.

Die Kommission hat folgende spezifische Anmerkungen:

Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen

Die Ergänzung des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe Bayesianischer Methoden in Abschnitt 10.3.7 wird von der Kommission grundsätzlich begrüßt. Zu dem Thema hat es in den vergangenen Jahren im Rahmen von Jahrestagungen unserer Fachgesellschaften wiederholt einen fachlichen Austausch gegeben.

Für den speziellen Fall von 3 bis 4 Studien ist nun beim Standardvorgehen eine Bayesianische Metaanalyse mit zufälligen Effekten vorgesehen. Die A-priori-Verteilung für den Effekt ist hierbei nicht informativ, während eine informative A-priori-Verteilung für den Heterogenitätsparameter tau wie in Lilienthal et al (2024) beschrieben abhängig von der Skala des Behandlungseffekts gewählt wird. Nach Auffassung der Kommission wäre dieses Vorgehen auch geeignet bei Vorliegen von lediglich 2 Studien oder auch bei 5 oder mehr Studien. Wenn viele Studien vorliegen, hat die Wahl der A-priori-Verteilung wenig Einfluss auf die Ergebnisse, da die Daten die A-posteriori-Verteilung dominieren und nicht die A-priori-Verteilung wie bei wenigen Studien. Insbesondere die Anwendung eines Modells mit festem Effekt bei 2 Studien erschließt sich nicht und schafft nur unnötig Inkonsistenzen im Vorgehen, zumal die Bayesianische Metaanalyse explizit für den Fall von 2 Studien vorgeschlagen und untersucht wurde (Friede et al, 2017). Die Kommission schlägt vor, das Vorgehen zu überdenken und zugunsten der vorgeschlagenen Bayesianischen Metaanalyse einheitlicher zu gestalten.

Referenzen

Friede T, Röver C, Wandel S, Neuenschwander B (2017) Meta-analysis of two studies in the presence of heterogeneity with applications in rare diseases. *Biometrical Journal* 59: 658–671.

Lilenthal J, Sturtz S, Schürmann C, Maiworm M, Röver C, Friede T, Bender R (2024) Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Research Synthesis Methods* 15: 275–287.

Über die GMDS e.V.

Die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. ist mit derzeit ca. 2.000 Mitgliedern die einzige wissenschaftliche Fachgesellschaft in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die die fünf Disziplinen Medizinische Informatik, Medizinische Biometrie, Epidemiologie, Medizinische Dokumentation und Medizinische Bioinformatik und Systembiologie gemeinsam vertritt. Sie kooperiert mit einer Reihe benachbarter Fachgesellschaften und Verbände. Zudem entwickelt sie die Fachgebiete weiter durch sachverständige Repräsentation u. a. bei der Planung von Förderungsmaßnahmen der Öffentlichen Hand, bei Fragen der Standardisierung und Normung, bei der Errichtung von Lehrinstitutionen, bei Ausbildungs-, Weiter- und Fortbildungsfragen und bei gesetzgebenden Maßnahmen.

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik,
Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.
c/o TMF e.V.
Charlottenstraße 42
10117 Berlin
www.gmds.de

Über die IBS-DR

Die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) umfasst die in der Bundesrepublik Deutschland ansässigen Mitglieder der Internationalen Biometrischen Gesellschaft. Die Internationale Biometrische Gesellschaft fördert die Entwicklung von statistischer und mathematischer Theorie und die Anwendung ihrer Methoden in den Biowissenschaften. Anwendungsgebiete sind unter anderem biomedizinische Wissenschaften und öffentliches Gesundheitswesen, Ökologie, Umweltwissenschaft, Forstwissenschaft und Landwirtschaft.

Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft
c/o Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bünteweg 2
D-30559 Hannover
<https://biometrische-gesellschaft.de/>

A.1.22 Gemeinsame Stellungnahme der Patients & Citizens Involvement Group (PCIG) und Health Technology Assessment International (HTAi)

Autorinnen und Autoren

- Bertelsen, Neil
- Holtorf, Anke-Peggy
- Koola Fischer, Catherine
- Single, Ann
- Toledo Chávarri, Ana

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Frau Dr. Anke-Peggy Holtorf; HTAi Patients & Citizens Involvement Group (PCIG); Project Koordinatorin, Mitglied des Steering Committee

Catherine Koola Fischer, Director of Patient Engagement at the Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Mitglied des PCIG Steering Committee

Frau Dr. Toledo Chávarri, Ana, Researcher, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Mitglied des PCIG Steering Committee

Herr Neil Bertelsen, Mitglied des PCIG Steering Committee,

Frau Ann Single, Vize-Präsidentin HTAi, Mitglied des PCIG Steering Committee,

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:** Patients & Citizens Involvement Group (PCIG), HTAi (www.htai.org)
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Wir haben uns spezifisch auf die Durchsicht der Teile des Dokumentes beschränkt, die sich auf die Einbindung der Betroffenen beziehen (Kapitel 8, Einbindung von Betroffenen).

Im Allgemeinen sind wir der Meinung, dass der Abschnitt hervorragend geschrieben ist und auf einem soliden Fundament aufbaut. Die Prozesse sind gut beschrieben und bieten den Forschern und Teilnehmern ausreichend Hintergrundinformationen und methodische Anleitungen. Wir gratulieren dem IQWiG zu einem umfassenden Methodenüberblick.

Es wird hilfreich sein, auch der internationalen Gemeinschaft Zugang zu diesem Leitfaden zu verschaffen, indem er nicht nur auf Deutsch, sondern auch auf Englisch veröffentlicht wird. Gleichermaßen wäre für alle Erkenntnisse wünschenswert, die sich aus der Anwendung im Laufe der Zeit ergeben.

Im Folgenden heben wir einige spezifische Hinweise oder Verbesserungsvorschläge hervor.

- 1.) **HTA Berichte oder Empfehlungen:** Obwohl das Dokument die verschiedenen Methoden und Ansätze zur Patienten-/Betroffenenbeteiligung sowie einige der potenziellen Hürden sehr gut beschreibt, wird nicht darauf eingegangen, wie das angewandte Verfahren und die durch die verschiedenen Formen der Einbindung der Betroffenen gewonnenen Informationen, Daten und Hinweise im Bericht und in den Empfehlungen dokumentiert und verwendet werden.
Da dieser Abschnitt erstmals in die Leitlinien aufgenommen wurde, wäre es nützlich und wichtig, die Verwendung der Informationen und das relative Gewicht, das ihnen im Vergleich zu den Erkenntnissen aus den klinischen, quantitativen Studien beizumessen ist, zu erklären. Einerseits ist dies für die Forscher wichtig, die den Bericht verfassen, und andererseits ebenso für die betroffenen Teilnehmer, um ihnen zu zeigen, dass und wie ihre Arbeit zu dem Bewertungsprozess beitragen oder die Empfehlungen beeinflussen kann. In der Studie von PCIG („360° stakeholder review on experiences“; als Anlage 01 beigelegt) wurde der Mangel an Berichterstattung oder Nutzung der Informationen als eine Kern-Lücke identifiziert, die sich negativ auf das Vertrauen der Patientengemeinschaft in die Prozesse und ihre zukünftige Motivation zur Zusammenarbeit auswirken kann. Es gibt eine sehr kurze Erwähnung des Berichtens oder Zusammenfassens im Abschnitt 8.3.5 'Qualitative Forschungsergebnisse', aber nicht für die anderen Formen der Eingaben.
- 2.) **Rückmeldung an die Beitragenden:** Zusätzlich und zusammenhängend mit dem vorherigen Punkt empfehlen wir, den Teilnehmenden (z.B. Befragte, Patientenorganisationen oder anderen Betroffenen) eine Rückmeldung darüber zu geben, wie der Beitrag verwendet wurde und wie er zu den Empfehlungen beigetragen hat – oder was möglicherweise beim nächsten Mal verbessert werden könnte.
In unserer Studie (siehe oben: „360° ...“) haben wir gelernt: Wenn dies nicht geschieht, entsteht schnell der Eindruck bei den Teilnehmenden, dass ihre Eingaben nicht genutzt werden, ihre Informationen für IQWiG keinen Wert und keinen Einfluss haben. Neben der Steigerung des Vertrauens kann die Praxis der Rückmeldung dazu beitragen, die Qualität der Zusammenarbeit, Interaktionen und Eingaben im Laufe der Zeit zu verbessern.
- 3.) **Feststellung der Ziele für die Betroffenen-Einbindung:** Wir haben festgestellt, dass die Formulierung eines klaren Ziels für die Patientenbeteiligung (sowohl übergreifend als auch aufgabenspezifisch) entscheidend dazu beiträgt,

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

sicherzustellen, dass das gewählte Vorgehen, die Methodik, und die Rahmenbedingungen geeignet sind, um das Ziel zu erreichen (siehe Abelson et al. 2016; momentan Referenz 11 in Ihrem Entwurf Version 8).

Während einige Abschnitte des vorliegenden Methodenentwurfs (Version 8) explizite Ziele enthalten, ist dies in Abschnitt 8 nicht der Fall. Möglicherweise ist beispielsweise das Ziel, wissenschaftliche Erkenntnisse durch Patientenwissen zu ergänzen, oder es können Ziele sein, die für die übergreifenden HTAi-Werte Relevanz, Fairness und Gerechtigkeit oder den jüngsten WHO-Beschluss zur gesellschaftlichen Teilhabe relevant sind. Ziele können auch für einzelne Teilinterventionen unterschiedlich sein, wie man in der beigefügten Veröffentlichung gut erkennen kann. Typischerweise sind die übergreifenden Ziele partizipatorischer Prozesse: Demokratisch, Entwicklungsfördernd, Wissenschaftlich, Instrumental (Abelson et al. 2016).

Das Hinzufügen eines klaren Ziels unterstützt nicht nur eine angemessene Überprüfung der Methoden/Ansätze, sondern kann auch die Klarheit innerhalb der Agentur und unter den Patienten oder Betroffenen fördern, die Sie einbeziehen möchten. Außerdem würden formulierte Einzelziele auch die Tabelle 10 (Seite 175) stärken, aus der ja hervorgeht, dass für unterschiedliche Prozesse unterschiedliche Formen der Einbindung genutzt werden, aber nicht erklärt ist, warum das so ist.

4.) **Zusammenfassung der relevanten Informationen für eingebundene**

Betroffene: Das HTAi PCIG hat Ressourcen und Instrumente entwickelt, die es den HTA-Institutionen ermöglichen, den Betroffenen oder Patientenakteuren, die eingeladen werden, um beizutragen, eine Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte eines Antrags in einfacher Sprache zur Verfügung zu stellen. (siehe 02 SIP Dokumentation). Diese Informationen unterstützen die Beteiligten dabei, Ihre Eingaben spezifisch und gezielt auf die Besonderheiten der Gesundheitstechnologie auszurichten, die betrachtet wird. Wir regen an, dass diese Form der Information für die Betroffenen zu berücksichtigen, um die Relevanz und Qualität der Beiträge der Patienten- oder Betroffenen weiter zu verbessern.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Positiv möchten wir einige Erwägungen hervorheben, die das IQWiG aus unserer Sicht beispielhaft in diesem Entwurf erörtert hat:

- Das Anstreben eines Gleichgewichts zwischen der Optimierung der Patientenbeteiligung und der Belastung, die mit der Teilnahme für die Betroffenen verbunden sein kann
- Einbezug schwer erreichbarer Zielgruppen und Erreichen von Repräsentativität unter Berücksichtigung der zeitkritischen Grenzen verschiedener Prozessrahmen-Bedingungen
- Verpflichtung zum Einbeziehen der Betroffenen sowohl in die Nutzenbewertung als auch in die Arzneimittelbewertung in Formaten, die in den entsprechenden Zeitplänen entsprechen
- Berücksichtigung ethischer und emotionaler Aspekte der Beteiligung und Ermöglichung des Ansatzes zum "aktiven Zuhören" sowie der Möglichkeit, Pausen oder Pausen einzulegen, wenn solche Aussagen oder Bezeugungen psychische oder physische Belastungen verursachen können
- Erhebung spontaner Rückmeldungen und strukturierte Befragungen im Anschluss an die Teilnahme an Interviews, die regelmäßig ausgewertet und bearbeitet werden
- Nutzertests, die beinhalten, dass Informationen in einem inklusiven und für betroffene Personen zugänglichen Format vermittelt werden
- Aufnahme von Patientenvertreterinnen und -vertretern in das IQWiG-Kuratorium
- Erstellung von "Patientenpfaden", um komplexe Prozesse zu visualisieren und Fragen und Entscheidungen zu einer Erkrankung umfassend zu leiten
- Erfahrung mit und Interesse an der Integration von Patientenpräferenzdaten
- Nutzung von Beobachtungen in sozialen Medien, um Antworten auf häufig gestellte Fragen aus der Patientengemeinschaft zu erstellen
- Einbindung von Patientenvertretern in die Themenauswahl für Technologiebewertungen und Berichte

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemein en Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kapitel 8.1.3 (Seite 155)	<u>Anmerkung:</u> Der Ausdruck 'Betroffene' wird in 8.1.3 / Seite 155 eingeführt. Betroffene könnten auch die an der Versorgung des Patienten beteiligten (z.B.,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemein en Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Ärzt*innen, Pfleger*innen) sein. Daher ist eventuell nicht eindeutig, wer hiermit gemeint ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dieses sollte hier vielleicht differenziert werden und gegebenenfalls eine Referenz eingefügt werden, wo diese Form der Einbindung beschrieben ist.</p>
Kapitel 8.1.4 / Seite 157 Ausserdem in Kapitel 8.2.2.1 (page 161)	<p>Anmerkung: Gebrauch der Ausdrücke Fokusgruppen oder Gruppeninterviews oder Fokusgruppeninterviews:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: vielleicht zumindest einmal erklären, dass es das Gleiche ist, oder nur einen Ausdruck benutzen.</p>
Kapitel 8.1.5 / Seite 157/158	<p>Anmerkung: In den Methodenentwürfen wird nirgends erwähnt, wie die beteiligten Betroffenen entschädigt werden (Fair Market Value?) insbesondere nicht im Abschnitt „Wege zur Gewinnung der Betroffenen“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Erläutern Sie bitte im Text den Ansatz des IQWiG in Bezug auf finanzielle Entschädigungen für Betroffene und begründen Sie, warum diese so angeboten werden oder nicht.</p>
Kapitel 8.1.5 / Seite 157/158	<p>Anmerkung: Die vorgeschlagenen Rekrutierungstechniken haben spezifische Einschränkungen (z. B. können Schneeballsysteme eine homogene Stichprobe aus einer heterogenen Population rekrutieren). Diese sollten den IQWiG Mitarbeiter*innen bewusst sein.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bitte nehmen Sie diese Einschränkungen in den Abschnitt auf und schlagen Sie für jedes Projekt mehrere Rekrutierungskanäle vor, um die Limitierungen eines einzelnen Kanals zu lindern.</p>
Abbildung 17, Seite 160	<p>Anmerkung: Der Ausdruck ‘Patientenwege’ ist möglicherweise missverständlich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Ausdruck ‘Patientenwege’ sollte definiert werden oder ein Querverweis auf Seite 170 gegeben werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemein en Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Section 8.2.2.1, Letzter Absatz	<u>Anmerkung:</u> Besonders lobenswert! <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> keine
Section 8.2.2.3, page 163	<u>Anmerkung:</u> mehrere Technologie-Entwickler haben ihre Prozesse angepasst und systematische Patienteneinbindung darin aufgenommen, was sowohl die Interaktion mit Patienten einschließt als auch die Sammlung von Daten (qualitative Studien, Präferenzstudien, digitale Daten, usw.) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es könnte hilfreich für IQWiG Mitarbeiter*innen und Technologieentwickler sein, einen Hinweis darauf zu geben, was geschieht, wenn der Entwickler der Gesundheitstechnologie solche Informationen über Benutzertests, die während der Entwicklung der Technologie gesammelt wurden, bereits als Teil des Dossiers eingereicht hat.
Section 8.2.2.7, page 167	<u>Anmerkung:</u> Dass die Betroffenen im Kuratorium vertreten sind, ist lobenswert. Allerdings bleibt unklar, wie stark diese Vertretung ist und ob sie die gleichen Rechte hat wie andere Kuratoriumsmitglieder. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Könnte man noch eine Zahl beifügen, um wie viele Kuratoriumsmitglieder es sich handelt und welchen Anteil des Kuratoriums sie ausmachen? Könnte noch explizit in den Text aufnehmen, ob diese die gleichen Rechte haben oder – wie im G-BA – nicht (in diesem Fall ev. mit Begründung).
Section 8.2.3.1	<u>Anmerkung:</u> An die Umfrage / Erhebung schließt sich eine Analyse an, in der Regel mit dem Ziel, übergreifende Themen, Wahrnehmungen und Einstellungen der Teilnehmer/Betroffenen in den erhobenen Daten zu identifizieren und zu analysieren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wäre nützlich, hier hinzuzufügen, welche Form der Analyse die Standardpraxis sein wird. Soll sie den Standards der veröffentlichten qualitativen Literatur (siehe folgende Seite) folgen, oder werden Einschränkungen bzw. Zusatanweisungen berücksichtigt werden? Klarheit über die Analyse sowie die Veröffentlichung der Erhebungsmethoden und -ergebnisse fördern die Transparenz, unterstützen den Aufbau einer soliden Evidenzbasis für die Erforschung von Patientenaspekten und können dazu beitragen, die Belastung durch die Patientenbeteiligung und die falsche Einstufung von partizipativen Prozessen als Forschung zu verringern.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemein en Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Section 8.2.3.2 / page 171	<p><u>Anmerkung:</u> Wie wird damit umgegangen, wenn die 'Patientenwege' für ein Krankheitsbild schon ausgehend beschrieben sind (z.B. durch Daten des Entwicklers im Dossier) bzw. Veröffentlicht (zB. durch Forscher, Patientenorganisationen usw.)?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Verweis auf andere Kapitel, falls dies an anderer Stelle beschrieben ist oder auf zukünftige Leitlinien, falls das noch nicht definiert ist. Oder, falls diese Evidenz nicht benutzt werden wird, sollte das auch erwähnt werden.</p>
Section 8.2.3.2 / page 171	<p><u>Anmerkung:</u> Vorschlag zu Tabelle 9.</p> <p>Zur Klärung der Frage „Was wissen die Bürger bereits?“ empfehlen <i>Dumez und L'Esperance</i> (2024; Beilage 03), das Wissen der Patienten in einer Form zusammenzufassen, die sich danach richtet, woher die Patienten ihr Wissen beziehen (System, Selbst und Gemeinschaft). Angesichts der Breite des Wissens kann eine klare Ausrichtung und Prozessreflexion darüber, welche Teile ihres Wissens gesucht werden und welche nicht, die Prozesse stärken.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Anleitung und Referenz aufnehmen.</p>
Section 8.2.3.3	<p><u>Anmerkung:</u> Das Institut gibt an, im Rahmen mehrerer Projekte Erfahrungen mit Patientenpräferenzstudien gesammelt zu haben. Was waren die Erkenntnisse aus diesen Projekten, und werden Informationen über Patientenpräferenzen für verschiedene Bewertungen eingeholt und in den Abschlussbericht oder die Empfehlungen aufgenommen?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bitte gehen Sie näher darauf ein, unter welchen Bedingungen Patientenpräferenzdaten in die Bewertungen einbezogen werden.</p>
	<p>Es wäre vielleicht nützlich, alle URL / Links in den Referenzen zu testen und gegebenenfalls auf den neuesten Stand zu bringen, bevor das Dokument in der finalen Version veröffentlicht wird. Beispiele</p> <p>Referenz 176: korrekte Internetverbindung: https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/qualitative-studies-checklist/ (as of 11. April. 2025)</p> <p>Referenz 417: Dies Verbindungsangabe hat sich geändert und wird sich demnächst wahrscheinlich wieder ändern. Momentan ist es diese: https://healthtai.sharepoint.com/:b/s/IGWebsiteContent/EU2kREXL30xCqNQFuMOvziQBmimiJ-7yndZN070SxARstw?e=WrNUrK</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

01 Zwei Dokumente: Bericht zum PCIG-Projekt '360° Stakeholder experiences with Patient Involvement in HTA' und Veröffentlichung der Surveyergebnisse

02 SIP Dokumente

03 Neue Referenz: Dumez, V., L'Espérance, A. Beyond experiential knowledge: a classification of patient knowledge. *Soc Theory Health* 22, 173–186 (2024).
<https://doi.org/10.1057/s41285-024-00208-3>

Abelson J, Wagner F, DeJean D, Boesveld S, Gauvin FP, Bean S, et al. Public and Patient Involvement in Health Technology Assessment: A Framework for Action. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [Internet]. 2016 Sep [cited 2023 Oct 27];1–9. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0266462316000362> (Momentan Referenz 11 in Ihrem Dokument).

A.1.23 Geschäftsstelle des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten

Autorinnen und Autoren

- Schwartze, Stefan

Von: [REDACTED]
An: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Betreff: AW: IQWiG - Allgemeine Methoden 8.0: Entwurf zur Stellungnahme bis zum 29.04.2025 (12:00 Uhr)
Datum: Dienstag, 29. April 2025 18:11:21
Anlagen: [image003.png](#)
[250226_IQWIG_Allgemeine-Methoden_8.0.pdf](#)

Von Extern! Sind Anhänge und Links sicher? **Erst checken, dann klicken!**

Sehr geehrter Herr Dr. Kaiser,
sehr geehrte Frau Dr. Eikermann,

vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum Entwurf für die Allgemeinen Methoden 8.0 des IQWiG. Wir haben uns vorrangig mit dem neuen Kapitel zur Einbindung von Betroffenen beschäftigt und nur wenige Anmerkungen.

Kapitel 8.1.4 „Methoden der Einbindung von Betroffenen“ und Kapitel 8.2, „Formen und Ziele der Einbindung von Betroffenenperspektiven“:

Aus unserer Sicht sollte im Methodenpapier noch etwas klarer hervorgehen, wie die Methoden zur Betroffeneneinbindung bzw. deren Ergebnisse im Vergleich zu anderen Methoden der Produkterstellung (vgl. Tabelle 10 auf S. 175), aber auch untereinander, gewichtet werden. Von Interesse wäre zum Beispiel, wie mit divergierenden oder widersprüchlichen Antworten oder Schilderungen verfahren wird.

Kapitel 8.1.5, „Wege zur Gewinnung von Betroffenen“, S. 158

„Da sich die Gewinnung von Teilnehmerinnen und Teilnehmern z. B. für Betroffenengespräche oder für die Erstellung von Erfahrungsberichten häufig als schwierig erweist (siehe Abschnitte 8.2.2.1 und 8.2.2.4), kann das Institut darüber hinaus weitere Wege nutzen, wie Anfragen bei Krankenhäusern, Spezialambulanzen und Arztpraxen, zu denen teilweise gewachsene Kooperationsbeziehungen bestehen oder auch bei lokalen Selbsthilfegruppen, die nicht in Bundesverbänden organisiert sind.“

Die Vorauswahl bzw. der Rückgriff auf „gewachsene Kooperationsbeziehungen“ wird hier kritisch gesehen, da die Ergebnisse der jeweiligen Beteiligung bzw. Befragung in der Folge einem Selektionsbias unterliegen können. Dies trifft insbesondere für den Fall, dass auf die Koordinierungs- bzw. Stabsstelle im G-BA zurückgegriffen wird (vgl. Kapitel 8.2.2.5, „Konsultationen“), zu.

Kapitel 8.2.3.2, „Patientenwege“

Wenn Patientenwege für die Erstellung für Gesundheitsinformationen genutzt werden, befürworten wir, dass, wo möglich, die Domänen Wissen(slücken), Entscheidungen -die bereits existierenden Entscheidungshilfen sind ein gutes Anwendungsbeispiel- und Kontaktstelle(n) im Gesundheitswesen Eingang in die Gesundheitsinformation finden.

Kapitel 8.1.5, „Wege zur Gewinnung von Betroffenen“ und Kapitel 8.4.2 „Erprobung neuer Ansätze zur Betroffeneneinbindung“

Grundsätzlich wäre wünschenswert, auch Patientinnen und Patienten bzw. Betroffene zu erreichen, die nicht organisiert sind. Wir befürworten daher die Weiterentwicklung der Wege zur Gewinnung von Betroffenen, wie sie u. a. in Kapitel 8.4.2 thematisiert wird, sowie auch die

Evaluation der Einbindung. Denkbar wären zum Beispiel eine Rekrutierung über social media oder per Aufruf bei Nutzerinnen und Nutzern von Gesundheits-Apps oder Digitalen Gesundheitsanwendungen.

Wir hoffen, dass diese Impulse hilfreich sind.

Beste Grüße aus Berlin,
Im Auftrag



Geschäftsstelle des Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten
Stefan Schwartze, MdB

Bundesministerium für Gesundheit
Mauerstraße 29, 10117 Berlin
Postanschrift: 11055 Berlin

[REDACTED]
[REDACTED]
www.patientenbeauftragter.de
www.bundesgesundheitsministerium.de

Bitte sparen Sie Papier und Energie, indem Sie diese E-Mail nicht ausdrucken.

Informationen zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten finden Sie hier:
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/datenschutz.html>

Von: [REDACTED]
Gesendet: Dienstag, 25. Februar 2025 14:30
An: [REDACTED]
Betreff: IQWiG - Allgemeine Methoden 8.0: Entwurf zur Stellungnahme bis zum 29.04.2025 (12:00 Uhr)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir setzen Sie darüber in Kenntnis, dass der Entwurf der **Allgemeinen Methoden Version 8.0** sowie die entsprechende Pressemitteilung auf unserer [Homepage](#) veröffentlicht wurden.

Bis zum **29.04.2025 (12:00 Uhr)** haben Sie die Möglichkeit hierzu eine Stellungnahme abzugeben. Bitte senden Sie die Stellungnahme an die folgende E-Mail-Adresse:

[REDACTED]

Freundliche Grüße

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)

Siegburger Str. 237, 50679 Köln

Institutsleitung / Director: Dr. med. Thomas Kaiser

A.1.24 Johnson & Johnson

Autorinnen und Autoren

- Eisele, Lewin
- Huschens, Susanne
- Mehnert, Angelika
- Perings, Dorothea

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Eisele, Lewin; Dr.

Huschens, Susanne; Dr.

Mehnert, Angelika; Dr.

Perings, Dorothea; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:**

**Johnson & Johnson
Johnson & Johnson Platz 1
41470 Neuss**

- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Johnson & Johnson begrüßt die in „Abschnitt 9 Informationsbeschaffung“ genannten eingeführten Änderungen.

Besonders hervorzuheben sind die folgenden Abschnitte:

- Abschnitt 9.1.1 Recherche in bibliografischen Datenbanken - Entwicklung von SLR-Suchstrategien: S. 187: Wegfall der Erwähnung der Option einer zusätzlichen Recherche nach nicht verschlagworteten Datensätzen (im Kontext nicht randomisierter Studien)
- Abschnitt 9.1.2 Suche in Studienregistern: S. 189: Wegfall der Suchpflicht im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der WHO bei Nutzenbewertungen von Arzneimitteln
- Abschnitt 9.1.4 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken (S. 191): Handsuche in ausgewählten Fachzeitschriften wird *nur im Ausnahmefall* durchgeführt (vorher: „kann sinnvoll sein“)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Metaanalysen

Abschnitt 10.3.7 (S. 223)

Anmerkung:

Text des Entwurfs 8.0:

„In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien sollte zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt werden sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [738].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [549]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen (siehe Abschnitt 3.1.4). Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.“

Limitationen des in Lilienthal et al. (2023) beschriebenen Ansatzes zur Bayesschen Metaanalyse

Der in Lilienthal et al. 2023 (1) vorgestellte Ansatz zur Bayesschen Metaanalyse weist eine Reihe von Limitationen auf, die in der Publikation auch explizit aufgeführt werden und bei der

Implementierung in Bewertungsverfahren – insbesondere in der frühen Nutzenbewertung – berücksichtigt werden sollten.

Ein wesentliches Problem, das von den Autoren selbst betont wird, ist der hohe Anteil falsch-negativer Ergebnisse bei Anwendung der vorgeschlagenen Bayesschen Methode:

“The high proportions of false negative results contradict using the Bayesian approach as a sole and universal method.”

Gerade im HTA-Kontext, in dem die Anzahl der verfügbaren Studien oft gering ist, kann dies dazu führen, dass ein tatsächlich vorhandener Zusatznutzen nicht erkannt wird.

Um diesem Problem zu begegnen, empfehlen die Autoren eine Kombination mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Im aktuellen Entwurf der Allgemeinen Methoden wird zwar ein solcher Abgleich der Bayesschen Metaanalyse mit der qualitativen Zusammenfassung (konkludente Effekte) vorgeschlagen:

„Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen.“

Es bleibt jedoch offen, wie bei Diskrepanzen zwischen beiden Ansätzen zu verfahren ist:

- Welche Methode soll bei widersprüchlichen Ergebnissen priorisiert werden?
- Gibt es ein Entscheidungskriterium oder eine Hierarchie?

Diese Unklarheiten bergen das Risiko uneinheitlicher Anwendungen und erschweren die Nachvollziehbarkeit der Bewertungsprozesse.

Zu frühe Integration in das Methodenpapier

Angesichts der von den Autoren selbst genannten Limitationen – insbesondere der sehr konservativen Ausrichtung mit einer hohen Rate falsch-negativer Ergebnisse – erscheint es verfrüh, den Ansatz bereits jetzt in die offiziellen Methoden des IQWiG zu überführen.

Zudem wird im Einleitungskapitel des Artikels von Lilienthal et al. festgestellt, dass das bestehende IQWiG-Verfahren in der Situation weniger Studien bereits komplex ist:

“The current approach used by the Institute [...] is rather complex and involves the calculation and comparison of multiple meta-analytic models.”

Die nun zusätzlich geforderte Anwendung einer Bayesschen Metaanalyse und Abgleich mit der qualitativen Zusammenfassung macht das Verfahren noch komplexer – ohne dass bislang ein klarer Mehrwert im Vergleich zum bisherigen Vorgehen demonstriert wurde.

Solange der neue Ansatz nicht etabliert und in seiner praktischen Anwendung im Detail validiert ist, sollte von einer verbindlichen Integration in das Methodenpapier abgesehen werden. Zudem müssten für eine solche Integration noch weitere offene methodische Fragen geklärt werden, z. B. wie bei Anwendung der Bayesschen Metaanalyse mit den in der frühen Nutzenbewertung geforderten Subgruppenanalysen umzugehen wäre.

Vorgeschlagene Änderung:

Angesichts der momentan bestehenden Limitationen der von Lilienthal et al. vorgestellten Bayesschen Metaanalyse, der unklaren Regelung zum Umgang mit widersprüchlichen Ergebnissen und des erhöhten methodischen Aufwands ohne bisher erkennbaren Mehrwert für die Nutzenbewertung erscheint eine verbindliche Aufnahme in die IQWiG-Methoden zum aktuellen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt. Vor der Implementierung einer solch weitreichenden Änderung ist eine methodische Diskussion zwischen IQWiG, pharmazeutischen Unternehmen und Academia angemessen, die z. B. einen detaillierten Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Methoden beinhaltet und eine größere Transparenz bei der Herleitung des vorgeschlagenen Bayesschen Metaanalyse-Ansatzes schafft.

Patientenpräferenzen

Abschnitt 8.2.3 3 (S. 172)

Anmerkung:

Text des Entwurfs 8.0:

„Dazu wurden unter Einbezug von europäischen HTA-Organisationen Empfehlungen erarbeitet [675], die als Orientierung bei der Beurteilung dieser Daten dienen können. Insbesondere können in Patientenpräferenzuntersuchungen unter anderem durch die Vorauswahl der von den Befragten zu beurteilenden Attribute die Ergebnisse der Studie bereits verzerrnd beeinflusst sein, etwa wenn aus dem Spektrum patientenrelevanter Endpunkte nur ein Teil untersucht wurde. Ein Beispiel hierfür ist eine von einem Arzneimittelhersteller in Ergänzung zu einer Zulassungsstudie beauftragte Präferenzuntersuchung [599] beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, in der das progressionsfreie Überleben und die Applikationsform der Therapie (Tablette vs. Infusion) für die Beurteilung durch Betroffene berücksichtigt wurden, aber nicht das Gesamtüberleben oder schwerwiegende Ausprägungen von Nebenwirkungen wie Durchfällen und Hautreaktionen.“

Im neu ins Methodenpapier aufgenommenen Abschnitt verweist das Institut auf Empfehlungen des PREFER-Expertennetzwerks (IQWiG-Referenz [675]) (2). In diesen Empfehlungen wird im Annex A4.2 zu Interaktionen von Regulatoren und HTA-Behörden folgende Empfehlung konkretisiert:

„Recommendation 1

To promote patient preference research and investment, PREFER would welcome the development of regulatory and HTA body guidelines outlining their expectations on the design and use of patient preference studies.”

Der Entwurf des Methodenpapiers 8.0 gibt allerdings keinen konkreten Aufschluss über die Erwartungen des Instituts an das Design und die Anwendung von Studien zu Patientenpräferenzen. Ebenso wenig werden Beispiele für aus Sicht des Instituts vorbildgebende Studien gebracht. Vielmehr wird selektiv die Identifizierung bzw. Auswahl von Attributen in einer „*von einem Arzneimittelhersteller in Ergänzung zu einer Zulassungsstudie beauftragte[n] Präferenzuntersuchung*“ (3) kritisiert, die bereits 2013 durchgeführt wurde. Sinnvoller und konstruktiver wäre es, wie in der Empfehlung des PREFER-Expertennetzwerks zum Ausdruck gebracht, wenn statt eines isolierten Negativbeispiels präferierte Methoden von Patientenpräferenzstudien erläutert oder zumindest aus Sicht des Instituts nachahmenswerte Beispiele gebracht würden, einschließlich einer Begründung, warum sie nachahmenswert sind.

Vorgeschlagene Änderung:

Statt Anmerkungen/allein Empfehlungen unter Einbezug europäischer HTA-Organisationen zur Attributauswahl in einer konkreten Studie zu geben, wären Hinweise zu den Erwartungen des Instituts an das Design und die Anwendung von Patientenpräferenzstudien in Bezug auf die Frühe Nutzenbewertung wünschenswert.

Interpretation von kombinierten Endpunkten

Abschnitt 10.1.5 (S. 205-206)

Anmerkung:

Text des Entwurfs 8.0:

„Das Resultat für jedes im kombinierten Endpunkt zusammengefasste Einzelereignis muss auch isoliert berichtet werden, wobei idealerweise sowohl alle Ereignisse im Teilendpunkt als auch nur die qualifizierenden Ereignisse (die direkt zum kombinierten Endpunkt beitragen) verfügbar sind [568].“

Die im Methodenpapier genannten Aspekte, die bei der Ergebnisinterpretation von kombinierten Endpunkten zu berücksichtigen sind, beinhalten z. B. die vergleichbare „Schwere“ der Teilkomponenten eines kombinierten Endpunktes und deren Patientenrelevanz. Für die Abdeckung dieser Aspekte ist die Erhebung der qualifizierenden Ereignisse ausreichend. Unter qualifizierenden Ereignissen sind hierbei die Ereignisse der Teilkomponenten zu verstehen, die als Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen. Auch wenn es wünschenswert sein kann, zusätzliche Informationen zu allen Ereignissen der jeweiligen Teilkomponenten zu erhalten, kann eine belastbare Interpretation der Ergebnisse des kombinierten Endpunktes bereits auf Grundlage der qualifizierenden Ereignisse erfolgen.

Recherche in bibliografischen Datenbanken

Abschnitt 9.1.1 (S. 185-188)

Anmerkung:

Text des Entwurfs 8.0:

F) Studienselektion:

...Bei Nachweis der ausreichenden Sensitivität können für die Unterstützung der Studienselektion Ansätze des Machine Learnings (z. B. Priorisierung, Anwendung von Classifiern) geprüft und eingesetzt werden. ...

Vorgeschlagene Änderung:

Es bleibt unklar, welche Sensitivität als ausreichend angenommen werden kann und durch welche Methodik diese entsprechend nachzuweisen wäre. Eine Konkretisierung der geforderten Nachweismethodik wäre wünschenswert.

Überprüfung der Vollständigkeit - Vollständigkeitsprüfung eines Studienpools

Abschnitt 9.2.2 (S. 194)

Anmerkung:

Text des Entwurfs 8.0:

„Eine Vollständigkeitsprüfung kann im Rahmen der Dossierbewertung erfolgen. Je nachdem, welche Ergebnisse sich aus der Prüfung der Dossiers ergeben, stehen hierfür verschiedene Strategien zur Verfügung. Zum Beispiel kann eine eigene Recherche und / oder Studienselektion durchgeführt werden.“

Wie bereits in den Methodenpapier-Versionen 7.0, 6.1 und 6.0 soll die Vollständigkeitsprüfung im Rahmen einer Dossierbewertung ergebnisabhängig durchgeführt werden. Nach wie vor unklar ist, auf welche „Ergebnisse“ der Dossierprüfung das Institut hierbei abstellt: Ergebnisse bezüglich Höhe und / oder Ausmaß eines vom Institut vorgeschlagenen Zusatznutzens, Verzerrung von Studien und / oder Endpunkten von Endpunkten oder noch anderen Bewertungsergebnissen.

Vorgeschlagene Änderung:

Es wäre wünschenswert, wenn das Vorgehen des Instituts im Methodenpapier in Hinsicht auf die Ergebnisse, von denen die Art der Vollständigkeitsprüfung abhängig gemacht wird, transparenter dargestellt würde, sodass dieses nachvollziehbar ist.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287.
2. PREFER Expert Network. PREFER recommendations Version 1_1 [online]. 2024 [Zugriff: 22.04.2025]. URL: <https://www.imi-prefer.eu/wip/publications/recommendations>.
3. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ 2015; 16(6): 657-670.

A.1.25 Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV)

Autorinnen und Autoren

- Beck, Jörg
- Jameel Hussein, Rugzan

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. Beck, Jörg MHA

Dr. Jameel Hussein, Rugzan MPH

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation: Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV), Universitätsstraße 73, 50931 Köln

als Privatperson(en)

**Stellungnahme der KZBV zum
Entwurf der Allgemeinen Methoden
des IQWiG**
Version 8.0, Stand: 25.02.2025

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seine Allgemeinen Methoden (V 8.0) weiterentwickelt und am 25. Februar 2025 öffentlich zur Stellungnahme gestellt. Die Überarbeitung wird aus Sicht der KZBV als sinnvoll erachtet und begrüßt. Die KZBV nimmt gern zu dem Entwurf Stellung und übermittelt die nachstehenden Anmerkungen.

Anmerkungen der KZBV

Abschnitt 2.1.10 ThemenCheck-Bericht, (S. 34 - 36):

Ganzer Abschnitt

Das IQWiG plant, ThemenCheck-Berichte teilweise intern zu erstellen. Bislang war ausschließlich die Vergabe an externe Wissenschaftler vorgesehen. Es wird nicht begründet, warum dies nun intern erfolgen soll und nach welchen Kriterien entschieden wird, welcher ThemenCheck-Bericht extern bzw. intern bearbeitet werden soll.

Außerdem ist es in der Vorversion (7.0) transparenter und deutlicher dargestellt (vgl. V 7.0, Abbildung 12, S. 34), welche Aufgaben/Schritte intern bzw. extern geleistet werden. In der aktuellen Version ist nicht eindeutig, welche Rolle die externen Experten spielen. Beispielsweise wurde das Themencheck-Berichtsprotokoll durch externe Wissenschaftler erstellt (vgl. V 7.0, S. 33 - 35). In der aktuellen Version ist das entfernt worden: „Das Themencheck-Berichtsprotokoll wird durch externe Sachverständige erstellt.“ Das betrifft auch den vorläufigen Themencheck-Bericht: „Im vorläufigen Themencheck-Bericht stellen die externen Sachverständigen die Ergebnisse der Informationsbeschaffung und der wissenschaftlichen Bewertung einschließlich eines eigenen Fazits dar.“ Es bleibt unklar, wer das Protokoll bzw. das Fazit erstellt (vgl. V 8.0, S. 36).

Laut Version 8.0 erfolgt keine abschließende Begutachtung durch externe Wissenschaftler „...zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht und stellt das abschließende Produkt den externen Sachverständigen dar.“ (vgl. V 7.0, S. 35). Das IQWiG schreibt nun, dass ThemenCheck-Berichte „in der Regel“ durch einen Herausgeberkommentar eingeleitet werden (vgl. V 8.0, S. 36). An dieser Stelle ist nicht klar, welche Ausnahmen es für die Nichterstellung eines Herausgeberkommentars gibt (vgl. V 8.0, S. 36).

- **Die KZBV regt an, die Hintergründe bezüglich der Änderungen zur Erstellung der ThemenCheck-Berichte zu erläutern sowie die Erstellung der einzelnen Berichtsteile transparent (intern bzw. extern) darzustellen, z.B.**

Themencheck-Berichtsprotokoll, vorläufiger Themencheck-Bericht und Herausgeberkommentar.

Abschnitt 6.3.5 Umgang mit nominierten Themen, die aber letztlich nicht ausgewählt wurden, (S. 134):

„Die vom Auswahlbeirat nominierten, aber vom Institut nicht ausgewählten Themen gehen, falls sie aus Sicht des Instituts grundsätzlich für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts geeignet sind, einmalig erneut in das nächste Auswahlverfahren im Folgejahr ein. Sie durchlaufen dort erneut die in den Abschnitten 6.3.3 und 6.3.4 beschriebenen Auswahlstufen.“

Das IQWiG schreibt, dass Themen erneut im Folgejahr beraten werden, falls diese sich grundsätzlich für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts eignen. Soll die grundsätzliche Eignung eines Themas für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts nicht im ersten Schritt des Verfahrens bewertet werden? D.h. in „Auswahlkriterien“ bzw. in „Prüfung der Fragestellung und Themenaufbereitung“. Wenn sich das Thema für einen ThemenCheck-Bericht grundsätzlich nicht eignet, warum soll es im Auswahlbeirat bzw. erweiterten Fachbeirat beraten bzw. nominiert werden?

Außerdem schlagen wir vor, den o.g. neuen Halbsatz zu streichen. Wir schlagen stattdessen vor, dass nur Themen erneut in das Auswahlverfahren des Folgejahres aufgenommen werden, wenn sich seit dem ersten Verfahren substantielle Veränderungen ergeben haben, z.B. neue wissenschaftliche Erkenntnisse durch systematische Reviews, Metaanalysen usw.

- **Die KZBV regt an, die grundsätzliche Eignung eines Themas zur Erstellung eines ThemenCheck-Berichts als Voraussetzung unter „Auswahlkriterien“ bzw. unter „Prüfung der Fragestellung und Themenaufbereitung“ aufzunehmen.**
- **Die KZBV regt an, den Satz zur erneuten Aufnahme eines Themas zu entfernen und unseren Alternativvorschlag zu berücksichtigen.**

Abschnitt 6.4 Sicherstellung der Qualität der ThemenCheck-Berichte, (S. 134):

Ganzer Abschnitt

Alle aufgelisteten Schritte erfolgen nach der IQWiG-Methodik (Recherche, Stellungnahmeverfahren usw.). Deshalb stellt die „Erstellung des Berichts entsprechend der Methodik des Instituts“ keinen Unterpunkt dar, sondern gehört u.E. zur Einleitung des Absatzes. Unser Formulierungsvorschlag lautet: „Die Erstellung der ThemenCheck-Berichte erfolgt entsprechend der Methodik des Instituts. Unter anderem stellen die folgenden Maßnahmen eine hohe Qualität der ThemenCheck-Berichte sicher: ...“.

Das ThemenCheck-Berichtsprotokoll sowie der Herausgeberkommentar werden im Abschnitt 6.4 erwähnt. Folgender Absatz zum ThemenCheck kompakt wurde vom

Abschnitt in der aktuellen Version entfernt: „Die Erstellung vom ThemenCheck kompakt erfolgt durch das Institut (vgl. Abschnitt 2.1.10). Damit durchläuft auch dieses Dokument das mehrstufige interne Qualitätssicherungsverfahren, das für alle produktspezifischen Veröffentlichungen des Instituts vorgesehen ist (vgl. Abschnitt 2.2.4) (vgl. V 7.0, S. 134).“ Somit fehlt dem Leser diese Information, dass ein ThemenCheck kompakt durch das IQWIG erstellt wird; auch fehlt ein Verweis auf die entsprechende Stelle in der aktuellen Version. Zudem ist nicht eindeutig, ob das Dokument den internen Qualitätssicherungsprozess durchläuft. Umso wichtiger ist es, an dieser Stelle diesen Aspekt aufzunehmen, da es sich in diesem Abschnitt um „Sicherstellung der Qualität der ThemenCheck-Berichte“ handelt.

- **Die KZBV regt an, den Formulierungsvorschlag zu berücksichtigen.**
- **Die KZBV regt an, die Hintergründe der oben zitierten Streichung darzustellen bzw. die Aspekte zum „ThemenCheck kompakt“ sowie zur internen Qualitätssicherung zu ergänzen bzw. darauf zu verweisen.**

Abschnitt 7 Evidenzbasierte Gesundheitsinformation für Bürgerinnen und Bürger, (S. 137):

„Methodische Grundlage der Erstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen ist ein systematisches Vorgehen mit dem Ziel, den aktuellen Stand des Wissens verständlich darzustellen...“

Wir schlagen vor, „allgemeinverständlich“ oder „verständlich für Bürgerinnen und Bürger“ anstelle von lediglich „verständlich“ zu verwenden. Dies wird in den Allgemeinen Methoden an anderen Stellen auch verwendet. Bitte auch an anderen Stellen im Dokument prüfen.

- **Die KZBV regt an, die o.g. Vorschläge zu prüfen.**

Abschnitt 7.2.1 Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag, (S. 139):

„Daher wird angestrebt, Informationen zu den Diagnose- oder Krankheitsgruppen zu erstellen, von denen mindestens 0,5 Prozent der Bevölkerung dauerhaft (Prävalenz) oder bezogen auf den Zeitraum von 1 Jahr (Inzidenz) betroffen ist. Diese Schwelle wird auf nach Geschlecht und Alter (0 bis 17 Jahre, 18 bis 59 Jahre, 60 Jahre und älter) differenzierte Sub-populationen angewendet, um vorhandene geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten dieser Gruppen möglichst zu berücksichtigen [502].“

Die zitierte Quelle Nr. 502 „Koch K, Waltering A. IQWiG-Gesundheitsinformation: Pragmatischer Weg zum Themenkatalog. Dtsch Arztebl Ausg A 2016; 113(11): A489-A493“ ist die gleiche Quelle wie in der Vorversion (Nr. 451). Es ist unklar, warum sich die Prävalenz geändert hat. Bitte erläutern.

- **Die KZBV bittet um Erläuterung des Sachverhaltes.**

Abschnitt 7.2.2 Identifizierung der Informationsbedürfnisse / Aufbereitung von Krankheitserfahrungen, (S. 140):

„....Zudem werden themenabhängig Selbsthilfeorganisationen zum Informationsbedarf von Betroffenen und zu den Herausforderungen bei der Bewältigung der Erkrankung befragt (siehe Abschnitt 8.3.5).“

Folgender Absatz wurde aus der aktuellen Version der Allgemeinen Methoden entfernt:
„Weiterhin werden kostenlos zugängliche Gesundheitsinformationen anderer Anbieterinnen und Anbieter im Internet, beispielsweise von gesetzlichen Krankenkassen, Behörden, wissenschaftlichen Instituten und kommerziellen Unternehmen, gesichtet. Diese Sichtung liefert einen Überblick über das vorhandene Angebot von Gesundheitsinformationen und deren inhaltliche Schwerpunkte.“ (vgl. V 7.0, Abschnitt 7.2.2, S. 140). Es ist unklar, warum diese Informationsquellen nicht mehr berücksichtigt werden. Außerdem würden die Recherchen überwiegend auf internationalen Literaturbasieren; das ist unverzichtbar, da nicht zu allen Themen Studien aus Deutschland gibt. Somit könnte die Auswertung/das Ergebnis den Bezug zur Versorgungsrealität in Deutschland verlieren bzw. fachliche Verluste erleiden.

➤ **Die KZBV regt an, die Hintergründe der Streichung darzustellen.**

Abschnitt 7.2.3 Patientenwege, (S. 141):

„Was sind die möglichen Auswirkungen von Gesundheitsinformationen zu diesem Thema?“

Es ist unklar, wie das gemeint ist und wie dies gemessen wird. Bitte erläutern.

➤ **Die KZBV bittet um Erläuterung.**

Abschnitt 7.3 Informationsbeschaffung zur Erstellung von Gesundheitsinformationen, (S. 141):

„Die Informationsbeschaffung für systematische Übersichten zielt primär darauf, Übersichten zu präventiven oder therapeutischen Interventionen zu identifizieren. Ergänzend können auch systematische Übersichten...“

Bitte spezifizieren. Ist hier eine fokussierte Informationsbeschaffung gemeint?

➤ **Die KZBV bittet um Spezifizierung.**

Abschnitt 7.9.2 Nutzertestung von Gesundheitsinformationen, (S. 146):

„Diese erfolgt durch eine externe Auftragnehmerin oder einen externen Auftragnehmer in der Regel in Form Einzelinterviews.“

Es ist nicht eindeutig, warum „in der Regel in Form Einzelinterviews“ durchgeführt werden. Im Vergleich zur Vorversion wurden Fokusgruppen bzw. Gruppendiskussionen aus dem Absatz entfernt (V 7.0, Abschnitt 7.9.3, S. 149). Werden diese nicht mehr durchgeführt? Das steht im Widerspruch zur „Nutzertestung“ unter 8.2.2.3 und 8.3.5.

- Die KZBV bittet um Erläuterung.

Abschnitt 7.14 Offenlegung von Beziehungen, (S. 151) aus der **Vorversion**:

„Das Institut fordert von seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eine sehr weitgehende Offenlegung von Beziehungen.“

Der Satz (vgl. V 7.0, S. 151) wurde ersatzlos aus der aktuellen Version entfernt. Fordert das IQWiG das nicht mehr von seinen Mitarbeitern?

- Die KZBV bittet um Erläuterung bzw. entsprechenden Verweis.

Abschnitt 7.15.1 Hauptformate, (S. 149):

Was Studien sagen: Diese Texte fassen den aktuellen Wissensstand zu einer im Titel formulierten Frage zusammen. Sie beruhen auf den Ergebnissen qualitativ hochwertiger systematischer Evidenzsynthesen. Sie beschreiben die Studien ausführlicher und erklären, wie die Antwort auf die Forschungsfrage gefunden wurde.“

Wird dieses Format bei allen Gesundheitsinformationen erstellt? Wo ist es auf der Website zu finden? Bitte spezifizieren.

- Die KZBV bittet um Erläuterung bzw. Ergänzung.

Abschnitt 8.1.3 Terminologie und aufgabenspezifische Einbindung der Betroffenenperspektive, (S. 155):

„... wird diese Teilgruppe international zunehmend als „Patient Experts“ [425,747] bezeichnet...

Unter den Obergriff „Patientin/Patient“ fallen im internationalen Sprachgebrauch [425,747] oft auch Personen, die als „Patient Advocates“ bezeichnet werden:...

Wie wird das IQWiG „Patient Experts“ und „Patient Advocates“ in seinen Produkten bezeichnen? Wie werden diese Gruppen voneinander abgegrenzt? Wurden Sie bereits in die Arbeit des IQWiG mit einbezogen? Bitte Beispiele geben bzw. erläutern.

- Die KZBV bittet um Erläuterung bzw. Ergänzung.

Abschnitt 8.2.1 Vorbemerkung zu direkten und indirekten Formen der Einbindung, (S. 159):

„Das IQWiG wendet für die Einbindung von Betroffenen in die Erstellung seiner Produkte sowohl Formen mit direktem persönlichem Kontakt (z. B. Betroffenengespräche) als auch indirekte Formen ohne persönlichen Kontakt (z. B. Einbezug qualitativer Forschungsergebnisse) an.“

An dieser Stelle, schlagen wir vor, auf Abb. 17 zu verweisen.

- Die KZBV bittet um Ergänzung.

Abschnitt 8.2.2.1 Betroffenengespräch, (S. 161):

„Betroffenengespräche finden unter anderem abhängig vom Thema entweder in Form von Einzelinterviews oder als Gruppeninterviews statt. Sie werden im kleinen Kreis mit maximal 6 Betroffenen entweder in Präsenz oder virtuell als Videokonferenz durchgeführt.“

Sind das Fokusgruppen/Fokusgruppeninterviews? Bitte erläutern und ggf. die Begrifflichkeiten in den Allgemeinen Methoden vereinheitlichen.

- Die KZBV bittet um Erläuterung.

Abschnitt 8.2.2.3 Nutzertestung, (S. 163- 164):

„Andererseits werden Informationen aber auch vom IQWiG selbst mit den adressierten Zielgruppen getestet: Beispielsweise kann zu IQWiG-Informationen Feedback von Patientenorganisationen bzw. der adressierten Zielgruppe eingeholt werden.“

„Je nach Zielstellung der Testung können qualitative Methoden (wie z. B. semistrukturierte Interviews oder Gruppendiskussionen) oder quantitative Methoden (wie z. B. Fragebogen) eingesetzt werden.“

Sind das die Gesundheitsinformationen des IQWiG (s.o. „IQWiG-Informationen“)? Bitte erläutern und ggf. die Begrifflichkeiten vereinheitlichen.

Sind das Fokusgruppen (s.o. Gruppendiskussionen)? Bitte Begriffe kontrollieren.

- Die KZBV bittet um Erläuterung.

Abschnitt 8.3.1 Tabellarische Übersicht und Tabelle 10, (S. 174- 175)

Ganzer Abschnitt

Die Tabelle ist sehr übersichtlich.

Wir schlagen vor, dass im Text %-Angaben zur Nutzung dieser Formen in den IQWiG-Arbeiten bzw. konkrete Beispiele ergänzt werden. Die Einbindungsformen können nach der Art (direkt / indirekt) klassifiziert werden (s. 8.2). Außerdem sind hier insg. 11 Kategorien bzw. Formen dargestellt, während in Abb. 17 lediglich 9 aufgeführt werden. Die Begrifflichkeiten in der Abbildung und der Tabelle sowie im Text unterscheiden sich, z.B. schriftliche Befragung vs. Fragebogen, Stellungnahme vs. Stellungnahme/Anhörung usw. Wir bitten um Kontrolle bzw. Vereinheitlichung der Begriffe.

SH-Gruppen, s. Tabelle 10? Bitte Abkürzung erläutern.

Und die „sozialen Medien“ wurden bisher nicht eingesetzt? Bitte ergänzen.

- Die KZBV regt an, die o.g. Aspekte zu erläutern bzw. zu ergänzen.

Abschnitt 8.3.5 Gesundheitsinformationen, Patientenwege, (S. 180):

„Patientenwege werden zum Beginn der Erstellung einer Gesundheitsinformation für die Schwerpunktsetzung, im Verlauf der Erstellung als Orientierung für die texterstellenden Mitarbeitenden und für die finale Textbearbeitung durch die Redakteurinnen und Redakteure eingesetzt.“

Es bleibt unklar, ob die „Redakteurinnen und Redakteure“ externe sind?

- **Die KZBV regt an, den o.g. Aspekt zu erklären bzw. zu ergänzen.**

Abschnitt A) Recherchen zur Projektvorbereitung, (S. 186):

„Ausgangspunkt sind dabei mehrere relevante Artikel, die bereits bekannt sind oder durch eine sehr präzise Recherche gefunden wurden. In mehreren Durchläufen werden dann weitere Artikel identifiziert und auf Relevanz geprüft“.

Wie nennt das IQWiG diese Recherche? „Präzise Recherche“? Handelt es sich hier um eine fokussierte Informationsbeschaffung? Bitte ergänzen.

- **Die KZBV bittet um Erläuterung.**

Abschnitt C) Auswahl der Datenbanken, (S. 186):

„Abhängig von der Fragestellung kann es gerechtfertigt sein, die Suche auf MEDLINE und Central [278] zu beschränken oder ausschließlich MEDLINE zu berücksichtigen, wie etwa bei Suchen zur diagnostischen Güte [687,838].“

Der Satz „können regionale oder themenspezifische Datenbanken mit eingebunden werden“ wurde aus der aktuellen Version gelöscht (vgl. V 7.0, S.158). Unklar ist, warum diese nicht mehr benutzt werden.

- **Die KZBV bittet um Erläuterung.**

A.1.26 Lilly Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Boecker, Ulrike
- Lehmann, Tanja
- Masoudi, Ehsan
- Mattern, Felix
- Schuller, Johanna
- Traore, Sory
- Wagner, Uwe
- Wohlleben, Jessica
- Zschocke, Juergen

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Boecker, Ulrike

Lehmann, Tanja; Dr.

Mattern, Felix; Dr.

Masoudi, Ehsan; Dr.

Schuller, Johanna; Dr.

Traore, Sory; Dr.

Wagner, Uwe; Dr.

Wohlleben, Jessica

Zschocke, Juergen; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Lilly Deutschland GmbH**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Aus dem Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0 ergeben sich an zwei Stellen Änderungen, die für die Lilly Deutschland GmbH potenziell von Bedeutung sind.

Die Änderungen beziehen sich auf:

- die Aktualisierung des Abschnitts zu kombinierten Endpunkten (Abschnitt 10.1.5),
- die Ergänzung des Vorgehens für Metaanalysen bei wenigen Studien mithilfe bayesianischer Methoden (Abschnitt 10.3.7).

In der folgenden Tabelle wird zu den oben genannten Punkten Stellung bezogen bzw. um weitere Erläuterungen und Klarstellungen gebeten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.1.5 (S. 205)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Abschnitt 10.1.5 wird die Interpretation von kombinierten Endpunkten wie folgt erläutert:</p> <p>„[...] Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sämtliche im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte darstellen [...]“</p> <p>„[...] Das Resultat für jedes im kombinierten Endpunkt zusammengefasste Einzelereignis muss auch isoliert berichtet werden, wobei idealerweise sowohl alle Ereignisse im Teilendpunkt als auch nur die qualifizierenden Ereignisse (die direkt zum kombinierten Endpunkt beitragen) verfügbar sind [...]“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ausführungen sollten aus Sicht von Lilly in mehreren Punkten konkretisiert und mit Beispielen erklärt werden, um die Verständlichkeit zu verbessern:</p> <p>Die Forderung nach der Abbildung <u>sämtlicher</u> patientenrelevanter Endpunkte in <u>einem</u> kombinierten Endpunkt ist ohne weiteren</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Kontext nicht nachvollziehbar. Die Begrifflichkeiten sollten hier eindeutig geklärt und anhand eines Beispiels illustriert werden, und die Rationale für das geforderte Vorgehen begründet werden. Gleichesmaßen sollte für die Beschreibung der Darstellung der Einzelereignisse klar definiert werden, welche Ereignisse als „qualifizierend“ zu betrachten sind. Auch hier ist ein Beispiel zum besseren Verständnis wünschenswert.
Abschnitt 10.3.7 (S. 223)	<p><u>Anmerkung:</u> Im Entwurf des IQWiG Methodenpapiers wird ein neues Standardvorgehen für die Durchführung von Metaanalysen basierend auf 3 bis 4 Studien beschrieben: es wird die Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten empfohlen, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesianischen Metaanalyse.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Anwendung eines bayesianischen Ansatzes zur Bewertung des Zusatznutzens basierend auf einer Metaanalyse von 3-4 Studien als alternative Option zum bisherigen Vorgehen wird zwar prinzipiell begrüßt, wirft aber auch mehrere kritische Fragen auf. Die Fragen betreffen u.a. die Art und Weise der Auswahl von Priors, die methodische Durchführung von Subgruppenanalysen und Sensitivitätsanalysen, und die Rationale für die Festlegung der Schwelle von 3-4 Studien. Alternative methodische Ansätze wie frequentistische Methoden sollten in einer methodischen Gegenüberstellung berücksichtigt werden, um klare Richtlinien zur Auswahl der methodischen Ansätze zu schaffen. Zusammenfassend ist es notwendig, offene methodische Fragen zu klären, um Klarheit und Transparenz herzustellen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Nicht zutreffend.

A.1.27 Medizinischer Dienst Bund (KöR)

Autorinnen und Autoren

- Gehrman, Ulrich
- Lange, Stefan
- Morche, Johannes
- Sixtesson, Madlen

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Lange, Stefan; PD Dr.

Sixtentsson, Madlen; Dr.

Gehrman, Ulrich; Dipl. Stat.

Morche, Johannes; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Medizinischer Dienst Bund (KöR) |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
10.3.7 Metaanalysen (S. 221 ff)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wir begrüßen den Ansatz, Metaanalysen mit wenigen Studien möglichst adäquat durchzuführen. Dabei wäre allerdings ein nicht zu komplexes Vorgehen wünschenswert. Der konkrete Vorschlag zur Metaanalyse im Methodenpapier ist jedoch weiterhin sehr uneinheitlich und komplex.</p> <p>Folgendes Vorgehen wird im Methodenpapier 8.0 in Abhängigkeit von der Anzahl der für die Metaanalyse zur Verfügung stehenden Studien beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none">• 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode (mit und ohne Varianzkorrektur) und dem Abgleich mit der DerSimonian-Laird-Methode.• 3 oder 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [1]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen (siehe Abschnitt 3.1.4 des Methodenpapiers 8.0).• 2 Studien: Modell mit festem Effekt. <p>Konkrete Anmerkungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Herleitung der A-Priori-Verteilungen erfolgte, wie beschrieben, in der Publikation von Lilienthal et al. [1], auf

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Basis bereits abgeschlossener IQWiG-Berichte und der darin enthaltenen Metaanalysen zu HTA-Zwecken. Ein großer Teil dieser Metaanalysen bestand nur aus jeweils 2 Studien (siehe Figure A1 in Lilienthal et al. [1]). Die abgeleiteten A-Priori-Verteilungen sollen jedoch, gemäß Vorschlag im Methodenpapier 8.0, auf Metaanalysen mit 3 oder 4 Studien angewendet werden.</p> <p>Es wäre zu prüfen, ob die Heterogenität der untersuchten Metaanalysen von der Studienanzahl je Metaanalyse abhängig ist. Insbesondere könnten Metaanalysen mit 2 Studien eine andere (evtl. geringere) Heterogenität aufweisen, als solche mit mehr als 2 Studien. Zeigen sich Unterschiede in der Heterogenität in Abhängigkeit von der Studienanzahl, wäre die Datenbasis zur Herleitung der A-Priori-Verteilungen für die Metaanalysen mit 3 oder 4 Studien möglicherweise nicht passend.</p> <p>Eine Subgruppenanalyse der Heterogenitätsschätzer für die verschiedenen Effektmaße (OR, RR, HR und SMD) nach der Anzahl der Studien, aufgeschlüsselt nach geeigneten Subgruppen (z. B. 2, 3 bis 4, mehr als 4 Studien), wäre zur Beantwortung dieser Frage hilfreich.</p> <p>2. Bezugnehmend auf die Ergebnisse der oben vorgeschlagenen Subgruppenanalysen: Wenn sich zeigen sollte, dass sich der geschätzte Heterogenitätsparameter in den herangezogenen Metaanalysen mit 2 Studien nicht erheblich von den Metaanalysen mit mehr als 2 Studien unterscheidet, stellt sich die Frage, ob man nicht auch im Fall von 2 Studien bayessche Metaanalysen verwenden sollte, statt auf Modelle mit festem Effekt zurückzugreifen. Dies trüge zum einen zur Vereinheitlichung der Methodik zu Metaanalysen bei. Zum anderen entfiel dann die Entscheidung zwischen Modellen mit festem Effekt oder bayesschen Metaanalysen, wie auf Seite 222, Absatz 3 des neuen Methodenpapiers beschrieben: „Sprechen keine klaren Gründe gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt, so sollte im Fall von nur 2 Studien das Modell mit festem Effekt gewählt werden. Ist die Anwendung des Modells mit festem Effekt nicht vertretbar, sollte eingeschätzt werden, ob eine bayessche Metaanalyse sinnvoll ist oder andererfalls eine qualitative Zusammenfassung erfolgen sollte [586, 587].“</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>3. Im Methodenpapier 8.0 wird für die Datensituation einer Metaanalyse mit 3-4 Studien Folgendes ausgeführt: „Zudem [zur bayesschen Metaanalyse] sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen (siehe Abschnitt 3.1.4).“ Es ist nicht ausgeführt, wie der Abgleich zwischen dem Ergebnis der bayesschen Metaanalyse und der einer qualitativen Zusammenfassung der Studien erfolgen soll. In der Publikation von Lilienthal et al. [1], auf der dieser Vorschlag fußt, wird zumindest für eine dissente Konstellation ein Vorgehen beschrieben. Wenn basierend auf den Ergebnissen der bayesschen Metaanalyse weder ein Vor- noch ein Nachteil abgeleitet werden kann, aber die qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem konkludenten Effekt führt, sind die Ergebnisse der qualitativen Zusammenfassung leitend zur Feststellung des Zusatznutzens. In dieser beschriebenen Konstellation käme es zur Ableitung eines Zusatznutzens, der jedoch „nicht quantifizierbar“ wäre. Die Ergebnisse der qualitativen Zusammenfassung werden als reliabler beschrieben, als die Ergebnisse der bayesschen Metaanalyse [1]. Die Konstellation eines Dissenses, wenn die Ergebnisse der bayesschen Metaanalyse einen Vor- oder einen Nachteil zeigen, jedoch die qualitative Zusammenfassung keinen Unterschied zeigt, ist nicht beschrieben.</p> <p>Es bleibt daher offen, warum das in der Publikation von Lilienthal et al. [1] skizzierte Vorgehen nicht vollständig Eingang in das Methodenpapier 8.0 gefunden hat und wie im Fall eines Dissenses zwischen den Ergebnissen der bayesschen Metaanalyse und der qualitativen Zusammenfassung umgegangen wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durchführung von Subgruppenanalysen und Anpassung der Methodik zu Metaanalysen entsprechend der oben dargestellten Vorschläge.</p> <p>Prüfung des Vorschlags zur Zusammenführung der Ergebnisse der bayesschen Metaanalyse mit der qualitativen Zusammenfassung gemäß der Beschreibung in der Publikation Lilienthal et al. [1] und Skizzieren eines möglichen Umgangs der Zusammenführung der Ergebnisse.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (S. 205)	<p>Anmerkung: Die Formulierung des folgenden Satzes ist missverständlich: „Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sämtliche im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte darstellen.“</p> <p>Die isolierte Betrachtung dieser Formulierung legt nahe, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts alle im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte umfassen müssten. Dies ist inhaltlich wahrscheinlich aber nicht beabsichtigt. Vermutlich ist gemeint, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts <i>sämtlich</i> im Berichtsplan <i>definierte</i> patientenrelevante Endpunkte darstellen – dass es sich also bei allen Komponenten des kombinierten Endpunkts um patientenrelevante Endpunkte handelt.</p> <p>Zudem werden nicht für alle Produkte des IQWiG, in denen kombinierte Endpunkte berücksichtigt werden können, Berichtspläne veröffentlicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung des Satzes in: Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass es sich bei allen Komponenten des kombinierten Endpunkts um patientenrelevante Endpunkte handelt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] Lilenthal, J. S. (2024). Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods*, 15(2), 275-287.

A.1.28 MEZIS Mein Essen zahl' ich selbst e. V.

Autorinnen und Autoren

- Schurig, Niklas

Von: Niklas Schurig [REDACTED]
Gesendet: Montag, 14. April 2025 18:48
An: [REDACTED]
Betreff: Stellungnahme für: Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 8.0

Von Extern! Sind Anhänge und Links sicher? **Erst checken, dann klicken!**

Sehr geehrte Damen und Herren,

zum Thema "Umgang mit Interessenkonflikten" möchte ich folgendes anmerken:

Bei Punkt 2.2.2 B) Gewährleistung der Unabhängigkeit externer Sachverständiger

"*interpretiert das Institut [...] die Unbefangenheit der Bewerberinnen und Bewerber zu beurteilen*".

Hier fände ich es angebracht, analog zum z.B. AWMF-Reglement konkret die Personen oder das Gremium zu benennen, welches diese Beurteilung vornimmt um auch hier größtmögliche Transparenz herzustellen [1].

Zum Begriff "*gravierende Bedenken*" im gleichen Abschnitt wäre eine genauere Spezifizierung dieses Begriffs der Kriterien wünschenswert:

Wiederum analog zum AWMF-Reglement sollte vorab kategorisiert werden, ob die Mitgliedschaft in einer Fachgesellschaft oder gelegentliche

Vorträge in Qualitätszirkeln anders zu bewerten sind, als die Tätigkeit in einem Advisory Board oder gar als bezahlter Redner eines pharmazeutischen Unternehmens. Hierzu gibt es in der einschlägigen Literatur Vorschläge zur Kategorisierung welche wir zuletzt in Zusammenarbeit mit Transparency International hier zusammen getragen haben [2].

Zum Punkt 2.2.4 Stellungnahmeverfahren; A) Stellungnahmeberechtigte Organisationen

möchte ich anmerken, dass sich viele stellungnahme-berechtigte Organisation teilweise oder sogar überwiegend durch Spenden der pharmazeutischen oder Medizinprodukte-Industrie finanzieren. Zudem fehlen oftmals effektive Interessenkonflikt-Regelungen für wichtige Posten\Gremien in diesen Organisationen.

Auch hier wäre es wünschenswert, analog zur Bewertung von Gutachtern eine Bewertung der Organisationsstruktur zu integrieren um im ersten Schritt Transparenz und im nächsten Schritt gegebenenfalls auch ein Interessenkonflikt-Management aufbauen zu können.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. Niklas Schurig, Rastatt.

Meine Interessenkonflikte finden sich hier: <https://www.leitlinienwatch.de/wer-wir-sind/>

Quellen

[1] https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/downloads/regelwerk/02_20180117_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.4.pdf

[2] https://mezis.de/wp-content/uploads/2025/01/240108_Erlaeuterungen-zur-Stellungnahme-Arztfortbildungen_MEZIS-Transparency-International_FINAL.pdf

--

MEZIS e.V. Mein Essen zahl' ich selbst
Initiative unbestechlicher Ärztinnen und Ärzte
www.mezis.de

A.1.29 MSD Sharp & Dohme GmbH

Autorinnen und Autoren

- Gau, Christine
- Ullraum, Anna

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Ullraum, Anna

Gau, Christine

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: MSD Sharp & Dohme GmbH |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.3.7 Bayessche Metaanalyse - Allgemeines	<u>Anmerkung:</u> Es ist zu begrüßen, dass das IQWiG Bayessche Metaanalysen im Fall von 3 oder 4 Studien grundsätzlich als eine geeignete Methode vorschlägt. Jedoch sollte die informative Priori für den Heterogenitätsschätzer τ passend zu der in der Nutzenbewertung vorliegenden Heterogenität gewählt werden. Ein zu konservatives Vorgehen bei der Wahl des Heterogenitätsparameters vergrößert die Konfidenzintervalle der interessierenden Schätzer künstlich. Da die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis des Konfidenzintervalls vorgenommen wird, erschwert dies die adäquate Quantifizierung des Zusatznutzens. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Schätzung der informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer τ erfolgt auf Basis von bereits eingereichten Nutzenbewertungen, gegebenenfalls spezifisch für einzelne Endpunktakategorien im Falle von unterschiedlicher beobachteter Heterogenität zwischen Endpunktakategorien.
Abschnitt 10.3.7 Bayessche Metaanalyse – Wahl der informativen Priori für den Heterogenitäts-	<u>Anmerkung:</u> Lilienthal et al. gehen bei der Schätzung einer informativen Priori für die Heterogenität mehrfach sehr konservativ vor. An mehreren Stellen wird darauf hingewiesen, dass die Heterogenität in Situationen wie der Nutzenbewertung niedriger ist als in der Gesamtheit des verwendeten Datensatzes. Aus den folgenden Gründen ist davon auszugehen, dass die Heterogenität

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
schätzer τ gemäß Lilenthal et al.	<p>in der Nutzenbewertung mit der vorgeschlagenen Priori stark überschätzt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ “It was irrelevant whether the analysis itself was of direct interest or whether it was performed only to test the suitability of individual pairwise comparisons (for example, to check a homogeneity assumption in the context of network meta-analyses)” [1]. ○ In Fällen, in denen geprüft wird, ob eine Metaanalyse möglich wäre, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, eine höhere Heterogenität zu finden, als in Metaanalysen bei denen diese Grundvoraussetzung bereits geprüft ist. Dies gilt insbesondere, wenn auch Studien zu unterschiedlichen Wirkstoffen von unterschiedlichen pharmazeutischen Unternehmen (pU) eingeschlossen werden. Dies verzerrt den Datensatz potenziell hin zu einer höheren Heterogenität als in der Nutzenbewertung regelhaft vorliegt. ○ „In 561 (64%) of these, τ was estimated as zero. These estimates of zero were based on 261 meta-analyses with 2 studies, 105 with 3 studies, 68 with 4 studies, 31 with 5 studies, and 96 with more than 5 studies. The proportion of non-zero heterogeneity estimates (36% for all meta-analyses) remains at a similarly high level if the pool of meta-analyses is restricted to those with at least 5 studies (38%) or those that are not based on heterogeneous study results (31%) [1]. <p>Der Heterogenitätsparameter ist also in der Mehrzahl der betrachteten Fälle Null. Dennoch wird der Heterogenitätsparameter sehr konservativ angesetzt: „The halfnormalprior offers the advantage of being a simple model with only one scale parameter. Its short upper tail prevents too extreme heterogeneity values while not placing too much probability mass on near-zero values compared to the other distributions. This avoids an increased risk of under-coverage due to an increased risk of underestimation of the between-study variability“ [1].</p> <p>Diese bewusste Überschätzung der Heterogenität, welche das Konfidenzintervall des interessierenden Punktschätzers künstlich verbreitert, beeinflusst damit systematisch das Ausmaß eines eventuellen Zusatznutzens.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es wird festgestellt, dass in der Nutzenbewertung tendenziell eine geringere Heterogenität vorliegt: “In comparison to other reports, like those on non-pharmacological interventions, dossier assessments tend to generally consist of fewer and more similar studies (rarely more than two).” Anstatt daraus den Schluss zu ziehen, dass hier eine getrennte Heterogenitätsschätzung sinnvoll wäre, wird lediglich konstatiert, dass die Priori für die Heterogenität sonst niedriger

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>ausfallen würde: “Therefore, restricting the data set to meta-analyses of drug assessments results in a predictive distribution of the heterogeneity parameter that is shifted toward zero” [1].</p> <p>Sensitivitätsanalysen hierfür wären sehr wünschenswert, um eine realistische Abschätzung für die Heterogenität bei Metaanalysen in der Nutzenbewertung bestimmen zu können. Bei einer systematischen Überschätzung der Heterogenität verringert dies systematisch das Ausmaß eines eventuell vorhandenen Zusatznutzens oder eliminiert ihn ggf. gänzlich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die informative Priori für den Heterogenitätsschätzer τ wird basierend auf Nutzenbewertungen abgeleitet, damit die Heterogenität adäquat geschätzt ist.</p>
<p>Abschnitt 10.3.7</p> <p>Bayessche Metaanalyse – Grundlage für die Festlegung der informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer τ</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bezieht sich bei der Festlegung der informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer τ lediglich auf eine (eigene) Publikation. Andere Publikationen werden zwar von Lilienthal et al. genannt, aber die hieraus folgenden Schlüsse nicht berücksichtigt. So beschreibt Turner et al. [2] in einer umfangreichen Analyse von 14.886 Metaanalysen aus der Cochrane Datenbank, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ “Between-study heterogeneity variances for meta-analyses in which the outcome was all-cause mortality were found to be on average 17% (95% CI 10–26) of variances for other outcomes” [2]. ○ In Anbetracht des sehr großen Unterschiedes in der Heterogenität zwischen verschiedenen Endpunkten ist zweifelhaft, ob ein einziger Parameter in der Lage ist, für ein Effektmaß die adäquate Heterogenität zu schätzen. Es scheint weit sinnvoller, bei der Schätzung der Heterogenität auch die Endpunkt-kategorie zu berücksichtigen. Hierzu wurden gemäß Lilienthal et al. [1] jedoch keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. ○ “In metaanalyses comparing two active pharmacological interventions, heterogeneity was on average 75% (95% CI 58–95) of variances for non-pharmacological interventions.” Dies unterstreicht die Aussage in Lilienthal et al. [1], dass nicht pharmakologische Studien eine größere Heterogenität aufweisen als die in der Nutzenbewertung zugrundeliegenden klinischen Studien zu Arzneimitteln. <p>Beide Erkenntnisse aus Turner et al. [2] blieben bei der Festlegung der informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer unberücksichtigt. Letzteres wird zwar in Sensitivitätsanalysen untersucht, bleibt jedoch ohne Folge bei der Festlegung der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer in der Nutzenbewertung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Herleitung der informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer τ werden Sensitivitätsanalysen nach Endpunkt kategorie durchgeführt, um gegebenenfalls unterschiedliche informative Prioris für den Heterogenitätsschätzer je nach Endpunkt kategorie festzulegen.
Abschnitt 10.3.7 Bayessche Metaanalyse – Transparenz und ermöglichen einer fachlichen Diskussion bei der Festlegung der informativen Priori für den Heterogenitäts-schätzer τ	<u>Anmerkung:</u> Der von Lilienthal et al. [1] verwendete Datensatz besteht aus öffentlich zugänglichen Daten. Die Extraktion der Daten war sicherlich mit hohem Aufwand verbunden. Um diese Daten auch für andere Interessierte zugänglich zu machen, wäre es sehr wünschenswert, wenn dieser Datensatz der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden würde. Dies ermöglicht Interessierten eigene Analysen vorzunehmen und sichert damit die Möglichkeit zu einer fundierten inhaltlichen Diskussion über eventuelle Optimierungsmöglichkeiten. Dieses Vorgehen ist gute wissenschaftliche Praxis und in der vorliegenden Datensituation auch mit keinerlei Datenschutzbedenken in Verbindung zu bringen. Derzeit ist lediglich ein geringer Teil der Daten öffentlich verfügbar [3]. Darüber hinaus wäre eine Ergänzung der weiteren Verfahren, die nach dem 31.12.2021 durchgeführt wurden, sehr wünschenswert. Die regelmäßige Ergänzung in der Zukunft wäre ebenfalls von großem Interesse. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das IQWiG stellt die Veröffentlichung des von Lilienthal et al. [1] verwendeten Datensatzes sicher. Eine ergebnisoffene Diskussion zur adäquaten Festlegung einer informativen Priori für den Heterogenitätsschätzer τ soll mit Teilnehmer:innen des IQWiG, Vertreter:innen der beteiligten wissenschaftlichen Einrichtungen und pharmazeutischer Unternehmen stattfinden.
Abschnitt 10.3.7 Bayessche Metaanalyse – Subgruppenanalysen	Subgruppenanalysen sind im Rahmen der Nutzenbewertung verpflichtend und werden üblicherweise analog zur Methodik der Analysen der gesamten Population durchgeführt. Für Bayessche Metaanalysen existiert derzeit unseres Wissens kein Standard für die Durchführung von Subgruppenanalysen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Ein möglicher Ansatz wäre, einen zweistufigen Ansatz zu verwenden, der die Analyse von Behandlungseffekten zwischen verschiedenen Subgruppenkategorien ermöglicht. Im ersten Schritt werden die Effektgrößen innerhalb jeder Subgruppe entweder mittels einer Meta-Analyse mit festen Effekten oder zufälligen Effekten, abhängig vom Grad der Heterogenität, welche zwischen den Studien beobachtet wird, zusammengefasst. Im zweiten Schritt folgt dann die Anwendung eines Interaktionstests, wobei der p-Wert aus Cochran's Q-Test verwendet wird, um Interaktionseffekte zu bewerten. Das Cochran's Q dient als Maß für die Variabilität zwischen den Subgruppenkategorien. Ein nominales Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ wird typischerweise als indikativ für bedeutsame Interaktionseffekte betrachtet. Die oben genannten Methoden können im Rahmen eines frequentistischen oder bayesschen Ansatzes verwendet werden. Sollte jedoch die Meta-Analyse für die jeweiligen Subgruppen im Rahmen eines bayesschen Ansatzes durchgeführt werden, kann der zweite Schritt außerhalb dieses Rahmens berechnet werden.</p> <p>Die Verwendung einer informativen Priori für den Heterogenitätsparameter im bayesschen Modell kann die endgültigen Schätzungen beeinflussen. Sollte beispielsweise die informative Priori nicht gut kalibriert oder sehr einflussreich sein, könnte dies die Schätzungen der Heterogenität im Vergleich zu der in den Daten beobachten Heterogenität verzerrten. Wenn die Priori-Heterogenität im Gegensatz zur beobachteten Heterogenität zu hoch angenommen wird, spiegeln die posteriori Schätzungen möglicherweise nicht die wahre Variabilität zwischen den Studien wider. Eine stark informative Priori kann die Likelihood, welche aus den Daten abgeleitet wird, dominieren, insbesondere in Fällen mit begrenzter Anzahl von Studien. Dies kann potenziell zu falschen Schlussfolgerungen über die Heterogenität führen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das IQWiG tauscht sich mit Vertreter:innen der beteiligten wissenschaftlichen Einrichtungen und pharmazeutischer Unternehmen aus, um einen Vorschlag zu Subgruppenanalysen zu erarbeiten.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C, Maiworm M, Röver C, Friede T, Bender R. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods*. 2024 Mar;15(2):275-287.

[2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med*. 2015;34(6):984-998.

[3] [IQWiG-data.csv - GRO.data](#), abgerufen am 04.04.2025 aus Seide, Svenja E.; Röver, Christian; Friede, Tim, 2018, "IQWiG-data.csv", *Meta-analysis data extracted from IQWiG publications*, <https://doi.org/10.25625/BWYBNK/L70WKN>, GRO.data, V2, UNF:6:wINiLEle1863OGlvM+3plA== [fileUNF]

A.1.30 Netzwerk evidenzbasierte Medizin e. V. (EbM-Netzwerk)

Autorinnen und Autoren

- Siemens, Waldemar

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Siemens, Waldemar; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Netzwerk Evidenbasierte Medizin e.V. (EbM-Netzwerk)
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Das Netzwerk Evidenzbasierte Medizin begrüßt die Änderungen in der Version 8.0 der „Allgemeinen Methoden“ des IQWiGs insgesamt. Besonders positiv hervorzuheben ist die Ergänzung des neuen Kapitels 8 zur Einbindung von Betroffenen, das einen wichtigen Schritt in Richtung partizipativer Forschung darstellt.

#1

Optimierungsmöglichkeit hinsichtlich der Transparenz von Änderungen

Im Rahmen der Überprüfung der Aktualisierungen im Dokument „Allgemeine Methoden“ möchten wir auf eine Optimierungsmöglichkeit hinsichtlich der Transparenz von Änderungen hinweisen.

1. Übersichtlichkeit von Änderungen

Aktuell sind Anpassungen nicht direkt als solche erkennbar, was eine effiziente Kommentierung erschwert. Um die Nachvollziehbarkeit zu verbessern, wäre es hilfreich, wenn neue Passagen farblich hervorgehoben (z. B. gelb hinterlegt) und gelöschte Passagen durchgestrichen würden. Dadurch könnten Leser*innen die Änderungen schneller identifizieren und gezielt kommentieren.

2. Beispiele für schwer erkennbare Änderungen

Besonders bei folgenden Aktualisierungen wäre eine explizite Kennzeichnung wünschenswert:

- Aktualisierung des Abschnitts 10.1.5 zu kombinierten Endpunkten
- Aktualisierung des Abschnitts 10.3.8 zu indirekten Vergleichen

In diesen Fällen wäre eine klare Markierung der überarbeiteten Inhalte vorteilhaft, um gezielt auf methodische Anpassungen eingehen zu können.

#2

Ergänzung eines neuen Kapitels 8 zur Einbindung von Betroffenen

Wir möchten ausdrücklich das neue Kapitel „Einbindung von Betroffenen“ in der aktuellen Entwurfsfassung der Allgemeinen Methoden des IQWiG hervorheben und positiv bewerten. Die umfassende und differenzierte Darstellung unterstreicht das große Engagement des Instituts für eine patientenzentrierte Bewertung von Gesundheitstechnologien und evidenzbasierter Information.

Besonders gelungen sind folgende Aspekte:

Strukturierte Herleitung der Relevanz von Betroffeneneinbindung

Die ausführliche Einbettung in den internationalen Kontext (HTA, regulatorische Prozesse, klinische Forschung) verdeutlicht, dass die systematische Einbindung von Patient*innen nicht nur an Bedeutung gewinnt, sondern als anerkannter Standard gilt. Die Bezugnahme auf zentrale Akteure wie HTAi, INAHTA und EUnetHTA stärkt die wissenschaftliche Fundierung.

Vielfältige Methoden der Einbindung

Die detaillierte Beschreibung der verschiedenen direkten (z. B. Betroffenengespräche, Nutzertestungen) und indirekten (z. B. qualitative Forschungsergebnisse, Patientenwege) Einbindungsformen zeigt ein sehr ausgewogenes und praxistaugliches Methodenspektrum. Besonders positiv hervorzuheben ist die Flexibilität, mit der die verschiedenen Ansätze je nach Fragestellung und Arbeitsfeld kombiniert werden können.

Berücksichtigung ethischer und praktischer Herausforderungen

Die Reflexion über mögliche Belastungen der Betroffenen, Herausforderungen bei der Rekrutierung sowie die Grenzen von Repräsentativität und Diversität in der Patientenbeteiligung zeigt wichtige Ziele und zugleich eine realistische Einschätzung der Machbarkeit und der Limitationen.

Klare Verankerung in den Arbeitsprozessen des IQWiG

Die tabellarische Übersicht über die Anwendung der Einbindungsformen in den verschiedenen Arbeits- und Produktbereichen des Instituts sorgt für Transparenz (Tabelle 10). Dies verdeutlicht, dass die Einbindung von Betroffenen nicht nur eine theoretische Zielsetzung, sondern eine fest integrierte Komponente der IQWiG-Arbeit ist.

Zukunftsorientierte Weiterentwicklung

Die Verknüpfung mit nationalen und internationalen Entwicklungen sowie die systematische Evaluation der eingesetzten Methoden unterstreichen den fortlaufenden Lernprozess. Die Bereitschaft zur methodischen Weiterentwicklung, etwa durch Pilotprojekte und Kooperationen mit anderen Institutionen, ist besonders hervorzuheben.

Insgesamt stellt dieses neue Kapitel einen wichtigen Meilenstein dar, um den Stellenwert der Betroffenenperspektive in der gesundheitswissenschaftlichen Bewertung weiter zu stärken. Die differenzierte und praxisorientierte Ausgestaltung könnte als Vorbild dienen.

**Aktualisierung von Kapitel 10 zur Informationsbewertung (vorher Kapitel 9):
Ergänzung des Umgangs mit der Situation, dass eine sehr große Zahl an Studien für
eine Fragestellung zur Verfügung steht in Abschnitt 10.1.1:**

#3

**„Falls zu einer Fragestellung absehbar eine sehr große Zahl relevanter Studien
verfügbar ist, ist es aus Aufwandsgründen sinnvoll, die Bewertung auf eine kleinere
Zahl von Studien einzuschränken. In solchen Fällen werden geeignete Kriterien zur
Studienauswahl festgelegt, z. B. eine Mindeststudiengröße, eine (längere)
Mindeststudiendauer oder eine Mindeststudienqualität. Die Festlegung der
Auswahlkriterien sollte hierbei prospektiv – zumindest aber in Unkenntnis der
Studienergebnisse – erfolgen.“**

Die Ergänzung zum Umgang mit einer sehr großen Zahl an verfügbaren Studien in Abschnitt 10.1.1 adressiert ein relevantes praktisches Problem. Dennoch möchten wir einige Anmerkungen zu dieser Passage äußern.

Unklare Definition der „sehr großen Zahl“ an Studien

Es wird nicht spezifiziert, ab welcher Anzahl an Studien eine Begrenzung der Bewertung als notwendig oder sinnvoll angesehen wird. Eine genauere Operationalisierung wäre hilfreich, um Transparenz zu schaffen und eine konsistente Anwendung der Methodik sicherzustellen.

Möglicher Ausschluss relevanter Evidenz

Die vorgeschlagene Einschränkung auf eine kleinere Anzahl von Studien könnte dazu führen, dass potenziell wichtige Evidenz unbeachtet bleibt. Besonders problematisch wäre dies, wenn neuere oder methodisch innovative Studien ausgeschlossen werden, weil sie nicht den festgelegten Kriterien (z. B. Studiendauer oder Mindestgröße) entsprechen.

Gefahr einer Verzerrung durch Selektionskriterien

Die vorgeschlagene Eingrenzung anhand von Kriterien wie Mindeststudiendauer oder Mindeststudiengröße könnte systematische Verzerrungen in die Bewertung einführen. Beispielsweise sind kleinere Studien oft die ersten, die zu einem neuen Thema publiziert werden, sodass eine Beschränkung auf größere Studien relevante frühe Evidenz ausblenden könnte.

Fehlende Abwägung alternativer Strategien

Statt eine Bewertung bestimmter Studien gänzlich auszuschließen, könnten alternative Ansätze wie gestaffelte Analysen (z. B. zuerst eine Bewertung der methodisch hochwertigsten Studien mit nachgelagerter Einbeziehung weiterer Evidenz) in Betracht gezogen werden.

Transparenz der Studienauswahl

Zwar wird darauf hingewiesen, dass die Auswahlkriterien prospektiv oder in Unkenntnis der Studienergebnisse festgelegt werden sollen. Dennoch wäre eine explizite Dokumentation der ausgeschlossenen Studien und der Gründe für deren Ausschluss essenziell, um eine methodisch nachvollziehbare Entscheidung sicherzustellen.

Zusammenfassend wäre eine präzisere Definition des Begriffs „sehr große Zahl“ sowie eine kritischere Auseinandersetzung mit den potenziellen Auswirkungen der

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

vorgeschlagenen Einschränkungen wünschenswert. Andernfalls besteht das Risiko, dass die Bewertung systematisch unvollständig oder verzerrt ausfällt.

#4

Ergänzung einer Erläuterung zu entscheidungsanalytischen Modellierungen in Abschnitt 10.1.3

„Entscheidungsanalytische Modellierungen können – wie in Abschnitt 4.9 erläutert – nicht per se als empirische Evidenz angesehen werden und haben daher eine höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit. Sie eignen sich somit nicht, um den Nutzen oder Schaden einer Intervention nachzuweisen; sie können aber bei geeigneter Modellstruktur, Datengrundlage und Validierung in Verbindung mit klinischen Studienergebnissen den Nachweis von Nutzen oder Schaden unterstützen“

Die Einordnung der entscheidungsanalytischen Modellierungen in Bezug auf ihre geringe Ergebnissicherheit und ihren eingeschränkten Stellenwert für den Nachweis von Nutzen oder Schaden einer Intervention ist aus methodischer Sicht nachvollziehbar und zu begrüßen.

Klare Abgrenzung von empirischer Evidenz

Der Feststellung, dass Modellierungen nicht als empirische Evidenz betrachtet werden können und nur eine sehr geringe Ergebnissicherheit aufweisen, stimmen wir zu. Diese Differenzierung ist essenziell, um den methodischen Status solcher Analysen klar zu kennzeichnen.

Sinnvolle Ergänzung zu klinischen Studien

Die Betonung, dass Modellierungen – bei geeigneter Struktur, solider Datengrundlage und Validierung – dennoch eine wertvolle Ergänzung zu klinischen Studien darstellen und den Evidenznachweis unterstützen können, ist adäquat.

Stärkung der methodischen Transparenz

Durch die klare Abgrenzung wird das Risiko minimiert, dass entscheidungsanalytische Modellierungen als gleichwertige Alternative zu empirischen Studiendaten missinterpretiert werden. Dies fördert die methodische Transparenz und trägt dazu bei, realistische Erwartungen an deren Aussagekraft zu formulieren.

Insgesamt unterstützt diese Passage eine wissenschaftlich fundierte Bewertung von Modellierungen und deren Rolle in der evidenzbasierten Medizin. Die differenzierte Darstellung ist sachlich korrekt und trägt zur methodischen Klarheit bei.

#5

Ergänzung des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe bayesscher Methoden in Abschnitt 10.3.7

„3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [549]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen (siehe Abschnitt 3.1.4). Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.“

Die Ergänzung zur Anwendung bayesscher Methoden für Metaanalysen mit sehr wenigen Studien (3 bis 4) stellt eine methodisch fundierte Erweiterung dar. Die Nutzung nicht informativer A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativer A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [549] erscheint plausibel, insbesondere zur Stabilisierung der Schätzungen bei begrenzter Datenlage. Dennoch möchten wir einige methodische Überlegungen zur vorgeschlagenen Vorgehensweise ergänzen.

Kohärenz mit dem Cochrane-Framework

Es ist zu beachten, dass im methodischen Framework von Cochrane die Verwendung der HKSJ-Methode bereits ab 3 Studien in Erwägung gezogen werden kann (Cochrane Framework, siehe Abbildung unten). Für Metaanalysen mit weniger als 3 Studien wird auf die Wald-type 95%-KI-Methode verwiesen. Eine Abstimmung mit diesen etablierten Empfehlungen könnte die methodische Konsistenz mit international anerkannten Standards stärken.

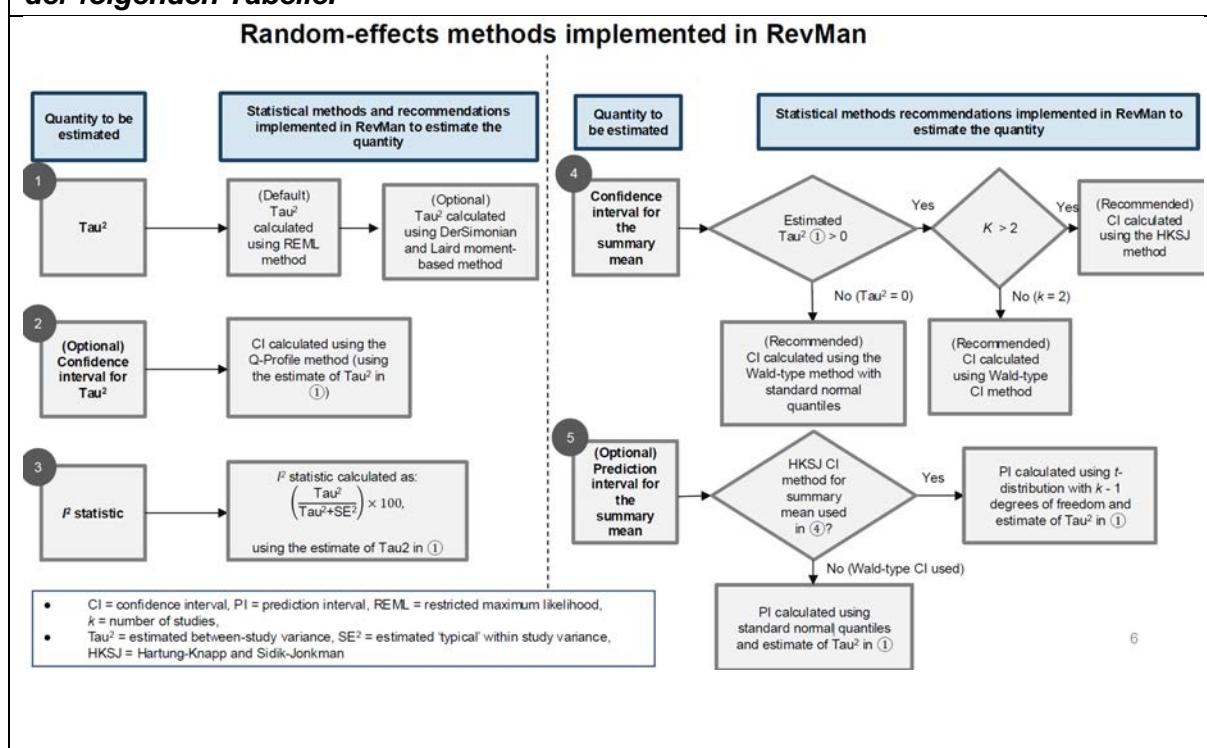
Transparenz und Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse sicherzustellen, könnte es hilfreich sein, neben der vorgeschlagenen bayesschen Analyse Sensitivitätsanalysen durchzuführen, bei denen verschiedene Metaanalyse-Methoden (z. B. DL, HKSJ) verglichen werden. So könnten mögliche Unterschiede in den Ergebnissen dokumentiert und besser interpretiert werden.

Insgesamt stellt die Ergänzung zur Anwendung bayesscher Methoden eine wertvolle methodische Erweiterung dar.

Abbildung: Framework von Cochrane: Verwendung von HKSJ bereits ab 3 Studien möglich. Bei <3 wird auf die Wald-type 95% KI Methode verwiesen

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.



#6

„5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode [452,848,850]. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [452,848,850] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet.“

Die vorgeschlagene Methodik zur Metaanalyse mit zufälligen Effekten bei 5 oder mehr Studien ist gut begründet und entspricht anerkannten statistischen Standards. Allerdings könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zu Paule-Mandel auch die Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode als weitere Option zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ aufzunehmen. Da Cochrane bereits REML als geeignete Methode zur Heterogenitätsabschätzung anerkennt, könnte die Aufnahme von REML in das methodische Repertoire des IQWiG zu einer besseren Vergleichbarkeit und Kompatibilität mit internationalen Metaanalyse-Standards beitragen. Vgl. Cochrane Handbook, Deeks et al.: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-4-4>

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

#7

„In der Regel wird von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,05 liefert“

Die Formulierung wirft methodische Bedenken auf.

Datengetriebene Entscheidungsfindung vermeiden

Die Entscheidung, ob eine Metaanalyse durchgeführt wird, sollte idealerweise auf Protokollebene getroffen und nicht retrospektiv anhand des p-Werts einer Heterogenitätstest bestimmt werden.

Missverständliche Interpretation des Heterogenitätstests

Falls sich diese Passage auf den Chi²-Test für Heterogenität (Cochran's Q-Test) bezieht, ist anzumerken, dass dieser Test aufgrund seiner bekannten Limitationen – insbesondere der geringen Power bei wenigen Studien und (zu) hohen Power bei vielen Studien – nicht als verlässliches Entscheidungskriterium für die Durchführung oder den Abbruch einer Metaanalyse geeignet ist (Higgins et al., 2003).

Wahl des Modells (Cochrane Handbook)

Das Cochrane Handbook weist explizit darauf hin, dass die Wahl zwischen Fixed-Effect- und Random-Effects-Modellen nicht auf Grundlage eines Tests auf Heterogenität erfolgen sollte. Vgl. Cochrane Handbook, Deeks et al.:

“The choice between a fixed-effect and a random-effects meta-analysis should never be made on the basis of a statistical test for heterogeneity.”

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-4-1>

Dies impliziert bereits, dass ein signifikanter Heterogenitätstest kein Grund ist, eine Metaanalyse nicht durchzuführen, sondern vielmehr zur sorgfältigen Untersuchung der Ursachen der Heterogenität anregen sollte (z. B. durch Subgruppenanalysen oder Meta-Regression).

Empfehlung zur Überarbeitung

Es wäre sinnvoll, den Satz zu überarbeiten oder zu streichen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
	<i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003 Sep 6;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PMID: 12958120; PMCID: PMC192859.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, McKenzie JE, Veroniki AA (editors). Chapter 10: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [last updated November 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

A.1.31 Novartis Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Eichinger, Birte
- Gartner-Freyer, Daniela
- Heuberger, Simon
- Jeratsch, Ulli
- Klein-Hessling, Thomas
- Marx, Almuth

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. Simon Heuberger

Dr. Almuth Marx

Dr. Birte Eichinger

Ulli Jeratsch

Thomas Klein-Hessling

Dr. Daniela Gartner-Freyer

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

im Namen folgender Institution / Organisation: Novartis Pharma GmbH

als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.2.3.3 – Patientenpräferenzstudien	<u>Anmerkung:</u> Die grundsätzliche Relevanz und Berücksichtigung von Patientenpräferenzstudien seitens des IQWiG ist positiv zu bewerten, da diese eine stärkere Einbindung der Patienten in den Bewertungsprozess von Arzneimitteln und hiermit eine Ausweitung des potenziellen Erkenntnisgewinns bedeuten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine
Abschnitt 10.1.1 – Kriterien für den Einschluss von Studien	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG gibt vor, bei der Verfügbarkeit einer „sehr großen Zahl relevanter Studien“ die Bewertung auf eine geringere Anzahl zu reduzieren. Diese Vorgabe ist aus Effizienzgründen zur Bestimmung des Mehrwerts generell zu begrüßen. Es ist jedoch unklar, ab welcher Studienzahl diese Vorgabe greifen soll und wer die Entscheidung über die Auswahlkriterien zu welchem Zeitpunkt zu treffen hat. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es bedarf einer klaren Definierung, welche Anzahl an Studien als „sehr große Zahl relevanter Studien“ angesehen wird und wie Entscheidungen über Auswahlkriterien und Zeitpunkte zu handhaben sind.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
Abschnitt 10.1.5 – Interpretation von kombinierten Endpunkten	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt vor, Resultate für zusammengefasste Einzelereignisse in kombinierten Endpunkten zusätzlich isoliert zu berichten. Im Idealfall umfasst dies sowohl Ereignisse in Teilendpunkten als auch qualifizierende Ereignisse. Diese Vorgabe ist zu begründen, jedoch stellt sich bezüglich des Begriffs „qualifizierend“ die Frage nach der Anwendbarkeit in bestimmten Analyseverfahren. So ist zum Beispiel in Time-to-Event-Analysen eine solche Vorgehensweise sinnvoll, kann jedoch bei binären Analysen zu Verwirrung führen: Hier würde ein Patient nicht für ein Ereignis B (z.B. Übelkeit) gezählt, nur weil zuerst das Ereignis A (z.B. Kopfschmerzen) eingetreten ist. Eine sinnvolle Interpretation wäre hier schwierig.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine genauere Unterscheidung, bei welchen Analyseverfahren diese Art der Berichterstattung in vollem Umfang anzuwenden ist, wäre wünschenswert.</p>
Abschnitt 10.3.7 – Metaanalysen	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt vor, bei 3 bis 4 Studien das Modell mit zufälligen Effekten mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter anzuwenden. Hierbei soll der Parameter aus früheren AMNOG-Verfahren und dem 95%-Quantil der Posterior-Werte berechnet werden. Diese Festsetzung sehen wir kritisch. Bei dieser Vorgehensweise schwankt der Wert des Heterogenitätsparameters stark in Abhängigkeit des Studienpools. Die Signifikanz hängt damit immer vom derzeit vorliegenden Wert ab und kann sich daher im Verlauf der Zeit bedeutsam unterscheiden. Darüber hinaus werden in dieser Festsetzung spezifische Ausgangslagen im AMNOG nicht berücksichtigt, z.B. im Fall von Zwillingsstudien, wo von einer höheren Homogenität zwischen den Studien auszugehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Wahl der A-Priori-Verteilungen sollte nicht fest vorgegeben werden, sondern als Orientierung dienen. Die genaue Festlegung der A-Priori-Verteilungen sollte in Abhängigkeit der spezifischen Studiensituation und Indikation erfolgen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.32 Novo Nordisk Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Kuckelsberg, Denise

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Kuckelsberg, Denise; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Novo Nordisk Pharma GmbH
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien (S. 201)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG ergänzt, dass es aus Aufwandsgründen sinnvoll sein kann, die Bewertung auf eine kleinere Zahl von Studien einzuschränken. In Fällen, bei denen eine sehr große Anzahl relevanter Studien verfügbar ist, werden geeignete Kriterien zur Studienauswahl festgelegt. <u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> Aus Sicht von Novo Nordisk ist eine weitere Einschränkung relevanter Studien anhand von Auswahlkriterien, die im Methodenpapier nicht näher ausgeführt werden, nicht zu begrüßen.
Abschnitt 10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (S.206)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG ergänzt bei kombinierten Endpunkten die Teilkomponenten bezüglich ihrer Relevanz gewichtet zu betrachten, z. B. mit dem Win-Ratio-Ansatz. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir begrüßen die Aufnahme des Win-Ratio-Ansatzes als Option bei der Interpretation von kombinierten Endpunkten. Eine weitere Konkretisierung wie die Gewichtung der Relevanz der Teilkomponenten vorzunehmen ist, ist wünschenswert.
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (S. 223)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG ergänzt ein neues Vorgehen zur Durchführung von Metaanalysen mit 3 bis 4 Studien: „[...] 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitäts-parameter τ gemäß Lilienthal et al.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht der Novo Nordisk Pharma GmbH wäre es wünschenswert, wenn für eine Änderung des Standardverfahrens zur Durchführung von Metaanalysen beim Vorliegen von 3 bis 4 Studien, Vertreter der pharmazeutischen Unternehmer in Forschungsprojekte eingebunden werden. Offene methodische Fragen, wie bspw. die Einordnung in Bezug auf existierende wissenschaftliche Arbeiten zu A-Priori-Verteilungen in Metaanalysen (z. B. die Arbeiten von Turner et al. 2015 und Rhodes et al. 2015), sollten im Dialog mit den betroffenen Stakeholdern geklärt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.33 partieval – Vermittlung partizipativer Kompetenzen, Prozessbegleitung und Evaluation im Bereich Gesundheit GmbH

Autorinnen und Autoren

- Houwaart, Stefanie
- Krieger, Theresia
- Salm, Sandra

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Krieger, Theresia; Dr.
Salm, Sandra; Dr.
Houwaart, Stefanie; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: partieval – Vermittlung partizipativer Kompetenzen, Prozessbegleitung und Evaluation im Bereich Gesundheit GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Das Kapitel 8 steigt mit einem internationalen Bild und der Herleitung von Beteiligung ein. Bekanntermaßen gibt es viele Formen und Ideen, was unter Partizipation oder Beteiligung zu verstehen ist. Was das IQWiG konkret unter Beteiligung versteht, bleibt über das gesamte Kapitel hinweg unklar und wirkt wenig zielführend für die Lesenden.

Vorgeschlagene Änderung:

Das Kapitel würde inhaltlich an Kontur und Verstehbarkeit gewinnen, wenn das IQWiG eine Definition im Sinne von „wir verstehen unter Beteiligung...“ verschriftlichen würde.

Partizipation, oder wie hier beschrieben Beteiligung, ist ein Prozess. Betroffeneinbindung kann zu jedem Zeitpunkt des Forschungsprozesses oder/und der Produktentwicklung sinnstiftend sein. Betroffene können in unterschiedlichen Intensitäten inkludiert werden. Die Intensität kann während des Prozesses schwanken. Nicht zu jedem Zeitpunkt ist eine hohe Intensität möglich oder auch förderlich. Warum was wie intensiv ermöglicht wurde, sollte immer auch kritisch reflektiert werden.

Vorgeschlagene Änderung:

Um diese Punkte einzuordnen, wäre es unserer Meinung nach unabdinglich ein **Partizipationsmodell** an die Hand zu geben. Zudem würden wir es begrüßen, wenn das Prozesshafte mit der **zeitlichen Dimension** in einem Unterkapitel, z.B. mit den Projektphasen und Einbindungsmöglichkeiten, dargestellt wird. Ref. 471, die auf S. 152 beschrieben wird, könnte als Grundlage dienen.

In den letzten Jahren hat Partizipative Forschung als Ansatz auch in Deutschland an Sichtbarkeit zugenommen. Praxisbasierte und theoriebasierte Evidenzen liegen aus dem Bereich Gesundheit vor. Für die Ermöglichung der Beteiligung ist die Wahl des geeigneten Instrumentes (direkte Form) hierbei maßgeblich. In der Abbildung 17 finden sich bisher keine Formen der Einbindung, die für die Einbindung vulnerabler Gruppen (z.B. Kinder und Jugendliche, Migrant:innen oder kognitiv wenig belastbarer Personen) gut geeignet sind.

Vorgeschlagene Änderung:

Für die Generierung praxisbasierter Evidenz haben sich **partizipative Methoden**, wie etwa Photovoice, Storytelling und Mapping, als besonders hilfreich erwiesen. Zukünftig könnten diese Methoden verstärkt Anwendung finden und dann auch in der Abbildung 17 mit dem Unterpunkt Partizipative Methoden sichtbar gemacht werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.1.1 (S.152, erster Absatz)	<u>Anmerkung:</u> Der Einstieg über bestehende Herausforderungen vermittelt einen eher defizitorientierten Eindruck und wird der Bedeutung von Betroffenenbeteiligung nicht gerecht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ein positiverer Einstieg, der zunächst die Relevanz von Patientenbeteiligung betont und bereits erfolgte Umsetzungsschritte des IQWiG würdigt, würde die anschließende Einordnung verbleibender Herausforderungen stärker kontextualisieren und konstruktiver rahmen.
Abschnitt 8.1.1 (S.152, erster Absatz)	<u>Anmerkung:</u> Die Unterscheidung zwischen direkter und indirekter Einbringung erschwert das Verständnis dafür, welches Konzept von Beteiligung durch das IQWiG zugrunde gelegt wird. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wäre hilfreich, das Verständnis von Betroffenenbeteiligung (z.B. durch ein Modell) explizit darzulegen und nachvollziehbar zu machen, auf welches Partizipationsmodell sich die Unterscheidung stützt.
Abschnitt 8.1.1 (S.152, zweiter Absatz)	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Statt allgemeiner Formulierungen sollte der Nutzen von Betroffenenbeteiligung konkreter beschrieben werden – etwa im Hinblick auf die Relevanz der erhobenen Ergebnisse, ihre Interpretation aus Sicht Betroffener sowie eine adressat:innengerechte Darstellung.
Abschnitt 8.1.2 (S.153, vierter Absatz)	<u>Anmerkung:</u> Die Feststellung, dass es keinen Konsens über die „beste Methodik“ gibt, sollte nicht als Mangel gewertet werden – sie spiegelt vielmehr die kontextabhängige Natur von Beteiligungsprozessen wider, die sich je nach Zielsetzung, verfügbaren Ressourcen und Perspektiven der Beteiligten unterscheiden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Statt auf einen fehlenden Konsens hinzuweisen, wäre es konstruktiver zu betonen, dass das IQWiG sich bewusst eine Methodenvielfalt bewahrt, um den Prinzipien von Facey et al. gerecht zu werden und Beteiligung kontextsensibel umzusetzen.
Abschnitt 8.1.3 (S.155, dritter Absatz)	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das sogenannte „Überblickwissen“ speist sich aus den engen Kontakten zu Betroffenen und wir daher auch als „kollektives Erfahrungswissen“ bezeichnet ([1] - Krieger, Salm & Houwaart, 2024).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.1.3 (S.155, dritter Absatz)	<p><u>Anmerkung:</u> Der Gebrauch des substantivierten Begriffs „Behinderte“ kann als nicht personenzentriert verstanden werden und reduziert Menschen auf ihre Behinderung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird empfohlen, stattdessen durchgängig den Ausdruck „behinderte Menschen“ zu verwenden, wie er auch an anderen Stellen im Text genutzt wird, um eine respektvolle und konsistente Sprache zu gewährleisten.</p>
Abschnitt 8.1.3 (S.155, vierter Absatz)	<p><u>Anmerkung:</u> Es wird impliziert, dass ausschließlich Patient Advocates an den Stellungnahmeverfahren teilnehmen können und die weiter oben genannten Betroffenengruppen nicht berücksichtigt sind. Ist dies tatsächlich die beabsichtigte Aussage?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wäre hilfreich, diesen Punkt auf Seite 156, zweiter Absatz, als Beispiel für die Beteiligung von Patient Advocates zu nutzen, um klarzustellen, dass auch andere Betroffenengruppen in den Prozess eingebunden werden können.</p>
Abschnitt 8.1.3 (S.155-156)	<p><u>Anmerkung:</u> Es bleibt unklar, welcher Begriff verwendet wird, insbesondere ob der Begriff „Betroffene“ für alle Teilgruppen gilt oder ob unterschiedliche Begriffe je nach Zielgruppe verwendet werden. Obwohl „Betroffene“ im Text festgelegt wurde, wird auf Seite 156 erneut von „Patientinnen und Patienten“ gesprochen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollte klargestellt werden, ob ausschließlich der Begriff „Betroffene“ verwendet wird oder ob je nach Teilgruppe unterschiedliche Begriffe zulässig sind, um eine konsistente Terminologie im gesamten Dokument zu gewährleisten.</p>
Abschnitt 8.1.3 (S.156, dritter bis fünfter Absatz)	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da der Begriff „Repräsentativität“ stark mit statistischen Methoden verknüpft ist, wird empfohlen, stattdessen den Begriff „Repräsentation“ zu verwenden.</p>
Abschnitt 8.1.3 (S.156, fünfter Absatz)	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Initiative INVOLVE ist nicht mehr existent, daher sollte entsprechend der genutzten Quelle das National Institute for Health and Care Research genannt werden.</p>
Abschnitt 8.1.3 (S.156, fünfter Absatz & S. 157, erster Absatz)	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Selten gehörte Zielgruppen“ ist ein gängiger Ausdruck, der aus der Perspektive der Betroffenen gedacht ist und sollte gegenüber „schwer erreichbaren Zielgruppen“ bevorzugt werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.1.4 (S. 157)	<u>Anmerkung:</u> Die Formulierung „Daten von...gewinnen“ impliziert keine Beteiligung, sondern Teilnahme, wie bei einer Studie. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wie oben vorgeschlagen, würde ein theoretisches Partizipationsmodell helfen nachzuvollziehen, was genau unter Einbindung verstanden wird und was genau davon Vorstufen und was „echte“ Partizipation ist. In der Folge können dann auch die aufgeführten Methoden den entsprechenden Partizipationsstufen zugeordnet werden.
Abschnitt 8.1.5 (S. 158)	<u>Anmerkung:</u> Welche Wege der Ansprache waren für das IQWiG denn bislang am vielversprechendsten? Gibt es Überlegungen zu Maßnahmen, die die Bereitschaft steigern könnten, z.B. Incentivierung, Honorierung? Wie wird die breite Bevölkerung über Beteiligungsmöglichkeiten informiert?
Abschnitt 8.1.6 (S. 158-159)	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist sehr begrüßenswert, dass sich das IQWiG darum bemüht, Lösungen für die Herausforderungen bei der Betroffeneneinbindung zu finden. Allerdings ist auch Abschnitt 8.4.2 nicht sehr konkret. Gerne erste Ideen benennen. Beispielsweise können für die auf S. 159, vierter Absatz genannten Erkrankungen die Patientenbeiräte der Allgemeinmedizin ein Anlaufpunkt sein.
Abschnitt 8.2.1 (S. 159-160)	<u>Anmerkung:</u> Im Sinne der Forschungsqualität ist es begrüßenswert, dass Betroffenenstimmen in „aktiver“ sowie „passiver“ Form, d.h. im persönlichen Kontakt erworben oder ohne diesen Kontakt sowie dass diese sich komplementär ergänzen. Gleichwohl irritiert die Einteilung. Im Kapitel selbst erschließt sich ein wenig, was gemeint ist. Inwiefern interagiert man mit der Betroffenengruppe aktiv, wenn diese einen Fragebogen ausfüllt? Qualitative Forschung ist jedoch ohne Interaktion mit den Betroffenen kaum möglich und Abbildung 17 irritiert daher sehr. Wie in der allgemeinen Stellungnahme (S.1 dieses Dokumentes) geschrieben, sind explizit partizipative Formen der Datenerhebung, nicht aufgegriffen oder in Abbildung 17 dargestellt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da es dem IQWiG um die Nutzung von evidenzbasierten Daten geht, wäre die Bezeichnung „Einbezug von qualitativen sowie quantitativen Übersichtsarbeiten oder Ergebnissen“ in der Klammer (S. 159, Zeile 3) sowie der Abbildung 17 (S.160) passender.
Abschnitt 8.2.2.1 (S.160-162)	<u>Anmerkung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Betroffenengespräche haben das Ziel die Projektgruppen betroffenenseitig stärker für die Bewertung der Krankheit und daraus folgende Probleme und Herausforderungen zu sensibilisieren. Sie werden von qualifizierten Mitarbeitenden mit Hilfe eines Leitfadens gestellt. All dies sagt jedoch nichts über die Beteiligung der Betroffenen aus. Interviews und Fokusgruppendiskussionen können Beteiligung ermöglichen oder auch nicht. So, wie hier beschrieben, handelt es sich um „klassisch“ qualitative Forschung. Den Lesenden stellt sich die Frage, wo und wie intensiv Beteiligung stattfindet. Wo ist die Abgrenzung zur qualitativen Datenerhebung? S. 160 letzter Abschnitt, Satz 1 zeigt erstmalig eine „Vorstufe“ der Beteiligung, jedoch bleiben noch viele Fragen offen. Wer entscheidet darüber, wie und ob die Kommentare in die Analyse inkludiert werden? Eine „echte“ Form der Beteiligung wäre z.B. in Form einer Fokusgruppe zur Datenanalyse umsetzbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Durch ein Partizipationsmodell kann konkretisiert werden, wann (z.B. in der Phase der Leitfadenentwicklung, Phase der Datenerhebung, Phase der Datenanalyse, Phase der Berichterstattung) und in welcher Intensität Beteiligung (z.B. involvieren oder kooperieren) stattfindet.</p>
Abschnitt 8.2.2.2 (S. 162)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus dem Abschnitt ist nicht erkennbar, wann und wie intensiv die aktive Beteiligung bei einer klassischen Befragung stattfindet. Wo findet Interaktion statt?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Um eine Befragung partizipativ zu gestalten, müssten die Beteiligten beispielsweise in die Entwicklung und Pilotierung des Fragebogens inkludiert sein. Auch könnten diese in der Auswertungsphase bei der Interpretation der Ergebnisse unterstützen.</p>
Abschnitt 8.2.2.3 (S. 163)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie in den vorherigen Beschreibungen kann die Beteiligung nicht herausgelesen werden. Ohne Definition der Beteiligung und ein Partizipationsmodell fällt es schwer, die Beteiligung in diesem Text herauszulesen.</p> <p>Zudem sollte der Unterschied zwischen Betroffenen, welche in der partizipativen Forschung als „Co-Forschende“ bezeichnet werden, im Gegensatz zu Teilnehmende im Forschungsprozess herausgearbeitet werden.</p>
Abschnitt 8.2.2.4 (S. 164-166)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Erfahrungsberichte sind dem in der Partizipativen Forschung verwendeten Storytelling-Methode ähnlich. Es stellt sich beim Lesen nur erneut die Frage, ob der hier dargestellte Prozess partizipativ ist. Wer entwickelt die Fragen, die gestellt werden? Wer bereitet die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Datenerhebung vor? Wer führt die Datenerhebung durch? Wer ist an der Auswertung und Interpretation beteiligt? Das Verschriftlichen des Erlebten, wie es hier beschrieben ist, ist keine Beteiligung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Um „echte“ Beteiligung zu ermöglichen, könnten Erfahrungsberichte in Form von Storytelling genutzt werden, wobei die Berichte in Fokusgruppen diskutiert sowie ausgewertet werden.
Abschnitt 8.2.2.5 (S.166 -167)	<u>Anmerkung:</u> Konsultationen finden mit Selbsthilfeorganisationen statt, d.h. diese sprechen als Stellvertretende für ihre Kohorte. Doch wo ist die Abgrenzung zur qualitativen Forschung (siehe oben). Wo, wann und wie intensiv können sich die Beteiligten einbringen? Haben diese Einfluss darauf, welche Fragen gestellt werden? Sind diese sie bei der Interpretation der Ergebnisse und der Erstellung der Handlungsempfehlung zugegen? Kommentierung ist eine Vorstufe der Beteiligung, jedoch keine „echte“ Form der Beteiligung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Methode unter Zuhilfenahme eines Partizipationsmodells und phasenweise Beschreibung der Beteiligung wäre hilfreich.
Abschnitt 8.2.2.6 (S. 167)	<u>Anmerkung:</u> Das Stellungnahmeverfahren ist eine Form der Kommentierung. Aus unserem Beteiligungsverständnis ist dies eine Vorstufe der Beteiligung. „Echte“ Partizipation/Beteiligung beinhaltet involvieren, kollaborieren und voneinander lernen ([1] - Krieger, Salm & Houwaart, 2024). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> siehe oben (Konsultation)
Abschnitt 8.2.2.7 (S. 167-168)	<u>Anmerkung:</u> Hier kann Raum für Beteiligung gefunden werden. Für den Lesenden wäre es überaus hilfreich konkret zu beschreiben, wie die Stimme der beteiligten Patient:innenvertretenden und Bürgerinnen in die Arbeit eingeht und welche Intensität der Beteiligung möglich ist (Partizipationsmodell anwenden).
Abschnitt 8.2.3.1	<u>Anmerkung:</u> Die Nutzung von Publikationen zur Perspektive von Betroffenen wird in verschiedensten Partizipationsmodellen nicht als Beteiligung verstanden, da es ein sich informieren <u>über</u> die Betroffenengruppe ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend einer Einordnung der Methoden mithilfe eines Partizipationsmodells sollte kritisch reflektiert werden, dass die Nutzung von Literatur zur Vorbereitung von Beteiligungsprozessen durchaus hilfreich und adäquat, aber keine Beteiligung an sich ist.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 8.2.3.2 (S. 170-171)	<u>Anmerkung:</u> Die Methode der Patientenwege ist ein äußerst praxisnahe Vorgehen, dessen partizipatives Potenzial leider noch nicht ausgeschöpft wird. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es sollte in Aussicht gestellt werden, dass in Zukunft die Patientenwege partizipativ mit Betroffenen entwickelt werden. Eine methodische Orientierung kann das sogenannten Community Mapping bieten.
Abschnitt 8.2.3.3 (S. 172)	<u>Anmerkung:</u> Die Nutzung von Ergebnissen aus Patientenpräferenzstudien ist mit Blick auf die Betroffenenbeteiligung ähnlich gelagert wie die Ergebnisse qualitativer Studien und kann nicht als Beteiligung angesehen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend einer Einordnung der Methoden mithilfe eines Partizipationsmodells sollte kritisch reflektiert werden, dass die Nutzung von Literatur zur Vorbereitung von Beteiligungsprozessen durchaus hilfreich und adäquat, aber keine Beteiligung an sich ist.
Abschnitt 8.2.4 (S. 173)	<u>Anmerkung:</u> Während die unter 8.2.3 vorgestellten Methoden entsprechend der Definition partizipativer Forschung/partizipativen Arbeitens keine Beteiligung darstellen, bieten die „sonstigen“ Methoden kontinuierliche Formen des Einbezugs. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Titel sollte dahingehend angepasst werden, dass deutlicher wird, dass es um Beteiligungsmöglichkeiten ohne Aufforderung des IQWiG handelt.
Abschnitt 8.3.1 (S. 175)	<u>Anmerkung:</u> Die Tabelle stellt die verschiedenen Methoden dar, mit welchen die Perspektive der Betroffenen oder Patient:innen in den jeweiligen Bewertungsprozess eingebunden wird. Wie vorangehend beschrieben stellen nicht alle Methoden eine Beteiligungsform dar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Umstrukturierung der Tabellenzeilen auf Grundlage eines Partizipationsmodells mit deutlicher Abgrenzung zwischen den einzelnen Formen der Nicht-Partizipation, Vorstufen von Partizipation und echter Partizipation.
Abschnitt 8.3.2 (S. 176)	<u>Anmerkung:</u> Der Abschnitt skizziert die möglichen Formen der Beteiligung, gibt allerdings keinen Aufschluss darüber, wie häufig diese Formen, wie z.B. die Einreichung des standardisierten Fragebogens, auch tatsächlich zum Einsatz kommen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Auch wenn es in den Aufgabenbereich des G-BA fällt und ein Gremium des G-BAs darstellt, so findet auch in den gemeinsamen Beratungsterminen zur Dossierbewertung im UA Arzneimittel des G-BAs ein signifikanter Austausch zwischen Mitarbeitenden des IQWiG und Patient:innenvertretenden statt. Vorgeschlagene Änderung: Angaben zu den Häufigkeiten der genutzten Beteiligungsformen, ggf. zunächst kategorisiert „selten“, „häufig“, „zumeist“ oder ähnliche. Darstellung der Teilnahme der Mitarbeitenden des IQWiG an den Sitzungen des UA Arzneimittel des G-BA und des dortigen Austauschs mit Patient:innenvertretenden.
Abschnitt 8.3.3 (S. 176-177)	Anmerkung: „Nichtmedikamentöse Verfahren“ sind im Methodenpapier nicht definiert, sodass unklar ist, ob es sich dabei ausschließlich um die Methodenbewertung für den G-BA handelt oder um weitere. Vorgeschlagene Änderung: Erläuterung von „nichtmedikamentösen Verfahren“.
Abschnitt 8.3.4 (S. 177)	Anmerkung: Das IQWiG-Gremium Auswahlbeirat Themencheck Medizin ist nicht als solches benannt. In Abschnitt 8.1.5 wird die Gewinnung von Bürger:innen durch externe Dienstleister für den Auswahlbeirat Themencheck Medizin erwähnt. Das Verfahren ist für viele Organisationen von großem Interesse, wird in diesem Abschnitt allerdings nicht präzisiert. Vorgeschlagene Änderung: Nennung des Auswahlbeirat Themencheck Medizin als Gremium des IQWiG. Präzisierung des Prozesses der Gewinnung von Bürger:innen (Verfahren unter Nutzung der Melderegister, Angabe der Auswahlmerkmale Geschlecht, Alter, Region, ..., um eine gewisse Repräsentation darstellen zu können).
Abschnitt 8.3.5 (S. 177-181)	Anmerkung: Dieser Abschnitt enthält Methoden und Formate, die wie oben beschrieben keine Beteiligung darstellen. Es wird nicht berichtet, wie häufig die einzelnen Formate zum Einsatz kommen. Die dargestellten Formate unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der Legitimität der und Repräsentation durch die Beteiligten. Es wird allerdings keine Angabe gemacht, inwiefern die Ergebnisse/Inhalte aus den einzelnen Formaten priorisiert und gewichtet werden für die Erstellung der Gesundheitsinformationen. Vorgeschlagene Änderung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Umstrukturierung des Kapitels entsprechend der Tabelle in Abschnitt 8.3.1 unter deutlicher Abgrenzung zwischen den einzelnen Formen der Nicht-Partizipation, Vorstufen von Partizipation und echter Partizipation. Angaben zu den Häufigkeiten der genutzten Formen der Nicht-Partizipation, Vorstufen von Partizipation und echter Partizipation, ggf. zunächst kategorisiert „selten“, „häufig“, „zumeist“ oder ähnliche. Darstellung der Legitimität der und Repräsentation durch die Beteiligten in Abhängigkeit von den verschiedenen Formaten und der ggf. darauf aufbauenden Gewichtung der Beiträge.
Abschnitt 8.3.6 (S. 182)	Anmerkung: Die dargestellten Formate stellen Nicht-Partizipation sowie Vorstufen von Partizipation dar. Vorgeschlagene Änderung: Strukturierung des Abschnitts entsprechen der Tabelle in Abschnitt 8.3.1 und Einordnung der Formate in Nicht-Partizipation sowie Vorstufen von Partizipation.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Krieger, T., Salm, S., Houwaart, S. (2024). Partizipative Versorgungsforschung. In: Kurscheid, C., Balke-Karrenbauer, N., Mollenhauer, J. (eds) Gesundheitsökonomie und Versorgungswissenschaft. Springer Reference Pflege – Therapie – Gesundheit. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66798-9_86-1

A.1.34 Pfizer Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Böhme, Sarah
- Denecke, Esther
- Kauffmann, Stephanie
- Kullack, Max
- Kürschner, Niclas
- Schmitter, Sarah
- Trescher, Saskia

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Böhme, Sarah

Denecke, Esther

Kauffmann, Stephanie

Kullack, Max

Kürschner, Niclas

Schmitter, Sarah

Trescher, Saskia; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Pfizer Pharma GmbH |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Die Pfizer Pharma GmbH (nachfolgend: Pfizer) begrüßt die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Diskussion des Entwurfs für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden des IQWiG und die darin enthaltenen Änderungen gegenüber der Version 7.0 im Rahmen des Stellungnahmeprozesses. Pfizer beteiligt sich an der wissenschaftlichen Diskussion und nimmt zu folgenden Punkten Stellung:

- Eröffnung einer flexiblen Auftragsbearbeitung bei **Rapid Reports**
- Ergänzung des Standardvorgehens für **Metaanalysen** bei sehr wenigen Studien
- Ergänzung des Umgangs mit der Situation, dass eine **sehr große Zahl an Studien** für eine Fragestellung zur Verfügung steht
- Löschung der Erläuterung zum **Umgang mit älteren Studien**
- Ergänzung der möglichen Einbindung des IQWiG in die Prüfung von **Zwischenanalysen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung**
- Anpassung an die aktuelle Verfahrensabsprache zu den **Evidenzberichten** zwischen BMG, AWMF und IQWiG

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
2.1. Produktspezifische Verfahrensabläufe (S. 13 ff)	<u>Anmerkung:</u> In Kapitel 2.1 des Entwurfs für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden wurde die Möglichkeit der Durchführung öffentlicher Stellungnahmeverfahren (Anhörung) bei Rapid Reports bei besonderem Bedarf aufgenommen. Pfizer begrüßt diese Anpassung und sieht darin eine Gelegenheit für interessierte Personen und Institutionen frühzeitig in eine wissenschaftliche Diskussion zu Themen, die in Rapid Reports veröffentlicht werden, eintreten zu können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine
10.3.7 Metaanalysen (S. 221 ff)	<u>Anmerkung:</u> Das IQWIG schlägt in dem Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden in Abschnitt 10.3.7 neue Vorgehensweisen zur metaanalytischen Zusammenfassung von

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>mehreren Studien vor. Unter anderem führt es ein neues Standardvorgehen für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe bayesscher Methoden ein.</p> <p>Pfizer begrüßt den Ansatz, den Zusatznutzen auch in solchen Fällen, in denen dies bisher nicht möglich war, quantifizieren zu wollen. Allerdings bleiben aus Sicht von Pfizer verschiedene Punkte zur methodischen Diskussion offen, die im Folgenden erläutert werden.</p> <p>Das IQWiG führt standardmäßig die Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten mithilfe einer bayesschen Metaanalyse bei der Zusammenfassung von 3-4 Studien ein. Dabei werden für die a-priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ^2 basierend auf der Arbeit von Lilienthal et al. [1] die Werte 0,1 (für Risk Ratio und Hazard Ratio), 0,2 (für Odds Ratio) und 0,3 (für die standardisierte Mittelwertsdifferenz) als Parameter für eine jeweilige Halbnormalverteilung festgelegt.</p> <p>Die Wahl des Priors ist für den Ausgang der Analyse und somit auch für die Ableitung des Zusatznutzens essenziell. Daher sollten insbesondere empirisch abgeleitete Prior genau auf die zu erwartenden Anwendungsfälle abgestimmt sein. Als Datengrundlage zur Ableitung der Prior wurden jedoch vielfältige Daten aus Nutzen- und Dossierbewertungen des IQWiG verwendet, inklusive Studien zu pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen. Die verwendete Datengrundlage stellt somit keine typische Datensituation für die Dossierbewertung von Arzneimitteln dar, wodurch die Übertragbarkeit aus Sicht von Pfizer fraglich ist.</p> <p>In der Praxis der Nutzenbewertung werden oft Metaanalysen auf Basis von Studien mit sehr ähnlichen Protokollen berechnet, die vom gleichen Sponsor und in zeitlicher Nähe durchgeführt wurden. Daher ist die zu erwartende Heterogenität eher gering. Für die Prior für den Heterogenitätsparameter τ^2 sollte daher nicht, wie im Paper von Lilienthal et al. [1] beschrieben, eine standardmäßig hohe Heterogenität angenommen werden.</p> <p>Pfizer sieht daher Sensitivitätsanalysen als hilfreich an, um aus methodischer Sicht zu untersuchen, ob die abgeleiteten Prior möglicherweise zu konservativ für den Anwendungsfall in der Nutzenbewertung sind.</p> <p>Außerdem ist die aktuell vorliegende Datengrundlage, die Studien bis inklusive 2021 umfasst, zeitlich begrenzt. Aus Sicht von Pfizer wäre ein kontinuierliches Update nötig, um auch aktuelle Entwicklungen in der Nutzenbewertung abbilden zu können.</p> <p>Weiterhin wurden in dem Paper von Lilienthal et al. [1] mit den abgeleiteten a-priori-Verteilungen Analysen durchgeführt, um die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Ergebnisse mit denen der bisherigen metaanalytischen Vorgehensweise des IQWiG zur Ableitung eines Zusatznutzens zu vergleichen. Dabei wurden die Ergebnisse je nach Anzahl der eingeschlossenen Studien präsentiert, wobei in Anhang C auch Ergebnisse für 2, 3, 4, 5 oder mehr und 2-4 Studien dargestellt wurden. Aus Sicht von Pfizer wird jedoch genau der Fall, der nun Eingang in den Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden gefunden hat, nicht berichtet: die Zusammenfassung von 3-4 Studien. Für eine abschließende Beurteilung der vorgeschlagenen Methodik wäre es daher wünschenswert, auch die Ergebnisse zu zeigen, die auf Basis von 3-4 Studien erzielt wurden.</p> <p>Unklar bleibt außerdem, wie im Kontext von bayesschen Metaanalysen in der Praxis mit Subgruppenanalysen, insbesondere mit den notwendigerweise zu bestimmenden Interaktionen umgegangen werden soll. Die R-Pakete <i>meta</i> und <i>bayesmeta</i> enthalten aus unserer Sicht keine Option, den p-Wert des Interaktionsterms zu bestimmen, was die Berechnung aus einem anderen, noch zu bestimmenden Modell erforderlich machen würde. Pfizer sieht daher den Bedarf, die Berechnung des Interaktions-p-Werts für die Subgruppenanalysen aus dem bayesschen Modell zu präzisieren.</p> <p>Weiterhin beschreibt das IQWiG auf Seite 223, dass zusätzlich zur Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten mithilfe einer bayesschen Metaanalyse ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen sollte. Hier bleibt aus Sicht von Pfizer unklar, wie die Ergebnisse aus der bayesschen Metaanalyse mit denen der qualitativen Zusammenfassung in Zusammenhang stehen. Im Paper von Lilienthal [1] wird beschrieben, dass in den Fällen, in denen der bayessche Ansatz keine ausreichenden Beweise für eine Wirkung liefert, aber eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse dies tut, die qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse als zuverlässiger als der bayessche Ansatz angesehen und in diesen Fällen alle daraus resultierenden Schlussfolgerungen überwiegen würde. Dieser Abschnitt wurde aber nicht in den Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden übernommen. Pfizer bittet um Konkretisierung bzw. Übernahme der vorgeschlagenen Regelung in die Version 8.0 der Allgemeinen Methoden, um zu klären, welche Ergebnisse ausschlaggebend für die Nutzenbewertung wären.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Um die methodischen Fragen und Unsicherheiten bei der Wahl der a-priori-Verteilungen der Heterogenitätsparameter zu adressieren, schlägt Pfizer vor, eine entsprechende Arbeitsgruppe mit Vertreter:innen von IQWiG, Wissenschaft und Industrie, ähnlich dem SAVVY-Projekt (z.B. [2]), zu etablieren. Hier könnten unter anderem die genannten Punkte (Anwendung auf typische Datensituationen für die Nutzenbewertung, Optionen für die Heterogenitätsannahme, Aufnahme neuerer Daten nach 2021, Berücksichtigung von 3-4 Studien, praktische Umsetzung in der Programmierung zur Berechnung des Interaktions-p-Werts) konstruktiv diskutiert werden.</p> <p>Pfizer bittet außerdem um eine Klarstellung oder Ergänzung bzgl. der Heuristik zur Ableitung des Zusatznutzens, wenn sowohl Ergebnisse aus einer bayesschen Metaanalyse als auch aus einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse vorliegen.</p>
10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien (S. 200 f)	<p>Anmerkung:</p> <p>In dem Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden wird in Kapitel 10.1.1 aufgenommen, dass es bei einer sehr großen Anzahl von Studien aus Aufwandsgründen gerechtfertigt sein kann, nur eine kleinere Zahl von Studien zu betrachten. Das IQWiG schreibt darüber hinaus: „<i>Die Festlegung der Auswahlkriterien sollte hierbei prospektiv – zumindest aber in Unkenntnis der Studienergebnisse – erfolgen</i>“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pfizer begrüßt den Verzicht auf die Festlegung eines Schwellenwertes für eine Mindestzahl an Studien. Die konkreten Anwendungsbedingungen für die Reduzierung der betrachteten Studien sind aus Sicht von Pfizer auf Basis der Ausführungen im aktuellen Entwurf jedoch unklar. Daher sind Beispiele sowie eine Konkretisierung dessen, was das IQWiG unter „Aufwandsgründen“ und der prospektiven „Festlegung der Auswahlkriterien“ versteht, erforderlich.</p>
10.1.4 Aspekte der Bewertung des Verzerrungspotenzials (S. 202 ff)	<p>Anmerkung:</p> <p>In dem Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden wurde in Abschnitt 10.1.4 folgender Abschnitt zum Umgang mit älteren Studien gestrichen:</p> <p><i>„Tritt der Fall ein, dass bei einer Projektarbeit des Instituts ältere Studien bewertet werden müssen, die den heutigen Qualitätsansprüchen nicht genügen, weil sie in einer Zeit geplant und durchgeführt wurden, zu der diese Ansprüche noch nicht existierten, so zeigt das Institut die Nachteile und Mängel dieser</i></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Studien auf und diskutiert mögliche Konsequenzen. Ein unterschiedlicher Umgang im Vergleich zu neueren Studien ist jedoch nur dann nötig, wenn dies aus der Fragestellung oder anderen Umständen der Bewertung heraus klar begründbar ist.“</p> <p>Aus Sicht von Pfizer ist der Umgang mit älteren Studien, die den „heutigen Qualitätsansprüchen“ nicht genügen, nach Streichen dieses Abschnitts unklar. Es bleibt offen, ob (i) die Streichung des Absatzes rein redaktionell begründet ist und sich der Umgang mit älteren Studien daher nicht ändert, (ii) ältere Studien gänzlich weggelassen oder (iii) wie neuere Studien behandelt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Pfizer bittet um Klarstellung, wie die Streichung des Abschnitts zu interpretieren ist und was dies im Umgang mit älteren Studien bedeutet.</p>
3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept) (S. 71 ff)	<p><u>Anmerkung:</u> In dem Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden wird in Kapitel 3.3.4 die Option ergänzt, das IQWiG in die Prüfung von Zwischenanalysen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) einbinden zu können.</p> <p>Pfizer begrüßt die Änderung, die die konkrete Umsetzung des bisherigen Gesetzestextes, in dem lediglich festgelegt wurde, dass „[d]ie gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung [...] in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle achtzehn Monate, vom Gemeinsamen Bundesausschuss zu überprüfen [sind]“ [3], widerspiegelt. Eine Einbindung des IQWiG bietet aus Sicht von Pfizer die Möglichkeit auf Basis von Zwischenanalysen zur AbD frühzeitig eine wissenschaftliche Diskussion über möglicherweise notwendige Anpassungen oder eine vorzeitige Beendigung führen zu können. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die bisher erreichte Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen deutlich zu niedrig ist, um die benötigte Fallzahl zu erreichen, oder wenn die erforderliche Anpassung des Registers nicht umgesetzt wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine</p>
2.1.11 Evidenzbericht (S. 36 ff)	<p><u>Anmerkung:</u> Pfizer macht darauf aufmerksam, dass auf den Seiten 37/38 der Absatz beginnend mit „Evidenzberichte werden im Rahmen eines BMG-Auftrags“ doppelt in dem Entwurf für Version 8.0 der Allgemeinen Methoden eingefügt wurde.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Pfizer schlägt vor, den doppelten Absatz zu löschen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] Lilienthal, J., Sturtz, S., Schürmann, C., Maiworm, M., Röver, C., Friede, T., & Bender, R. (2024). Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Research Synthesis Methods*, 15(2), 275-287.
- [2] Stegherr, R., Schmoor, C., Beyersmann, J., Rufbach, K., Jehl, V., Brückner, A., Eisele, L., Künzel, T., Kupas, K., Langer, F., Leverkus, F., Loos, A., Norenberg, C., Voss, F., & Friede, T. (2021). Survival analysis for AdVerse events with VarYing follow-up times (SAVVY)—estimation of adverse event risk. *Trials*, 22(420).
- [3] Deutscher Bundestag (2025). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – § 35a Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Abgerufen am 22.04.2025 von https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html

A.1.35 Roche Pharma AG

Autorinnen und Autoren

- Knoerzer, Dietrich
- Sommer, Harriet

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Dr. Dietrich Knoerzer

Dr. Harriet Sommer

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Roche Pharma AG**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Metaanalysen mit sehr wenigen Studien (10.3.7)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG hat ein neues Standardvorgehen für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien in sein Methodenpapier aufgenommen. Da sich die Heterogenität zwischen wenigen Studien oft nicht zuverlässig abschätzen lässt, wird in Bayesschen Random-Effects-Metaanalysen auf bereits vorhandene Informationen aus früheren Nutzenbewertungen zurückgegriffen. Die gewählten Verfahren werfen jedoch methodische Fragen auf, insbesondere hinsichtlich der praktischen Nachvollziehbarkeit der genutzten Datenquellen, der Begründung methodischer Schwellenwerte sowie der Abwägung gegenüber etablierten alternativen Ansätzen und der weiteren Verwendung in der Zusatznutzenbewertung. Im Folgenden werden kritische Punkte aufgegriffen, die für eine methodische Weiterentwicklung berücksichtigt werden sollten.</p> <p>1. Bayesscher Ansatz und die Nutzung externer Evidenz</p> <p>Die Nutzung früherer Nutzenbewertungen als Datenquelle zur Konstruktion informativer Prior-Verteilungen kann einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse haben. Auch wenn die zugrundeliegenden Daten prinzipiell öffentlich zugänglich sind, ist die konkrete Auswahl und Aggregation für Außenstehende mit erheblichem Aufwand verbunden. Vor diesem Hintergrund wäre eine transparente Darstellung der Herleitung sowie nachvollziehbare Kriterien für die Auswahl und Gewichtung der einbezogenen Studien wünschenswert. Es</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>sollte zudem die Möglichkeit bestehen, die Herleitung der Priors durch zusätzliche Quellen (z. B. Daten aus internationalen HTA-Verfahren, RWE/RWD, ATMP-spezifische Evidenz aus globalen Fallserien) zu ergänzen oder durch Simulationsstudien zu validieren.</p> <p>Fraglich ist auch, ob ein universeller Prior angemessen ist für verschiedene medizinische Fachgebiete. Unterschiedliche Indikationen können variierende Heterogenitätsniveaus aufweisen, sodass eine Subgruppenanalyse sinnvoll wäre. Lilienthal et al. führten Sensitivitätsanalysen durch, indem sie den Datensatz nach verschiedenen Faktoren unterteilten: in ältere vs. neuere Berichte (vor 2010 vs. nach 2014) sowie nach dem Typ des Berichts (AMNOG-Verfahren vs. andere). Diese Analysen ergaben Unterschiede zwischen den Subgruppen, insbesondere zwischen Nutzenbewertungen für Arzneimittel und solche für nicht-pharmakologische Interventionen. Es bleibt jedoch offen, ob diese Sensitivitätsanalysen ausreichen, insbesondere im Hinblick auf die Auswirkungen verschiedener Indikationen und auch Outcome-Typen (siehe Turner et al.). Zudem basiert die Ableitung der Priors auf Nutzenbewertungen bis 2021. Diese Analyse sollte kontinuierlich aktualisiert werden.</p> <p>2. Implikationen für pharmazeutische Unternehmen</p> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit der Präferenz für eine konservative Herangehensweise. Diese Herangehensweise ist nachvollziehbar, könnte jedoch dazu führen, dass innovative Arzneimittel benachteiligt werden und ihre Chance auf eine positive Bewertung verringert wird.</p> <p>Die Auswahl und Aggregation der Daten ist für Außenstehende schwer nachvollziehbar – transparente Kriterien wären wichtig für Nachvollziehbarkeit und Reproduzierbarkeit.</p> <p>Darüber hinaus ist unklar, inwiefern die neue Methodik mit internationalen Standards (EMA, FDA, Cochrane) übereinstimmt. Falls sie signifikant davon abweicht, könnte dies die internationale Vergleichbarkeit beeinträchtigen.</p> <p>Mögliche sinnvolle Subgruppenanalysen zur Differenzierung der Heterogenitätsschätzung umfassen neben dem Vergleich von Nutzenbewertungsverfahren (z. B. AMNOG-Verfahren vs. andere) und Outcome-Typen (z. B. Mortalität vs. weiche Endpunkte) auch die Analyse nach Indikationsgebieten (z. B. Onkologie vs. seltene Erkrankungen), Studiendesigns (RCT vs. nicht-randomisierte Studien),</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Populationsgröße, sowie Zulassungspfad (regulär vs. beschleunigt oder bedingt zugelassen).</p> <p>Auch beim Einsatz des Verfahrens in der praktischen Dossierarbeit ergeben sich weitere Unklarheiten: Wie sollen Subgruppenanalysen und Interaktionstests im Rahmen der Dossiererstellung direkt aus dem Modell bestimmt werden (z. B. p-Werte)?</p> <p>3. Alternative methodische Ansätze</p> <p>Darüber hinaus wäre es aus Sicht der Industrie wünschenswert, ergänzend zu den bereits eingeführten Ansätzen auch alternative Verfahren – etwa robuste frequentistische Methoden wie die Profile-Likelihood-Methode – systematisch zu prüfen. Eine methodische Gegenüberstellung sowie ein mithilfe von Simulationen durchgeföhrter Vergleich zwischen diesem Ansatz und klassischen Verfahren wäre sinnvoll, um zu bewerten, welche am besten zur Unsicherheitsreduktion beiträgt.</p> <p>Das IQWiG führt an, dass der gewählte Bayessche Ansatz einen Kompromiss darstellt – dies unterstreicht, dass der Ansatz als Mittelweg zwischen bestehenden Verfahren gesehen werden kann. Dennoch sollte geprüft werden, ob alternative Verfahren, die ebenfalls einen pragmatischen Ansatz bieten (wie etwa robuste frequentistische Methoden) nicht gleichwertige oder sogar bessere Ergebnisse liefern könnten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund der offenen methodischen Fragen könnte eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus IQWiG, Academia und Industrie (vergleichbar mit dem Projekt SAVVY) sinnvoll sein, um gemeinsam offene methodische Fragen weiter zu klären.</p>
Zwischenanalysen bei AbDE (3.3.4)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Entwurf für das Methodenpapier 8.0 fügt das IQWiG im Abschnitt 3.3.4 folgenden Satz hinzu “[...] Das IQWiG kann im Auftrag des G-BA in die Prüfung der Zwischenanalysen eingebunden werden [...]”. Aus Sicht von Roche ergeben sich dadurch einige Fragen, deren Klärung dringend bedarf.</p> <p>1. Endpunkte</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Es sollte klargestellt werden, welche Endpunkte und methodische Verfahren von der Prüfung durch das IQWiG umfasst werden. Es ist zu klären, ob sich die Prüfung auf primäre, sekundäre oder explorative Endpunkte bezieht und in welchem Umfang Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden. Eine eindeutige Abgrenzung des Prüfauftrags ist notwendig, um Transparenz und Vergleichbarkeit sicherzustellen. Das IQWiG sollte präzisieren, welche Qualitätsanforderungen an das Cleaning der Endpunktdata gestellt werden. Insbesondere ist zu definieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Mindeststandards für die Datenbereinigung existieren? • Soll das Cleaning vor oder während der Prüfung durch das IQWiG erfolgen? <p>Falls während der Prüfung wissenschaftliche Unklarheiten auftreten, ist es entscheidend, wie diese als weitere wissenschaftliche Fragestellung in der AbDE adressiert werden können.</p> <p>2. Prozessbeschreibung</p> <p>Zudem ist es wichtig, eine klare Prozessbeschreibung zu etablieren, die darlegt, welche Schritte das IQWiG durchführt und welche Möglichkeiten für eine Stellungnahme durch die betroffenen Akteure bestehen. Folgende Punkte sollten konkretisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Zeiträume für die IQWiG-Prüfung vorgesehen sind • In welcher Form wird die Kommunikation stattfinden und • Wird es einen Stellungnahmeprozess geben und falls ja, wie wird dieser organisiert? • In welcher Form wird eine Anhörung oder Beratung der betroffenen Akteure erfolgen. • Zudem sollte festgelegt werden, welche Akteure zu welchem Zeitpunkt in die Kommunikation über Schlussfolgerungen aus der Bewertung, mögliche Konsequenzen sowie potenzielle Planänderungen eingebunden sind. Dabei ist auch zu klären, ob dies in Form bilateraler Gespräche, schriftlicher Verfahren oder gemeinsamer Beratungen erfolgt und wie diese Interaktionen dokumentiert werden. <p>Eine transparente Kommunikation dieser Abläufe ist notwendig, um die Nachvollziehbarkeit der Entscheidungsfindung zu gewährleisten.</p> <p>Als Beispiel sei die Switcher Thematik genannt. Das IQWiG empfiehlt die Anwendung des Treatment Policy Estimands für intercurrent Events,</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>insbesondere beim Therapiewechsel. Hier stellen sich jedoch wichtige methodische Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie kann überprüft werden, ob der Therapiewchsel tatsächlich keinen Einfluss auf den betrachteten Endpunkt hat? • Beispiel Safety-Endpunkt Hospitalisierung: Sollte eine Hospitalisierung aufgrund einer Folgetherapie tatsächlich der ursprünglichen Therapie zugeordnet werden? <p>Hier besteht Klärungsbedarf hinsichtlich methodischer Ansätze zur Minimierung von Verzerrungen. Es sollte geprüft werden, ob eine differenzierte Betrachtung je nach Endpunkt und Therapieumfeld erforderlich ist, insbesondere bei Sicherheitsendpunkten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine explizitere Beschreibung der Rolle des IQWiG bei Zwischenanalysen wäre wünschenswert. Insbesondere zu Themen wie Prozessbeschreibung zur Entscheidungsfindung und eine umfangreichere Beschreibung des Umgangs mit Endpunkten zur Zwischenanalyse sollte ergänzt werden.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.36 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Höller, Alexandra
- Kienitz, Carsten
- Wolff, Alexandra
- Zietze, Henny Anna

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Höller, Alexandra
Kienitz, Carsten
Wolff, Alexandra
Zietze, Henny Anna
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (S.221 ff.)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das neue Standardvorgehen zur Durchführung von Metaanalysen für die Effektmaße Standardisierte Mittelwertdifferenz, Odds Ratio, Relatives Risiko und Hazard Ratio bei Vorliegen von 3-4 Studien sieht eine bayessche Random Effects Metaanalyse mit nicht-informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ nach Lilienthal et al. [1] vor. Sanofi begrüßt die Bestrebungen des IQWiG, sich methodisch zu öffnen, weist jedoch darauf hin, dass die Wahl der A-Priori-Verteilungen einen starken Einfluss auf das Ergebnis hat.</p> <p>Lilienthal et al. leiten die A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ aus früheren IQWiG-Nutzenbewertungen ab und verwenden hierfür nach eigenen Angaben mehrheitlich Metaanalysen mit nur 2 Studien, aber auch solche mit (deutlich) mehr als 4 Studien. Zudem sind viele Metaanalysen mehrfach (mit mehreren Endpunkten oder mit denselben Endpunkten zu verschiedenen Zeitpunkten) berücksichtigt. Eine Unterscheidung nach Endpunkt-kategorien oder Anwendungsgebieten erfolgt hingegen nicht. Die von Lilienthal et al. zitierte Publikation von Turner et al. [2] zeigt auf, dass je nach Endpunkt-kategorie und Anwendungsgebiet unterschiedliche Heterogenitäten zu beobachten sind. So weist beispielsweise ‚Overall Survival‘ unter allen betrachteten Endpunkt-kategorien die niedrigste Heterogenität auf.</p> <p>Die Datengrundlage, die für die Ableitung der A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ herangezogen wurde, ist zu kritisieren, da diese nicht der geplanten Verwendung</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>„Durchführung von Metaanalysen bei Vorliegen von 3-4 Studien“ entspricht, ebenso die fehlende Differenzierung nach Endpunkt-kategorien und Anwendungsgebieten. Des Weiteren bleibt unklar, wie und in welchen Zeitabständen die Datenbasis und die daraus abgeleiteten A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ aktualisiert werden.</p> <p>Lilienthal et al. erklären, dass sie sich bewusst für konservativere A-Priori-Verteilungen entschieden haben. Dies kann zu unnötig breiten Konfidenzintervallen führen. Auch dies ist zu kritisieren, da die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung üblicherweise anhand der Konfidenzintervalle erfolgt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sanofi regt einen offenen Austausch mit Vertretern und Vertreterinnen von IQWiG, Akademie und Industrie an, um das methodische Vorgehen bei der Ableitung von A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ zu debattieren und offene Fragen seitens Akademie und Industrie zu beantworten. Darüber hinaus ist eine Simulationsstudie anzustreben, die das vorgeschlagene Standardvorgehen zur Durchführung von Metaanalysen bei Vorliegen von 3-4 Studien im Vergleich zu anderen etablierten Methoden (z.B. Knapp-Hartung-Methode, Profile-Likelihood-Methoden) evaluiert, um das Verzerrungspotential abzuschätzen und die Auswirkungen auf die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der AMNOG-Nutzenbewertung beurteilen zu können.</p>
Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (S. 227 ff.)	<p>Anmerkung:</p> <p>Sanofi begrüßt die Überarbeitungen des Abschnittes bezüglich der Methoden, wie Netzwerk-, Mixed-Treatment-Comparison- und Multiple-Treatments-Metaanalysen. Insbesondere das Ersetzen des Absatzes „Allerdings gibt es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist“ durch „Allerdings benötigen indirekte Vergleiche stärkere Annahmen als direkte Vergleiche, sodass Resultate aus indirekten Vergleichen in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit besitzen als solche aus direkten Vergleichen.“ impliziert eine differenziertere Betrachtung dieser Methoden.</p> <p>Eine verstärkte Berücksichtigung dieser Weiterentwicklungen der metaanalytischen Verfahren durch das IQWiG wäre auch im Kontext der EU HTA-Harmonisierung angezeigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Keine

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] Lilenthal J, Sturtz S, Schuermann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287.
<https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>
- [2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Stat Med. 2015; 34(6): 984-998.
<https://doi.org/10.1002/sim.6381>

A.1.37 saproma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Hipp, Petra
- Hipp, Wolfgang
- Kopshoff, Anna Lena

Stellungnahme der saproma GmbH zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0

Stellungnehmende

Dr. Petra Hipp

Anna Lena Kopshoff

Prof. Dr. Wolfgang Hipp

Vorbemerkung

saproma ist eine Strategieberatung, die seit 2007 professionelle Akteure im Gesundheitswesen in der Ermittlung und Vermittlung ihres Werts und ihrer Werte unterstützt. Eine Kernkompetenz ist die strategische und operative Unterstützung international tätiger, pharmazeutischer Unternehmen in AMNOG-Verfahren und EU-HTA. Leitmotiv sapromas ist der konstitutive Imperativ einer konsequenten Patientenorientierung.

Daher begrüßt und unterstützt saproma nicht nur die kontinuierliche Weiterentwicklung des Methodenkatalogs des IQWiG, sondern insbesondere auch die Einführung des Kapitels 8 „Einbindung von Betroffenen“. Hierdurch wird auf eine bisher unterbelichtete Facette der evidenzbasierten Medizin hingewiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Abschnitt 8.1.3 Terminologie und aufgabenspezifische Einbindung der Betroffenenperspektive (S. 155)

Anmerkung

Es ist ein Verdienst der Autorinnen und Autoren des Entwurfs, auf die nicht normierte Verwendung des Begriffs „Patient“ hinzuweisen und den umfassenderen sowie zielführenderen Begriff „Betroffene“ einzuführen.

Diese gedankliche Öffnung legt die Frage nahe, ob perspektivisch eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eher auf Basis von „betroffenenrelevanten“ statt wie bisher eng gefassten „patientenrelevanten“ Outcomes durchgeführt werden sollte. Gerade die im vorliegenden Entwurf skizzierte indirekte Krankheitsbelastung betreuender Angehöriger oder anderer informeller oder formeller Helferinnen und Helfern kann sich auch auf den Zustand der unmittelbar betroffenen Personen auswirken. Die bisherige Logik der (Nicht-)Anerkennung von Endpunkten als entscheidungsrelevant ist überzeugend und sollte beibehalten werden: Eine Verbesserung des Gesundheitszustands der unmittelbar betroffenen Person führt indirekt auch zur Entlastung der mittelbar betroffenen Personen. Allerdings gibt es insbesondere bei chronischen Erkrankungen ein Szenario, in dem Veränderungen der Behandlungsmodalitäten sich sehr schnell auf die mittelbar betroffenen Personen auswirken, während die Effekte auf patientenrelevante Endpunkte erst mit größerer zeitlicher Verzögerung zu beobachten sind.

Vorgeschlagene Änderung

Die Stellungnehmenden erkennen uneingeschränkt die Entscheidungshoheit des G-BA über die Frage der Bewertungsrelevanz von Endpunkten an. Trotzdem wird eine kurze Erörterung in diesem Abschnitt angeregt, ob und ggf. unter welchen Bedingungen fallspezifisch „betroffenenrelevante“ Endpunkten akzeptiert werden könnten, die nicht der etablierten und bewährten Definition patientenrelevanter Endpunkte entsprechen. Denkbar ist die Nennung in Frage kommender Krankheitsbilder bzw. Anwendungsgebiete, verbunden mit der notwendigen Rahmenbedingung der Beobachtung konsistent positiver Effekte auf anerkannt patientenrelevante Endpunkte (noch) ohne statistische Signifikanz.

Abschnitt 8.2.2.1 Betroffenengespräch (S. 160 ff.)

Anmerkung

Betroffenengespräche in Form von leitfadengestützten Interviews stellen einen potenziell sehr hilfreichen Ansatz dar, tiefe und bisher verborgene Einblicke in ein Krankheitsgeschehen zu erlangen (vgl. Stellungnahme der APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft). Eine angemessene Würdigung des Ansatzes setzt eine genauere Kenntnis des Vorgehens voraus.

Vorgeschlagene Änderung

Es wird angeregt, sowohl die genannten generischen Interviewleitfäden zu publizieren als detailliertere Angaben zur Auswertung der Gesprächsdokumentation zu machen.

Abschnitt 8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien (S. 160 ff.)

Anmerkung

Es ist positiv anzumerken, dass dem Thema Patientenpräferenzstudien ein eigener, wenn auch recht kurzer Abschnitt gewidmet wird. Allerdings überwiegt nach der Lektüre der Eindruck, dass es bei methodischen Unsicherheiten auch nur ein sehr enges Anwendungsbereich für Patientenpräferenzstudien gibt. Überdies vermitteln die Ausführungen im zweiten Absatz des Abschnitts vornehmlich eine Vorstellung, wie Patientenpräferenzstudien gerade nicht durchzuführen sind.

Damit wird der Abschnitt 8.2.3.3 Patientenpräferenzstudien dem großen Potenzial dieser Studien nicht gerecht. Aus langjähriger Erfahrung speziell mit dem vom IQWiG bereits erprobten Analytic Hierarchy Process (AHP) kann saproma bestätigen, dass solche AHP-gestützten Präferenzstudien technisch verhältnismäßig unaufwendig, kognitiv geringe Ansprüche stellend, schnell und flexibel durchführbar sind. Zur Vermeidung von inhaltlichen Redundanzen bitten wir, die parallele Stellungnahme der APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft zur Kenntnis zu nehmen.

Vorgeschlagene Änderung

Auch die Änderungsvorschläge bitten wir der parallelen Stellungnahme der APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft zu entnehmen.

Abschnitt 8.3.1 Tabellarische Übersicht, Tabelle 10 (S. 175 ff.)

Anmerkung

Nach der Aussage in Abschnitt 8.2.3.3 können Patientenpräferenzstudien „bei der Bewertung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Verfahren wertvolle Erkenntnisse liefern“.

Vorgeschlagene Änderung

Folgerichtig sollten Patientenpräferenzstudien in Tabelle 10 zumindest der Arzneimittelbewertung und der Bewertung nicht medikamentöser Verfahren zugeordnet werden. Aufgrund ihres potenziell vielgestaltigen Nutzens (vgl. Stellungnahme der APOLLON Hochschule der Gesundheitswirtschaft) wird angeregt, diese Impulsquelle auch für den Themen Check Medizin zu nutzen.

Abschnitt 9.6 Übergeordnete Aspekte der Vertrauenswürdigkeit (S. 196 ff.)

Anmerkung

Die Autorinnen und Autoren merken an, dass „bei der Informationsbeschaffung [...] übergeordnete Aspekte wie die Vertrauenswürdigkeit der Evidenzbasis zu berücksichtigen [sind].“

Die Ergänzung zum Umgang mit nicht-vertrauenswürdigen Studien in Abschnitt 9.6 „Übergeordnete Aspekte der Vertrauenswürdigkeit“ wird begrüßt. Damit sollte durch die Bewertung des Reporting Bias (inklusive Publication Bias) die Grundlage für eine verlässliche, transparente und nachvollziehbare Auswahl von Informationsquellen geschaffen werden.

Die Autorinnen und Autoren fügen allerdings hinzu: „In der Nutzenbewertung werden Studien über die Bewertung des Verzerrungspotenzial (siehe Kapitel 10) hinaus bisher nicht weitergehend auf Vertrauenswürdigkeit (z. B. Predatory Journal-Status) gesichtet. Bei Verdachtsfällen wird dem entsprechend nachgegangen. Beispielsweise gibt es mittlerweile Checklisten [647,863], jedoch liefern diese bislang nur Indizien.“ (S. 198). Hier wäre eine evidenzbasierte, methodische Entwicklung von Checklisten wünschenswert.

Vor dem Hintergrund der Harmonisierung im Rahmen der EU-HTA-Regulation (EU) 2021/2282 on Health Technology Assessment kommt der systematischen Bewertung der Vertrauenswürdigkeit eine besondere Bedeutung zu. Einheitliche, transparente Kriterien für den Umgang mit nicht-vertrauenswürdigen Studien sind essenziell, um die Qualität der EU-weiten, gemeinsamen klinischen Bewertungen sicherzustellen. Eine strukturierte Methodik könnte damit nicht nur die nationalen Bewertungen verbessern, sondern auch im europäischen Kontext relevant sei.

Vorgeschlagene Änderung

keine

Abschnitt 10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (S. 205 f.)

Anmerkung

Die Autorinnen und Autoren merken an:

„Die Komponenten sollen von ähnlicher „Schwere“ sein, um eine Interpretierbarkeit des kombinierten Endpunkts zu ermöglichen [291].“

Die im Entwurf der „Allgemeinen Methoden 8.0“ formulierten Anforderungen an kombinierte Endpunkte reflektieren zentrale methodische Herausforderungen in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln und leisten einen wichtigen Beitrag zur Sicherung der Interpretierbarkeit klinischer Studienergebnisse. Besonders hervorzuheben ist die konsequente Forderung nach

der separaten Darstellung aller im kombinierten Endpunkt enthaltenen Einzelereignisse (Komponenten).

Begrüßenswert ist die explizite Aufnahme des Win-Ratio-Ansatzes als mögliche Methode zur Gewichtung einzelner Endpunktkomponenten: "Schließlich können auch kombinierte Endpunkte betrachtet werden, in denen die Teilkomponenten bezüglich ihrer Relevanz gewichtet sind (z. B. Win-Ratio-Ansatz) [610,673,682].“ Dieser Ansatz stellt eine sinnvolle methodische Erweiterung dar und eröffnet die Möglichkeit, ein breiteres Spektrum patientenrelevanter Aspekte abzubilden, die bislang unterrepräsentiert waren (1, 2).

Diese Weiterentwicklung ist auch im Zusammenhang mit dem neuen Kapitel 8 zur Einbindung von Betroffenen als Ausdruck eines gestärkten patientenzentrierten Bewertungsansatzes positiv hervorzuheben.

Nichtsdestoweniger muss angemerkt werden, dass bei der Interpretation der Ergebnisse, die über Ansätze wie der Win-Ratio generiert wurden, besondere Vorsicht geboten ist, u.a. aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit „ties“ gemäß Win-Ratio Methodik. Des Weiteren sind eine Präspezifizierung der kombinierten Endpunkte und Methodik sowie die Auswertung der Einzelkomponenten für eine angemessene Interpretation der Ergebnisse unerlässlich (2–4).

Insgesamt stellt die Einbeziehung von Ansätzen wie der Win-Ratio eine zu befürwortende methodische Öffnung dar, die die Bewertungslogik des IQWiG stärker an einer patientenorientierten Betrachtung der klinischen Realität ausrichtet.

Vorgeschlagene Änderung

keine

Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (S. 227 ff.)

Anmerkung

„Allerdings benötigen indirekte Vergleiche stärkere Annahmen als direkte Vergleiche [41,311,714,777,806], sodass Resultate aus indirekten Vergleichen in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit besitzen als solche aus direkten Vergleichen [66,586]. [...] Um auf Methoden für indirekte Vergleiche zurückzugreifen, ist eine adäquate Begründung erforderlich. Darüber hinaus ist eine wesentliche Voraussetzung für die Berücksichtigung eines indirekten Vergleichs, dass dieser auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf z. B. einzelne Endpunkte.“

Im Rahmen der methodischen Hinweise zu indirekten Vergleichen sollte die Aussage, dass indirekte Vergleiche „in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit“ aufweisen als direkte Vergleiche, näher erörtert werden. Diese Formulierung impliziert zutreffend, dass in Einzelfällen auch Ergebnisse aus indirekten Vergleichen eine vergleichbare oder sogar höhere Vertrauenswürdigkeit besitzen können, etwa dann, wenn direkte Evidenz unzureichend, inkonsistent oder von geringer methodischer Qualität ist, sofern die zugrundeliegenden indirekten Vergleiche methodisch robust aufgebaut sind (5, 6). Diese differenzierte Betrachtung sollte im Methodenpapier explizit benannt werden, um Missverständnissen und pauschalen Abwertungen indirekter Evidenz vorzubeugen.

Darüber hinaus bleibt unklar, wie eine „adäquate Begründung“ für den Einsatz indirekter Vergleiche konkret auszusehen hat. Die Anforderungen an eine solche Begründung sind weder operationalisiert noch mit Beispielen unterlegt. Für eine konsistente und transparente Methodenanwendung ist es notwendig, nachvollziehbare Kriterien zu formulieren, anhand derer das Heranziehen indirekter Vergleiche begründet und methodisch gerechtfertigt werden kann.

Auch die im Methodenpapier formulierten „wesentlichen Voraussetzungen“ für die Berücksichtigung indirekter Vergleiche bleiben vage. Die Forderung, dass sich ein Vergleich „auf die interessierende Fragestellung insgesamt“ beziehen muss, ist inhaltlich sinnvoll, jedoch unzureichend konkretisiert. Eine präzisere Beschreibung relevanter Aspekte nach dem PICO-Schema würde zur methodischen Klarheit beitragen (7).

In Hinblick auf aktuelle Entwicklungen auf europäischer Ebene ist zudem eine stärkere Harmonisierung mit dem Methodenpapier zur Joint Clinical Assessment (JCA) erstrebenswert (7). Indirekten Vergleichen wird im Rahmen vielfältiger PICOs zukünftig eine zunehmend größere Bedeutung zukommen.

So entsprechen MAIC-Analysen auf Basis von pseudo-individuellen Patientendaten aus digitalisierten Kaplan-Meier Kurven nach der Methode von Guyot et al. dem aktuellen internationalen Standard und sollten auch auf nationaler Ebene Anerkennung finden (6, 7).

Vorgeschlagene Änderung

Präzisierung der Aussagen zur Verwendung indirekter Vergleiche, Definition zentraler Begriffe wie „adäquate Begründung“ sowie Anerkennung von MAIC-Analysen für indirekte Vergleiche.

Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (S. 227 ff.)

Anmerkung

Die Autorinnen und Autoren merken an, dass „wie in paarweisen Metaanalysen [...] auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden [sollte].“

Die Empfehlung, bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten zu verwenden, ist methodisch konsequent und ausdrücklich zu begrüßen. Random-Effects-Modelle ermöglichen eine adäquate Berücksichtigung der Heterogenität, die in indirekten Vergleichen besonders relevant ist (7, 8).

Vorgeschlagene Änderung

Keine.

Literatur

1. Redfors B, Gregson J, Crowley A, McAndrew T, Ben-Yehuda O, Stone GW et al. The win ratio approach for composite endpoints: practical guidance based on previous experience. Eur Heart J 2020; 41(46):4391–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa665.
2. Butler J, Stockbridge N, Packer M. Win Ratio: A Seductive But Potentially Misleading Method for Evaluating Evidence from Clinical Trials. Circulation 2024; 149(20):1546–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067786.

3. Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, Montori VM, Akl EA, Bryant DM et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334(7597):786. doi: 10.1136/bmj.39136.682083.AE.
4. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gøtzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c3920. doi: 10.1136/bmj.c3920.
5. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2008; 24(2):170–7. doi: 10.1017/S0266462308080240.
6. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9.
7. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons; 2024. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
8. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoconomics* 2008; 26(9):753–67. doi: 10.2165/00019053-200826090-00006.

A.1.38 SERVIER Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH

Autorinnen und Autoren

- Kucka, Annett

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Kucka, Annett

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Servier Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kapitel 10 / Abschnitt 10.3.7 – Metaanalysen (s. 223)	<p><u>Anmerkung:</u> Servier begrüßt grundsätzlich die geplante Weiterentwicklung der IQWiG-Methodik für Metaanalysen mit 3–4 Studien. Insbesondere ist zu begrüßen, dass das Institut bei wenigen Studien künftig einen bayesschen Random-Effects-Ansatz mit informativer A-Prioriverteilung für den Heterogenitätsparameter τ (gemäß Lilienthal et al.) vorsieht. Eine methodische Erweiterung zum Umgang mit kleinen Stichprobenzahlen kann die Aussagekraft und Transparenz der Nutzenbewertung verbessern.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das vorgeschlagene Vorgehen wirft einige methodische Fragestellungen auf, die weiter präzisiert werden sollten. Die Entscheidung, für Metaanalysen mit genau 3–4 Studien auf einen bayesschen Random-Effects-Ansatz umzustellen, basiert ausschließlich auf der Studienzahl und bleibt ohne inhaltliche Begründung. Es wäre hilfreich zu erläutern, weshalb gerade dieser Schwellenwert ein anderes Verfahren rechtfertigt und inwiefern der bayessche Ansatz gegenüber dem bisherigen Knapp-Hartung-Verfahren Vorteile bietet. In der Studie von Lilienthal et al. wird berichtet, dass unter dem bayesschen Verfahren seltener ein signifikanter Behandlungseffekt festgestellt wird (155 vs. 172 Fälle), was Fragen zur Sensitivität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufwirft. Ebenso wenig werden alternative, für wenige Studien etablierte frequentistische Methoden in Betracht gezogen. Modelle wie das Beta-Binomial für binäre Endpunkte oder weitere robuste Ansätze bleiben unberücksichtigt, obwohl sie in der Literatur als geeignet</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>beschrieben werden. Eine ergänzende Simulationsstudie, die bayessche und verschiedene frequentistische Verfahren systematisch vergleicht, könnte dazu beitragen, die jeweiligen Stärken und Schwächen transparenter darzustellen.</p> <p>Die Festlegung einer universellen A-Prioriverteilung für den Heterogenitätsparameter τ auf Basis des oberen Endes der Posterior-Verteilung führt zu vergleichsweisen konservativen Schätzungen. Dabei werden potenziell relevante Einflussfaktoren wie das Indikationsgebiet, der Endpunkttyp oder mehrfach analysierte Endpunkte nicht einbezogen. Eine differenzierte Auswahl von Priors und begleitende Sensitivitätsanalysen könnten dazu beitragen, die Robustheit der Ergebnisse zu erhöhen und unterschiedliche Kontexte abzubilden.</p> <p>Darüber hinaus ist im Methodenpapier nicht ersichtlich, wie die bayessche Schätzung mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse (QSSR) verzahnt werden soll, obwohl Lilienthal et al. eine solche Kombination empfehlen, um die „falsch-negativ“ Raten zu senken. Konkrete Vorgaben zum Umgang mit den Ergebnissen des Abgleichs fehlen, sodass unklar bleibt, wie beide Komponenten in der Praxis zusammenwirken.</p> <p>Schließlich beschränkt sich das Standardvorgehen bisher auf eine Teilmenge von Effektmaßen (SMD, Odds Ratio, relatives Risiko, Hazard Ratio), während für andere Maße keine verbindlichen Empfehlungen formuliert sind. Eine einheitliche Methodik für alle relevanten Effektmaße oder ein flexibles Regelwerk, das projekt- und kontextabhängig verschiedene Verfahren zulässt, könnte dazu beitragen, die Anwendbarkeit und Konsistenz der Metaanalyse-Methodik zu verbessern.</p> <p>Zusammenfassend könnte eine detailliertere Begründung der Schwelle von 3–4 Studien und der Umstellung auf einen bayesschen Ansatz dazu beitragen, die Nachvollziehbarkeit der Methodik zu erhöhen. Ergänzend wären Vergleiche mit alternativen Verfahren und begleitende Sensitivitätsanalysen hilfreich, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Ein flexibler Methodenkatalog, der verschiedene Effektmaße und Priors berücksichtigt und klare Vorgaben zur Integration einer qualitativen Zusammenfassung enthält, würde die Anwendbarkeit in unterschiedlichen Kontexten verbessern. Die Einbindung externer Expertise sowie die Veröffentlichung der zugrunde liegenden Daten und Simulationsergebnisse könnten zudem die Transparenz und Akzeptanz weiter stärken.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.

A.1.39 SmartStep Consulting GmbH

Autorinnen und Autoren

- Struck, Karolin
- Volmer, Timm

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Volmer, Timm; Dr
Struck, Karolin
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: SmartStep Consulting GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

- im Namen folgender Institution / Organisation: SmartStep Consulting GmbH
- als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.	
Nicht zutreffend.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kapitel 10 Informationsbewertung - Abschnitt 10.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien (S. 201)	<u>Anmerkung:</u> Es wird ein Verfahren vorgeschlagen, um eine „sehr große Zahl relevanter Studien“ auf „eine kleinere Zahl von Studien“ zu reduzieren, um den Umfang relevanter Studien zu minimieren. Genaue Grenzen oder Richtgrößen werden jedoch nicht angegeben. Während das grundsätzliche Vorgehen sinnvoll erscheint und die vorgeschlagenen Ansätze nachvollziehbar sind, kann der fehlende Detailgrad dazu führen, dass im Rahmen der Nutzenbewertung eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Reduktionskriterien nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere, da eine prospektive oder verblindete Auswahl der Kriterien nur schwierig nachweisbar ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzende Erläuterungen, welche prospektiven Kriterien hierunter fallen können, um eine Reduktion der eingeschlossenen Studien nach anerkannten Maßnahmen durch das IQWiG zu erzielen, wären wünschenswert.
Kapitel 10 Informationsbewertung - Abschnitt 10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (S. 205)	<u>Anmerkung:</u> 1. Die Anpassung, dass alle Teilkomponenten eines kombinierten Endpunktes zwingend zu berichten sind, ist zu begrüßen und trägt zu einer gesteigerten Transparenz in Nutzenbewertungsverfahren bei. Dies gilt jedoch nicht regelhaft für jedwede Evidenzgrundlage und ist zu differenzieren, insbesondere im Hinblick auf indirekte Vergleiche. Es sollte eine Spezifizierung durch das IQWiG erfolgen, dass im Falle der Einbeziehung indirekter

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Evidenz diese Angaben nicht zwingend vorliegen können und eine getrennte Darstellung nicht in jedem Fall regelhaft möglich ist.</p> <p>2. Die Streichung des erklärenden Satzes zur Differenzierung der Zusammenfassbarkeit unterschiedlicher Komponenten (<i>„Beispielsweise kann die Mortalität mit dem symptomatischen Herzinfarkt oder Schlaganfall kombiniert werden, jedoch nicht mit dem stummen Herzinfarkt oder der stationären Aufnahme.“</i>) trägt nicht zu einer gesteigerten Verständlichkeit des Abschnittes bei, sondern führt gegenteilig sogar dazu, dass mehr Unklarheiten über die Eignung von präspezifizierten Endpunkten zur Nutzenbewertung bestehen.</p> <p>3. Das Hinzufügen neuartiger Effektmaße wie der „Win Ratio“ und Methoden „Weighted Composite Endpoint“ als Alternativen zu klassischen „time to first event“-Analysen ist zu begrüßen und verbessert die Aussagekraft und Interpretierbarkeit kombinierter Endpunkte. Es bleibt unklar, inwieweit die aus vorgenannten Analysen resultierenden Effektmaße im Rahmen der Nutzenbewertung zur Ableitung und Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden können. Während die „Win Ratio“ als relatives Effektmaß eine eindeutige Zuordnung zu Ausmaßkategorien ermöglicht [1], ist der Effektschätzer des „Weighted Composite Endpoint“ der Unterschied in der mittleren Überlebenszeit [2] und eine Einordnung des Effektes anhand der gegebenen Ausmaßkategorien ist demnach nicht möglich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es sollte eine Präzisierung des Vorgehens bei eingeschränkter Datenverfügbarkeit, beispielsweise im Rahmen indirekter Vergleiche, erfolgen. 2. Die Beibehaltung des erklärenden Satzes bezüglich der Schwere der Einzelkomponenten wäre zu begrüßen. <p>Es sollte eine klare Einordnung der Möglichkeit der Ableitung eines Zusatznutzens anhand Relevanz-Gewichteter Endpunkte erfolgen.</p>
Kapitel 10 Informationsbewertung - Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (S.222)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für das Vorliegen von 3 bis 4 Studien sind Modelle mit festen Effekten nicht mehr empfohlen. Aus der zitierten Publikation [3] lässt sich nicht direkt ableiten, dass Modelle mit festen Effekten bayesschen Methoden oder Methoden mit zufälligen Effekten (Knapp-Hartung oder DerSimonian-Laird) unterlegen sind. Der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Fall einer nicht vorliegenden Angemessenheit der Anwendung von bayesschen Methoden wird außer Acht gelassen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für Metaanalysen mit 3 bis 4 Studien ist die Verwendung eines Modells mit festen Effekten bei hinreichender Homogenität der Einzelstudien eine weiterhin angemessene Methode der gemeinsamen Effektschätzung und stellt eine valide Alternative zu bayesschen Methoden dar. Dies sollte weiterhin klar spezifiziert werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Pocock, S. J., Ariti, C. A., Collier, T. J. & Wang, D. 2011. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. European Heart Journal, 33, 176-82.
2. Nabipoor, M., Westerhout, C. M., Rathwell, S. & Bakal, J. A. 2023. The empirical estimate of the survival and variance using a weighted composite endpoint. BMC Med. Res. Methodol., 23, 35.
3. Lilienthal, J., Sturtz, S., Schürmann, C., Maiworm, M., Röver, C., Friede, T. & Bender, R. 2024. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Research Synthesis Methods, 15, 275-87.

A.1.40 UCB Pharma GmbH

Autorinnen und Autoren

- Andreas, Jens-Otto
- Brunnert, Marcus
- Dehmlow, Carola
- Dunkel, Jochen
- Hinkelmann, Sarah
- Kumke, Thomas

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Andreas, Jens-Otto, BSO Lead Data & Innovation Analyst

Brunnert, Marcus, Senior Principal Statistician

Dehmlow, Carola, Head HTA Germany

Dunkel, Jochen, Senior Principal Statistician

Hinkelmann, Sarah, HTA Lead Germany

Kumke, Thomas, Project Lead Statistician

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: UCB Pharma GmbH**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 10.3.7 (S.223)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die neue Herangehensweise zu Metaanalysen mit 3 bis 4 Studien sieht einen Vergleich der in [1] vorgestellten Bayes-Methodik mit informativen Prior-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter vor. Für die Nutzenbewertung wird dann ein Vergleich des Ergebnisses dieser Methodik mit einer qualitativen Zusammenfassung empfohlen.</p> <p>Im Falle einer Übereinstimmung der qualitativen Zusammenfassung mit den Ergebnissen der Bayes-Methodik würde dann gemäß [1] die Ableitung eines quantifizierbaren Zusatznutzen möglich sein. Bei keiner Übereinstimmung, wobei die qualitative Zusammenfassung auf einen Zusatznutzen deutet, aber die Bayes-Methodik nicht, könnte dann kein Zusatznutzen quantifiziert werden. In [1] wird jedoch in diesem Fall auch die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers vorgeschlagen, um eine Quantifizierung des Zusatznutzen zu ermöglichen. Da dieser Vorschlag im Entwurf zum Methodenpapier 8.0 nicht aufgegriffen wurde, sondern nur auf das Konzept konkludenter Effekte hingewiesen wird, bleibt diese Abweichung unklar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Da der Vorschlag eines gepoolten Effektschätzers zur Ableitung einen quantifizierbaren Zusatznutzen aus [1] im Entwurf zum Methodenpapier 8.0 nicht aufgegriffen wurde, sondern nur auf das Konzept konkludenter Effekte hingewiesen wird, bleibt diese Abweichung unklar. Die Berechnung eines gepoolten Effektschätzers und der damit verbundenen Möglichkeit einer Ableitung eines

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>quantifizierbaren Zusatznutzen sollte aus Sicht von UCB Pharma im Methodenpapier aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Abgleich mittels konkludenter Effekte im Zusammenhang mit der Bayes-Methodik wird im Methodenpapier aus Sicht von UCB Pharma nur sehr vage beschrieben. Daher sollte explizit benannt werden, ob mäßige oder deutliche konkludente Effekte als Voraussetzung für die Ableitung der Aussagesicherheit eines Zusatznutzen gelten sollen. - Aus Sicht von UCB Pharma erscheint die Auswahl der Anzahl Studien für die Bayes-Methodik willkürlich und daher sollte auch eine Begründung im IQWiG Methodenpapier ergänzt werden.
Abschnitt 10.3.7 (S.223)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Entwurf zum Methodenpapier Version 8.0 wird eine neue Herangehensweise zu Metaanalysen beschrieben, die auf einer Publikation von [1] basiert. In dieser Publikation wird diskutiert, dass eine Aufteilung des für diese Publikation erstellten Datensatzes nach den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zu einer zu kleinen Fallzahl führt, um die Herleitung einer informativen Prior-Verteilungen für jede Einzeldimension zu ermöglichen. Aus Sicht von UCB Pharma sind die in [1] vorgeschlagenen Prior-Verteilungen ohne Berücksichtigung dieser Dimensionen nicht verallgemeinerbar.</p> <p>Außerdem erscheint UCB Pharma die Nichtberücksichtigung verschiedener Indikationen einer Verallgemeinerung entgegenzustehen. Gerade bei Indikationen mit kleiner Inzidenz und damit Studien mit kleiner Fallzahl kann die Heterogenität zwischen den Studien größer als in Indikationen mit einer großen Inzidenz und großer Fallzahl in den Studien angenommen werden. Eine Differenzierung nach Indikationen erscheint daher UCB Pharma als unvermeidbar.</p> <p>Weiterhin erscheint UCB Pharma die Berücksichtigung, die bei der Analyse der Variablen notwendigen Hypothesen wichtig, da z.B. bei Morbiditätsvariablen eher die Hypothese bzgl. einer Überlegenheit im Vordergrund steht als bei Verträglichkeitsvariablen, bei denen eher eine Nichtunterlegenheit des Wirkstoffs des pharmazeutischen Unternehmens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wird. Dies schlägt sich dann in der Lokalisierung der Effektschätzer nieder und auch höchstwahrscheinlich in der Heterogenität der Effektschätzer.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>UCB Pharma hätte sich daher erhofft, dass diese Differenzierungsfaktoren, die zu einer akkurateiner Festlegung der Prior-Verteilung führen, umfassender analysiert und stärker berücksichtigt worden wären.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Um bei der Herleitung verschiedener Prior-Verteilungen nach den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit und nach unterschiedlichen Indikationen zu ermöglichen, schlägt UCB Pharma vor, weitere Evidenz aus der Literatur und zukünftiger Verfahren zur Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

- [1] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287.

A.1.41 Veracyte, Inc.

Autorinnen und Autoren

- Berndt, Karsten
- Marcom, Kelly

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Karsten Berndt

Kelly Marcom

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Veracyte**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Aufgabe des IQWiG in der Nutzenbewertung besteht in einer Nutzen-Schaden-Bewertung auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin. Nutzenaspekte müssen angemessen berücksichtigt werden, insbesondere auch wenn die Absicht des HTA eine Erstattungseinschränkung ist. Die gleiche Evidenzstufe der ursprünglichen Erstattungsentscheidung muss angewendet werden, unabhängig davon, ob eine Erstattungseinschränkung oder eine -erweiterung vorgenommen werden soll und alle Patientengruppen müssen in Bezug auf die Evidenz gleichbehandelt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
2.2 Generelle Aspekte bei der Produkterstellung (S. 44)	<p><u>Anmerkung:</u> Bisher sind methodische Aspekte von Nutzenbewertungen des gleichen oder verwandten Themas nicht in den Allgemeinen Methoden adressiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>2.2.7 Konsistenz der Bewertungsmethodik bei wiederholten Nutzenbewertungen Bei einer wiederholten Nutzenbewertungen zu dem gleichen oder einem verwandten Thema ist auf eine konsistente Bewertungsmethodik zu achten. Jede Abweichung von der Evidenzbasis früherer Erstattungsentscheidungen und der Bewertungsmethodik sollte vermieden werden oder zumindest im Berichtsplan begründet werden. Aktuelle medizinische Erkenntnisse, die die Bewertungsmethodik - zum Beispiel die Auswahl der Endpunkte betreffen- sind auch über externe Sachverständige einzuholen zum Beispiel bei der Festlegung einer Nichtunterlegenheitsschwelle, um die klinische Realität in die Operationalisierungen des Instituts besser als bisher zu abzubilden. Systematische Herleitungen wesentlicher Aspekte der Bewertungsmethodik sind anzustreben und können begründet auf wissenschaftlichen Erkenntnissen und unter Berücksichtigung der klinischen Realität im Berichtsplan aktualisiert werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
2.2 Generelle Aspekte bei der Produkterstellung (S. 76)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Studien sollen auch für den Versorgungskontext repräsentativ sein. Die Versorgung und auch Vergleichstherapien verändern sich über den Zeitverlauf. Eine lange Studiendauer steht somit in einem Spannungsfeld zu der Aktualität des Versorgungskontextes. So wird es zum Beispiel bei Studien zum Interaktionsdesign mit zunehmender Studiendauer immer schwieriger, dass die verwendeten Therapien dem aktuellen Standard entsprechen. All diese Aspekte sind zu berücksichtigen, um eine Studie zu designen, die in der Nutzenbewertung bestehen kann. Für Diagnostik gibt es derzeit kein etabliertes Verfahren, von G-BA oder IQWiG Beratung beim Studiendesign zu erhalten. Dies sollte auch außerhalb von Erprobungsverfahren für Studien, die nicht vom G-BA design werden, ermöglicht werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine lange Studiendauer steht in einem Spannungsfeld zu der Aktualität des Versorgungskontextes. Für alle Technologien führen IQWiG/G-BA Beratungsverfahren für das Studiendesign (auch außerhalb von Erprobungsverfahren) durch.</p>
3.4 Nicht medikamentöse therapeutische Interventionen (S. 75) und 3.5.1.1 „Test-Treatment-Studies“: Studien zur diagnostisch-therapeutischen Kette (S. 78)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Die Anforderungen für einen Nutzen sind jedoch bei Berichten und Rapid Reports im Vergleich zu Bewertungen gemäß § 137h SGB V gleich und erfordern in der Regel das Vorhandensein von RCT-Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitte 3.1 und 3.2).“</p> <p>Dort wird auch „geringe qualitative Ergebnissicherheit: Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisierten vergleichenden Studie“ erwähnt. Der IQWiG Abschlussbericht D14-01 (1) stellt fest: „Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.“ sowie „Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [40] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.“ Insbesondere bei Patienten mit geringem Risiko wäre es unethisch, eine unnötige randomisierte klinische Studie </p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	durchzuführen, da jede potenzielle absolute Risikoreduktion zu gering wäre, um klinisch relevant zu sein. Retrospektiv-prospektive Studien oder einarmige Register sind ausreichend und werden in diesem Fall von der weltweiten wissenschaftlichen Gemeinschaft akzeptiert: "If a multigene expression test—as we demonstrate for PAM50-defined ROR—is consistently able to define a low-risk group with a 10-year metastasis risk of <3.5% in multiple trial populations, it is fair to say that it is highly unlikely that additional chemotherapy would be able to improve this outcome even numerically—not to mention the unfavorable harm/benefit ratio with respect to treatment side-effects." (2) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> S. 75: Die Anforderungen für einen Nutzen sind jedoch bei Berichten und Rapid Reports im Vergleich zu Bewertungen gemäß § 137h SGB V gleich und erfordern das Vorhandensein von Ergebnissen RCTs oder von nicht randomisierten vergleichenden Studien zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitte 3.1 und 3.2). S. 78: Aussagen zum Nutzen diagnostischer Verfahren stützen sich somit im Idealfall auf randomisierte Studien zu patienten-relevanten Endpunkten, die in verschiedenster Form durchgeführt werden können [86,87,289,547,565,723]. Ansonsten werden prospektiv-retrospektive Studien [771] und Prognose- und Konkordanzstudien berücksichtigt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
2. Gnant M et al., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone, Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):339-45. doi: 10.1093/annonc/mdt494. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24347518

A.1.42 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autorinnen und Autoren

- Bussilliat, Paul
- Rasch, Andrej
- Werner, Sebastian

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Rasch, Andrej; Dr.

Bussilliat, Paul

Werner, Sebastian; Dr.

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- | |
|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: |
| <input type="checkbox"/> als Privatperson(en) |

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Hintergrund

In den Änderungen im Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0 ergeben sich an mehreren Stellen wichtige Änderungen, die für die forschenden Pharmaunternehmen von Bedeutung sind.

Die Änderungen beziehen sich auf den nun im Methodenpapier neu aufgenommene Abschnitt 8 „Einbindung von Betroffenen“ und Änderungen im Abschnitt 9 „Informationsbeschaffung“. Ebenso wurden u.a. Aktualisierungen des Abschnitts, 2.1.2 zu Rapid Reports, 10.1.5 zu kombinierten Endpunkten, Ergänzungen des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe bayesscher Methoden in Abschnitt 10.3.7. und Aktualisierungen des Abschnitts 10.3.8 zu indirekten Vergleichen vorgenommen. Zu den Änderungen wird unter spezifischen Aspekten im Detail Stellung genommen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Anpassung der Allgemeinen Methoden an die Prozesse und Methoden des EU-HTA ist erforderlich

Das IQWiG merkt an, dass das im Jahr 2025 startende EU-HTA keinen Eingang in die neuen Allgemeinen Methoden 8.0 finden soll, da das Verfahren auf europäischer Ebene verortet sei. Aufgrund dieser allgemeinen Aussage ist davon auszugehen, dass grundsätzlich weder eine Beschreibung der Arbeitsprozesse zur Nutzung der europäischen Arbeiten noch eine Bezugnahme auf geltende methodische europäische Leitlinien in die Allgemeinen Methoden des IQWiG aufgenommen werden sollen.

Die Verordnung ([EU\) 2021/2282](#) zum europäischen HTA sieht die verbindliche Zusammenarbeit der Mitgliedsstaaten bei klinischen Aspekten des HTA über einen bindenden Mechanismus zur einmaligen Einreichung klinischer Daten auf der EU-Ebene vor. Die auf Grundlage gemeinsamer Methoden veröffentlichten Berichte über die gemeinsame klinische Bewertung (JCA) müssen von Mitgliedsstaaten der europäischen Union in angemessener Weise berücksichtigt werden. Die erste [Verordnung](#) zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung hat die Vorgaben der europäischen Verordnung umgesetzt und die Verwendung der auf europäischer Ebene eingereichten Daten und der europäischen Berichte für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V klargestellt. Diese Vorgaben gelten deshalb auch für die im Rahmen der Nutzenbewertung zu leistenden Arbeiten des IQWiG. Die geänderten gesetzlichen Rahmenbedingungen sollten sich also nachvollziehbar in den prozeduralen und methodischen Vorgaben der Allgemeinen Methoden des IQWiG widerspiegeln. Insbesondere sind hierbei die Art und Weise der Nutzung der auf europäischer Ebene eingereichten Daten sowie der Ergebnisse der gemeinsamen klinischen Bewertungsberichte in den allgemeinen Methoden aufzunehmen. Dabei sollten die Ergänzungen auch ganz konkret auf Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzung europäischer Ergebnisse in der Nutzenbewertung ausgerichtet sein. Darüber hinaus sollte im Einklang mit den Vorschriften der europäischen Verordnung, die Möglichkeit der Einbeziehung der methodischen Leitlinien in die Arbeit des IQWiG ergänzt werden (Artikel 13, Absatz 6).

EU-HTA zielt auf ein besseres Funktionieren des europäischen Binnenmarktes mit vereinheitlichten HTA-Verfahren ab, das die Wettbewerbsfähigkeit des europäischen Standorts stärken soll. Dafür müssen auch in den Methoden der Nutzenbewertung die richtigen Weichen gestellt werden, um Synergieeffekte erzielen zu können. Hierfür sollten die Bewertungsgrundsätze im Methodenpapier besser an den europäischen Rahmen angeglichen werden. Insbesondere sollten die in den europäischen Leitlinien verwendeten patientenzentrierte Endpunkten, sowie der Umgang mit besonderen Studiendesigns im Rahmen indirekter Vergleiche Eingang in die Allgemeinen Methoden finden. Die Angleichung an europäische Leitlinien wirkt der Fragmentierung in Europa entgegen und kann langfristig die klinischen Forschungsvorhaben der Pharmaunternehmen und den Nutzennachweis im HTA am europäischen Standort vereinfachen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Abschnitt 2.1.2 – Rapid Report	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG ergänzt für Rapid Reports die Option eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens bei besonderem Bedarf.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergänzung ist zu begrüßen. Da Rapid Reports des IQWiG häufig von substanzialer Bedeutung für die Nutzenbewertung sind und im Detail den faktischen Charakter der Allgemeinen Methoden einnehmen, sollte die Durchführung eines öffentlichen Stellungnahmeverfahrens nicht nur als Ausnahme, sondern als Regelfall mit ausreichender Stellungnahmefrist erfolgen.</p>
Abschnitt 7.2.1 - Themenkatalog gemäß dem gesetzlichen Auftrag	<p><u>Anmerkung:</u> Zur Erstellung des Themenkatalogs wird primär der Versorgungsreport des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) herangezogen. Es ist davon auszugehen, dass die AOK-Versicherten i.d.R. eine andere Alters- und Morbiditätsstruktur aufweisen. Potenzielle Überrepräsentation von bestimmten Erkrankungen im Themenkatalog kann die Folge sein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Ausweitung der Datengrundlage zwecks repräsentativer Grundlage.</p>
Abschnitt 8.2.3.3 - Patientenpräferenzstudien	<p><u>Anmerkung:</u> Im neuen Abschnitt 8 „Einbindung von Betroffenen“ widmet das IQWiG einen eigenen Abschnitt 8.2.3.3 dem Themenkomplex Patientenpräferenzstudien. Die Möglichkeit einer Berücksichtigung von Patientenpräferenzstudien ist grundsätzlich zu begrüßen. Das IQWiG stellt zutreffend fest, dass die Ergebnisse von Patientenpräferenzstudien bei der Bewertung von Arzneimitteln und nicht medikamentösen Verfahren wertvolle Erkenntnisse liefern können. Zugleich verweist das IQWiG darauf, dass es in mehreren Projekten eigene Erfahrungen mit Patientenpräferenzstudien sammeln konnte. Bei der Berücksichtigung von Patientenpräferenzstudien ist dabei die „Qualität dieser Studien Voraussetzung“. Das IQWiG referenziert in diesem Zusammenhang jedoch lediglich auf ein Beispiel, bei dem nach Auffassung des IQWiG aus dem Spektrum patientenrelevanter Endpunkte nur ein Teil untersucht wurde. Positive praktische Beispiele (wie</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>dies im Abschnitt 10.1.5 für den Win-Ratio-Ansatz bei kombinierten Endpunkten dargestellt wird) bleiben aus. Eine Auswahl an Referenzmöglichkeit bietet z.B. die Webseite der PREFER-Initiative: https://www.imi-prefer.eu/w/ip/publications</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anstatt eines Negativbeispiels sollte auf praktische Beispiele einer nach Auffassung des IQWiG angemessenen Methodik und Qualität von Patientenpräferenzstudien referenziert werden.</p>
Abschnitt 10.1.1 – Kriterien für den Einschluss von Studien	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG ergänzt einen Absatz für den Fall, dass „zu einer Fragestellung absehbar eine sehr große Zahl relevanter Studien verfügbar ist“. Es schlägt vor, aus Aufwandsgründen die Bewertung in solchen Situationen „auf eine kleinere Zahl von Studien“ einzuschränken (bspw. durch Festlegung einer längeren Mindeststudiendauer, einer Mindeststudiengröße oder einer Mindeststudienqualität) und verweist darauf, dass die Auswahlkriterien „prospektiv – zumindest aber in Unkenntnis der Studienergebnisse“ festgelegt werden sollten. Es bleibt jedoch unklar, ob sich das vorgeschlagene Vorgehen auf den ersten Schritt der Informationsbeschaffung, d.h. die Festlegung der Kriterien für die bibliografische Literaturrecherche in Datenbanken, oder auf den späteren Schritt der Selektion relevanter Studien bezieht. Die Einschätzung, ob eine große Zahl relevanter Studien "absehbar" ist, kann eine Vorrecherche voraussetzen. Es fehlen zudem Hinweise zur Frage, wie bei der Festlegung stärker einschränkender Auswahlkriterien die geforderte Unkenntnis der Studienergebnisse sichergestellt bzw. im Nachhinein überprüft werden könnte. Weiterhin werden keine konkreten Anhaltspunkte zur Umsetzung mitgeliefert, etwa zur Frage, ab wann in diesem Kontext von einer "sehr großen Zahl relevanter Studien" auszugehen ist oder nach welchen Kriterien bspw. eine Mindeststudiengröße festzulegen wäre. Es werden keine Literaturquellen angegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Erläuterung des Vorgehens zur Eingrenzung „in Unkenntnis der Studienergebnisse“ ist anzuraten.</p>
Abschnitt 10.1.4. - Aspekte der Bewertung des Verzerrungspotenzials	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt an, eine „überflüssige Erläuterung zum Umgang mit älteren Studien“ gelöscht zu haben. Dabei handelt es sich um eine Passage zum Umgang mit älteren</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Studien, die den heute gültigen Qualitätsansprüchen nicht genügen, weil sie in einer Zeit geplant und durchgeführt wurden, zu der diese Ansprüche noch nicht existierten. Durch die Löschung ist der Umgang mit solchen Studien nun unklar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es bedarf einer Klärung, wie mit solchen Studien umgegangen werden soll.</p>
Abschnitt 10.1.5 - Interpretation von kombinierten Endpunkten	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG nennt die Möglichkeit bei kombinierten Endpunkten die Teilkomponenten bezüglich ihrer Relevanz gewichtet bzw. hierarchisiert zu betrachten, so z. B. mit dem Win-Ratio-Ansatz.</p> <p>Ergänzend ist anzumerken, dass die Formulierung „Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung eines kombinierten Endpunkts ist, dass die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts sämtliche im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkte darstellen“ missverständlich sein kann. Hier sollte präzisiert werden, dass bei einem kombinierten Endpunkt nicht alle im Berichtsplan patientenrelevanten Endpunkte (aus allen Endpunktkatagorien) enthalten sein müssen, sondern dies offensichtlich die IQWiG-Anforderung an die Endpunkte innerhalb eines kombinierten Endpunkts darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der vfa begrüßt die Nennung des Win-Ratio-Ansatzes als Option bei der Interpretation von kombinierten Endpunkten.</p>
Abschnitt 10.3.7. - Metaanalysen	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt ein neues Standardvorgehen zur Durchführung von Metaanalysen beim Vorliegen von 3 bis 4 Studien vor. Dieses sieht insb. die „<i>Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al.</i>“ vor. „<i>Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen</i>“, so das IQWiG weiter. Dieses Vorgehen ist zu kritisieren.</p> <p>Das im Methodenentwurf verankerte Vorgehen wurde erstmals im September 2023 im Rahmen des Workshops der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Arbeitsgruppe „Therapeutische Forschung“ der GMDS-Jahrestagung als „Vorschlag für A-Priori-Verteilungen basierend auf empirischen Untersuchungen“ seitens des IQWiG präsentiert. Die zugehörige Publikation Lilienthal et al. [1] wird im Entwurf zum Methodenpapier 8.0 zitiert. Das Vorgehen wurde bereits bei der Erstvorstellung hinterfragt, zugleich wurde Interesse an einem weitergehenden methodischen Austausch bekundet. Zwecks einer besseren Nachvollziehbarkeit wurde zudem eine Anfrage zur Offenlegung des zugrundeliegenden Datensatzes gestellt. Dem wurde jedoch seitens des IQWiG nicht entsprochen. Das neue Standardvorgehen zur Durchführung von Metaanalysen beim Vorliegen von 3 bis 4 Studien wird damit anhand eines IQWiG-eigenen Vorschlags als verpflichtend eingeführt, ohne dass vorab eine ausreichende fachliche Diskussion möglich war.</p> <p>Anzumerken ist, dass der vorgeschlagene Ansatz hinsichtlich mehrerer zugrundeliegenden Annahmen zu einer Überschätzung der Heterogenität führt. Insbesondere enthält der zugrundeliegende Datensatz auch Metaanalysen, die nicht zum Zwecke von AMNOG-Nutzenbewertungen durchgeführt wurden, so auch Ergebnisse, die dazu dienten, die Heterogenität für Netzwerk-Metaanalysen zu testen. Diese weisen oft eine höhere Heterogenität zwischen den Studien auf als Studien in Metaanalysen in der AMNOG-Nutzenbewertung. Somit ist von einer höheren Heterogenität im zugrundeliegenden Datensatz auszugehen. Da die Metaanalysen aus Nutzenbewertungen eine tendenziell niedrigere Heterogenität zeigen als die gesamte Datengrundlage von Lilienthal et al., ist das vorgeschlagene Vorgehen konservativer und führt zu einem vergrößerten Konfidenzintervall des interessierenden Endpunktes. Dies ist umso kritischer, da das Zusatznutzenmaß nach der IQWiG-eigenen Methodik aus den Grenzen der Konfidenzintervalle abgeleitet wird. Die konservativen Auswirkungen werden damit faktisch multipliziert. Zudem ist es fraglich, ob die Anwendung einer universellen Methodik über alle Endpunkte gleichermaßen sinnvoll ist. In der von Lilienthal et al. zitierten Publikation von Turner et al. [2] wird festgestellt, dass die Heterogenität sich bei unterschiedlichen Endpunkt-kategorien unterscheidet. Dies spricht gegen eine pauschale Anwendung über alle Endpunkte hinweg. Unklar ist schließlich, welche Auswirkungen der zusätzliche Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>
	<p>Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte mit sich bringt.</p> <p>Umso bedenklicher erscheint es insgesamt, dass der neue Vorschlag als Standard in den Allgemeinen Methoden aufgenommen werden soll und zugleich bereits vorab in den FAQs des G-BA zum Verfahren der AMNOG-Nutzenbewertung aufgenommen wurde bzw. damit de facto als Standard gesetzt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Änderung des Standardvorgehens zur Durchführung von Metaanalysen beim Vorliegen von 3 bis 4 Studien sollte zum aktuellen Zeitpunkt nicht erfolgen. Zunächst sollte ein Dialog mit den betroffenen Stakeholdern angestrebt werden, um offene methodische Fragen zu klären. Es wäre hilfreich den zugrundeliegenden Datensatz zum Zwecke der Überprüfung zur Verfügung zu stellen. Ebenso sollten die Ergebnisse seitens des IQWiG durch eine veröffentlichte Simulation abgesichert werden.</p>
Abschnitt 10.3.8 - Indirekte Vergleiche	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG streicht den Absatz, worin von einer routinemäßigen Anwendung der zuvor genannten Methoden (Netzwerk-Metaanalyse, MTC, MTM) im Rahmen der Nutzenbewertung abgeraten wurde. Stattdessen weist das IQWiG darauf hin, dass indirekte Vergleiche stärkere Annahmen als direkte Vergleiche benötigen, sodass Resultate aus indirekten Vergleichen in der Regel eine geringere Ergebnissicherheit besitzen als solche aus direkten Vergleichen. Sofern die Umformulierung eine größere Akzeptanz indirekter Vergleich intendiert, ist die vorgenommene Änderung grundsätzlich zu begrüßen. Die praktischen Auswirkungen der Umformulierung bleiben jedoch unklar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>keine</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/rsm.1685>.

[2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. Stat Med. 2015; 34(6): 984-998. doi:10.1002/sim.6381