

Drei Jahre Nutzenbewertung im IQWiG

Eine Bestandsaufnahme

Stefan Lange

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen

Chronologie IQWiG

Verständnis EbM, Standards der EbM

Nutzenbegriff

Herausforderungen

- 01/2004: Gesundheitsmodernisierungsgesetz**
- 06/2004: Gründung IQWiG und Berufung von Peter Sawicki zum Leiter**
- 10/2004: Arbeitsaufnahme**
- 11/ 2004: Entwurf für Methoden-Version 1.0**
- 03/2005: Publikation Methoden-Version 1.0**
- 05/2005: 1. Berichtsplan (Vakuumversiegelungstherapie von Wunden)**
- 07/2005: 1. Vorbericht (Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes mellitus)**

- 08/2005: 1. umfassende Nutzenbewertung (Arbeitspapier, Atorvastatin)**
- 08/2005: Mustervereinbarung zum vertraulichen Umgang mit Herstellerdaten (VfA, IQWiG) (<http://www.iqwig.de/vfa-mustervertrag.508.html>)**
- 09/2005: 1. Mündliche Erörterung**
- 12/2005: 1. Abschlussbericht (Schwellenwerte bei Mindestmengen für Knie-TEP)**
- 02/2006: www.gesundheitsinformation.de**
- 12/2006: Methoden-Version 2.0**

04/2007: GKV-Wettbewerbstärkungsgesetz

**01/2008: Entwurf für Methode zur Bewertung des
Verhältnisses von Kosten und Nutzen**

05/2008: (Allgemeine) Methoden, Version 3.0

Aufträge: 113

Zurückgenommen: 8

Inaktiv: 42 Aktiv: 31

Abgeschlossen: 32 Vorberichte: 7

Arbeitspapiere: 3

GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (2007)

Änderung § 139a (4)

"(4) Das Institut hat zu gewährleisten, dass es seine Aufgaben **auf Basis international üblicher und akzeptierter Standards der evidenzbasierten Medizin erfüllt. ...**"

Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; 312: 71-2.

"The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the **best available external clinical evidence from systematic research**. ...

By best available external clinical evidence **we mean clinically relevant research**, often from the basic sciences of medicine, but especially from patient centred clinical research ...

Evidence based medicine is not restricted to randomised trials and meta-analyses. It involves tracking down the best external evidence with which to answer our clinical questions. ...

It is when asking questions about therapy that we should try to avoid the non-experimental approaches, since these routinely lead to false positive conclusions about efficacy. ...

And if no randomised trial has been carried out for our patient's predicament, we must follow the trail to the next best external evidence and work from there."



17. Jahrhundert: Van Helmont (belgischer Arzt und Chemiker)

“Let us take out of the hospitals . . . 200 or 500 poor people, that have fevers, pleurisies. Let us divide them into halves, let us cast lots, that one half of them may fall to my share, and the other to yours; I will cure them without bloodletting and sensible evacuation; but you do, as ye know. . . . We shall see how many funerals both of us shall have.”

Doll R. Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science. *BMJ* 1992; 305: 1521-6.

- 1753: James Lind (kontrollierter Versuch)
- 1848: Ignaz Semmelweis ("Systematische klinische Beobachtung")
- 1932: Paul Martini ("Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung")
- 1937: Sir Austin Bradford Hill ("Principles of medical statistics")
- 1948: 2. (!) RCT
Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis.
A Medical Research Council investigation. *BMJ*
(1948); ii: 769-82.

1958: Modell W, Houde RW: Factors influencing clinical evaluation of drugs. With special reference to the double-blind technique. JAMA (1958): 167: 2190-99.

"No experiment in any discipline can be pursued without controls. ... The control is a basis of comparison, and, thus, there is a control inherent in every judgment on a drug. The only important question about the control is, ..., whether it is sound as a basis for comparison on which the judgment is based."

"Only in the case of the disease in which an irrevocable or unquestionable characteristic course has been established, and particularly when the disease is rare, is the historical control justified."

- 1962:** Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit als Voraussetzung für Arzneimittel-Zulassung in USA (Kevauver-Harris Ammendments)
- 1976:** Substanzielle Neufassung des AMG in Deutschland (Klinische Prüfung, 1978 in Kraft)
- 1978:** Memorandum zur Planung und Durchführung kontrollierter klinischer Therapiestudien (Schriftentreihe der GMDS, Heft 1)
- 1983:** Arzneimittelprüfrichtlinien: Klinische Prüfung (Schriftenreihe der GMDS, Heft 6)
- ↓
- 1987:** Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (BMG, Verordnung)

Kausalitätserfordernis für den Nachweis eines Effektes

„**Ziel** ist eine **möglichst hohe Strukturgleichheit** in diesen Gruppen hinsichtlich bekannter wie unbekannter Störgrößen (...), damit ein unter Umständen bei der Auswertung der Ergebnisse festzustellender **Unterschied zwischen den Gruppen tatsächlich auf die zu prüfende Therapie kausal zurückgeführt werden kann. ...**

Gäbe es eine Technik, die das Ziel der Strukturgleichheit genauso gut – oder eventuell sogar besser – erreicht wie die klassische randomisierte Studie, so spricht nichts dagegen, diese neue Methode einzusetzen. **Randomisierung ist kein Selbstzweck.** Derartige Modifikationen sind schon öfters diskutiert worden (zum Beispiel [14]), haben sich aber bisher auf breiter Front nicht durchgesetzt.“

Schuck P, Müller H, Resch K-L: Wirksamkeitsprüfung: „Doppelblindstudien“ und komplexe Therapien. Dt Ärztebl 2001; 98: Seite A-1942 / B-1826 / C-1555

- 1972:** Archie Cochrane ("Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services")
- 1985:** Feinstein AR. ("Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research")
- 80er:** McMaster, Hamilton, Kanada (Gordon Guyatt, David Sackett, David Eddy)
- 1992:** 1. Cochrane Zentrum (Oxford)
- 1993:** Cochrane Collaboration
- 1997:** 1. EbM-Workshop in Deutschland (Lübeck)
- 1998:** 1. Symposium Evidence-Based Medicine in Berlin
- 90er:** Gründung zahlreicher HTA-Agenturen

- 2000:** Verankerung des Begriffs "evidenzbasierte Leitlinien" im Sozialgesetzbuch
Gründung des DNEbM als Verein
- 2004:** Errichtung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Erstellung von HTA-Berichten durch Vorläufer-Institutionen [z.B. Bundesausschuss Ärzte Krankenkassen] bereits in den 90er Jahren)
- 2004:** Gründung IQWiG
- 2007:** GKV-WSG (explizite Nennung von EbM als Grundlage für Nutzenbewertung)

Präzise Fragestellung (PICO)

**Systematisches (reproduzierbares, transparentes) Vorgehen
(Literaturrecherche und –bewertung)**

Einschätzung der Ergebnissicherheit als Basis für Empfehlung

Ergebnissicherheit

Qualitativ (Biaspotenzial)

Quantitativ (Präzision der Schätzung, Irrtumsniveau)

Größe (und Art) des Effekts

Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. *Health Technol Assess* 2003; 7(34): iii-x, 1-64.

20 HTAs zu "Effektivitätsfragestellungen"

NICE: zwischen 12/2000 und 12/2002

14 zu Arzneimitteln, davon 9 ausschließlich RCTs

andere Designs z.B. bei Zweit- und Drittlinientherapie hämatologischer Erkrankungen

6 zu anderen Interventionen, davon 2 ausschließlich RCTs

Royle P, Waugh N. Challenges in Using Nonrandomized Studies in Systematic Reviews of Treatment Interventions. *Ann Intern Med.* 2005;142:1112-1119.

78 HTAs zu "Wirksamkeits- und Effektivitätsfragestellungen"

AHRQ: zwischen 02/1999 und 09/2004

27 ausschließlich RCTs (davon 25 zu Arzneimitteln)

"No established guidelines address situations in which nonrandomized studies can or should be considered for inclusion in a systematic review or what study designs to consider."



§ 20, Absatz 2

"Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. ...

Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit – zum Schutz der Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe 1 abgewichen wird. ..."

Royle P, Waugh N. Challenges in Using Nonrandomized Studies in Systematic Reviews of Treatment Interventions. Ann Intern Med. 2005;142:1112-1119.

78 HTAs zu "Wirksamkeits- und Effektivitätsfragestellungen"

AHRQ: zwischen 02/1999 und 09/2004

27 ausschließlich RCTs (davon 25 zu Arzneimitteln)

"Most EPC reports did not state the rationale for including nonrandomized studies. Of the 19 reports that provided an explicit rationale for including these studies, all but 1 cited a lack of sufficient evidence from RCTs."

Committee on Reviewing Evidence to Identify Highly Effective Clinical Services. Institute of Medicine (IOM). 2008. Knowing what works in health care: A roadmap for the nation. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H (Editors). Washington, DC: The National Academies Press. <http://www.nap.edu/catalog/12038.html>

"For intervention effectiveness questions for which RCTs form the highest level of evidence, it is essential to fully document the rationale for including nonrandomized evidence in a review. **Current practice does not meet this standard, however.**"

→ **Begründungspflicht für Einbezug von non-RCTs ist ein Standard!**

→ **Nutzenbewertung anhand "best-verfügbarer Evidenz" ist kein Standard!**

Einordnung der Größenordnung von Effekten, u.a. im Hinblick auf Ergebnissicherheit

GRADE working group

[Home](#) | [Introduction](#) | [Toolbox](#) | [Publications](#) | [Member login](#) | [Links](#) | [Contact](#)

Learn more

[FAQ](#)

[Organizations](#)

[Downloads](#)

[Courses](#)

[About us](#)

What's new

- [GRADEpro available now](#)
- [New GRADE publication in BMJ](#)

Announcements

- [Cochrane reviewer support](#)

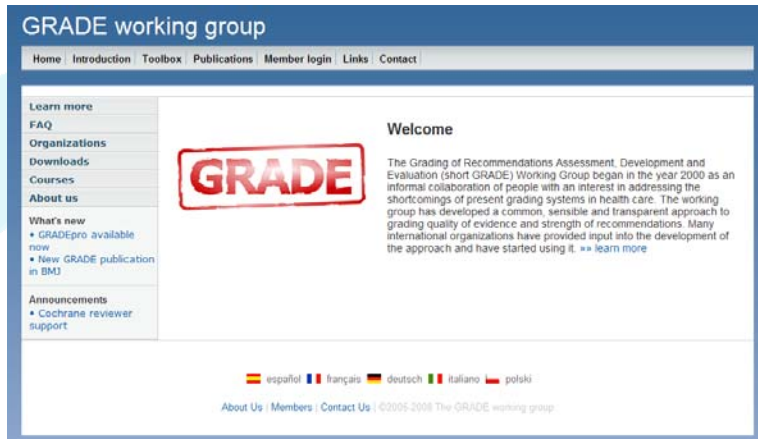


Welcome

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (short GRADE) Working Group began in the year 2000 as an informal collaboration of people with an interest in addressing the shortcomings of present grading systems in health care. The working group has developed a common, sensible and transparent approach to grading quality of evidence and strength of recommendations. Many international organizations have provided input into the development of the approach and have started using it. [»» learn more](#)

 [español](#)  [français](#)  [deutsch](#)  [italiano](#)  [polski](#)

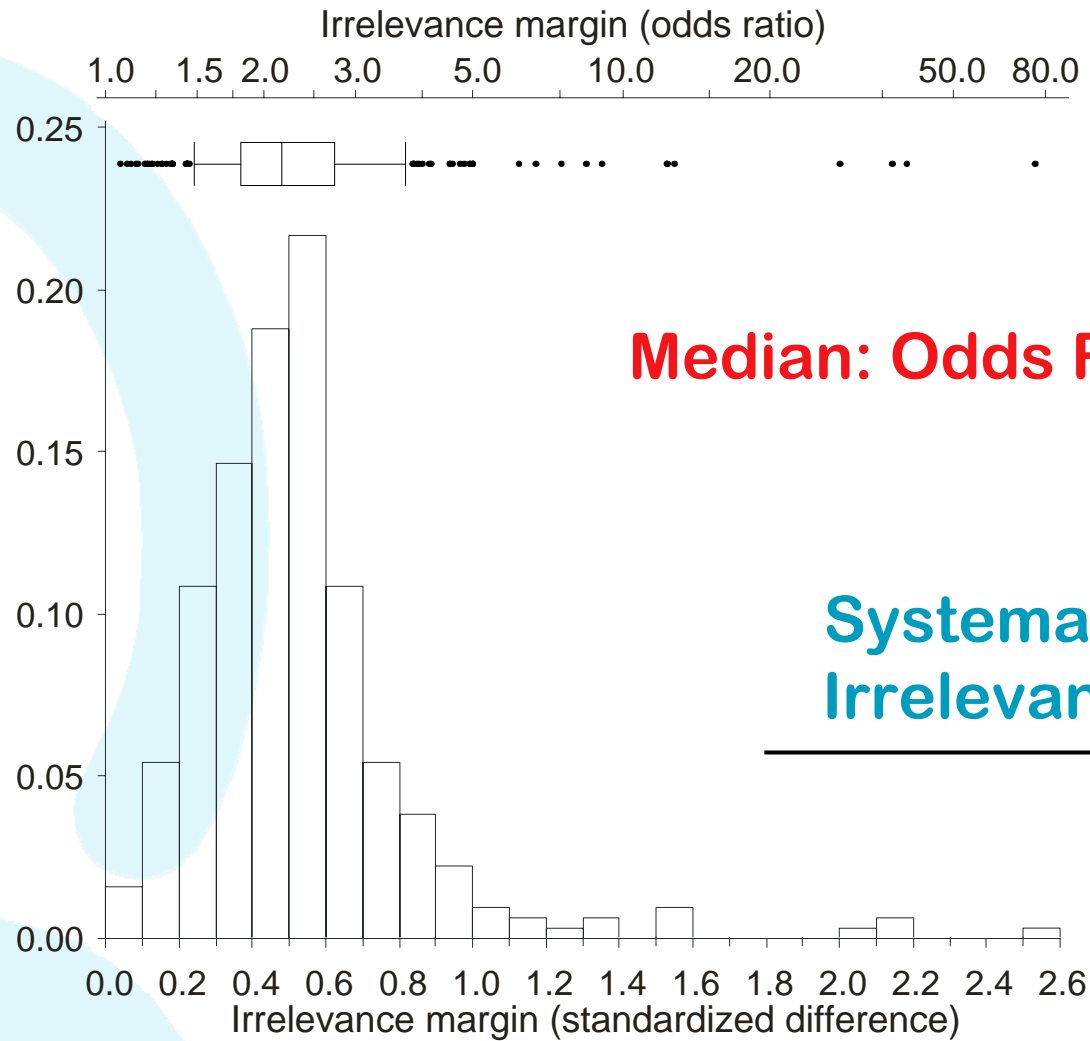
[About Us](#) | [Members](#) | [Contact Us](#) | ©2005-2008 The GRADE working group



Heraufstufen von Ergebnissen aus non-RCTs bei Vorliegen starker (1 Stufe) bzw. sehr starker Effekte (2 Stufen) auf einer 4-stufigen Skala.

Starker Effekt: Relatives Risiko 2

Sehr starker Effekt: RR 5



The whiskers mark the 10% and 90% quantiles, resp.

Lange S, Freitag G. Biometrical Journal 2005; 47: 12-27

„We suggest that a sufficiently extreme difference between the outcome ranges for treated and untreated patients might be defined by two rules: (a) that the conventionally calculated probability of the two groups of observations coming from the same population should be less than 0.01 and (b) that the estimate of the treatment effect (rate ratio) should be large.

...

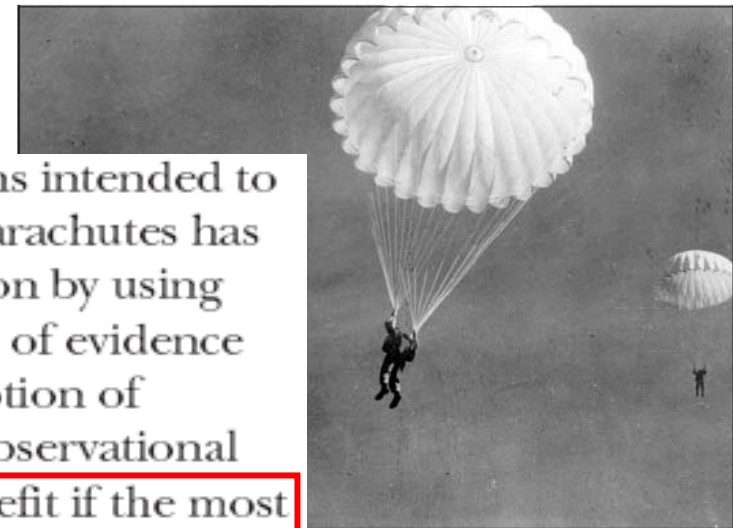
We therefore suggest that rate ratios beyond 10 are highly likely to reflect real treatment effects, even if confounding factors associated with the treatment may have contributed to the size of the observed associations.“

Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. BMJ 2007; 334: 349-52.

Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials

Gordon C S Smith, Jill P Pell

Conclusions As with many interventions intended to prevent ill health, the effectiveness of parachutes has not been subjected to rigorous evaluation by using randomised controlled trials. Advocates of evidence based medicine have criticised the adoption of interventions evaluated by using only observational data. We think that everyone might benefit if the most radical protagonists of evidence based medicine organised and participated in a double blind, randomised, placebo controlled, crossover trial of the parachute.



ter gravitational challenge, but their effectiveness has
trolled trials

Smith GC, Pell JP. *BMJ* 2003; 327: 1459-61.

LWWOnline | LOGOUT | eALERTS | PROFILE | CUSTOMER SUPPORT

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

The Journal of TRAUMA

Injury, Infection and Critical Care

Home Search Current Issue Archive Post-Acceptance E-Pub

September 1998, 45:3 > Braced for Impact: Reducing Military... < Previous | Next >

ARTICLE LINKS:
[Abstract](#) | [References \(28\)](#) | [View thumbnail images](#)

The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care:Volume 45(3)September 1998pp 575-580

Braced for Impact: Reducing Military Paratroopers' Ankle Sprains Using Outside-the-Boot Braces

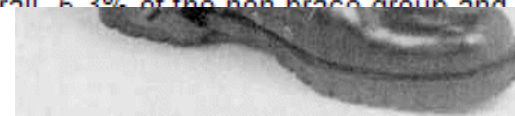


Abstract [TOP](#)

Background: Ankle injuries account for 30 to 60% of all parachuting injuries. This study was designed to determine if outside-the-boot ankle braces could reduce ankle sprains during Army paratrooper training.

Methods: The randomized trial involved 777 volunteers from the U.S. Army Airborne School, Fort Benning, Ga. Of this group, 745 completed all study requirements (369 brace-wearers and 376 non-brace-wearers). Each volunteer made five parachute jumps, for a total of 3,674 jumps.

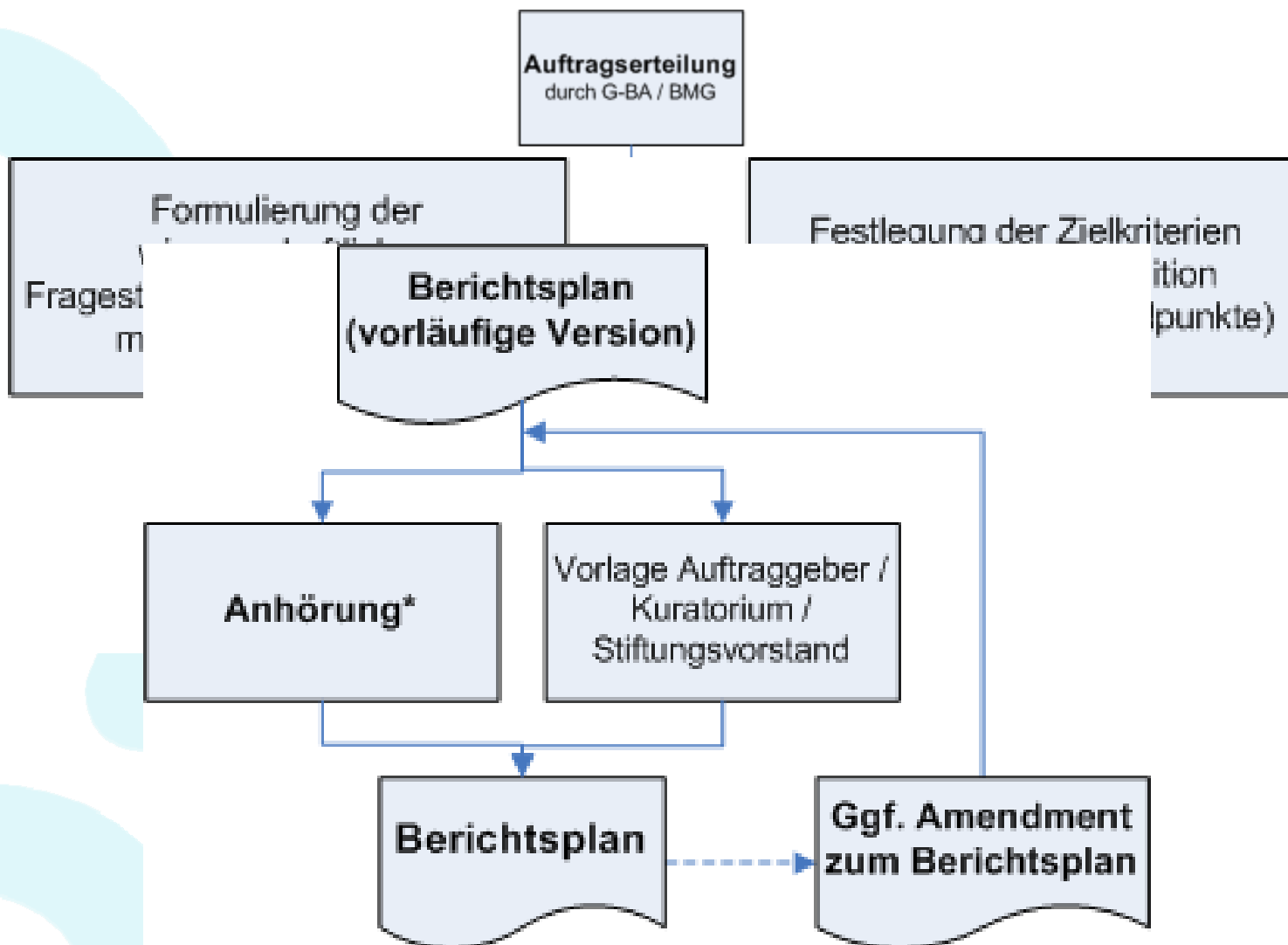
Results: The incidence of inversion ankle sprains was 1.9% in non-brace-wearers and 0.3% in brace-wearers (risk ratio, 6.9; $p = 0.04$). Other injuries appeared unaffected by the brace. Overall, 5.3% of the non-brace group and 4.6% of the

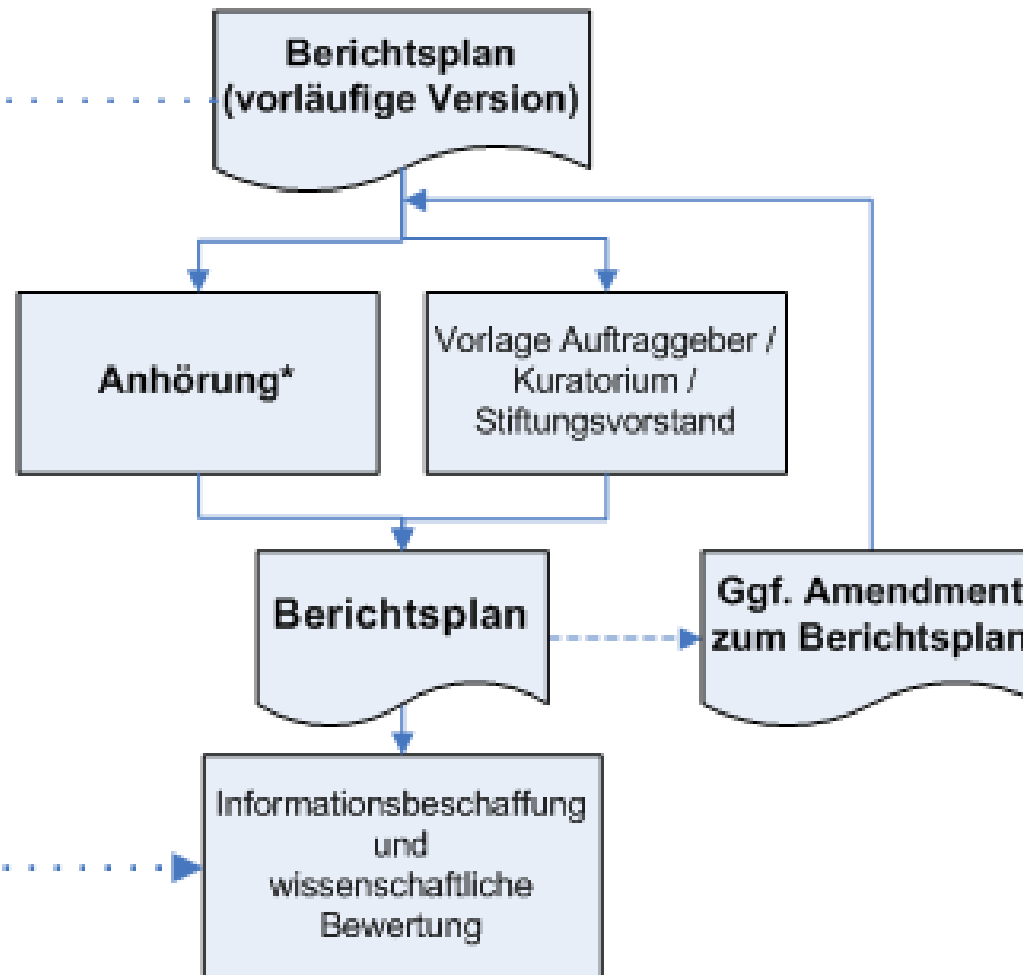


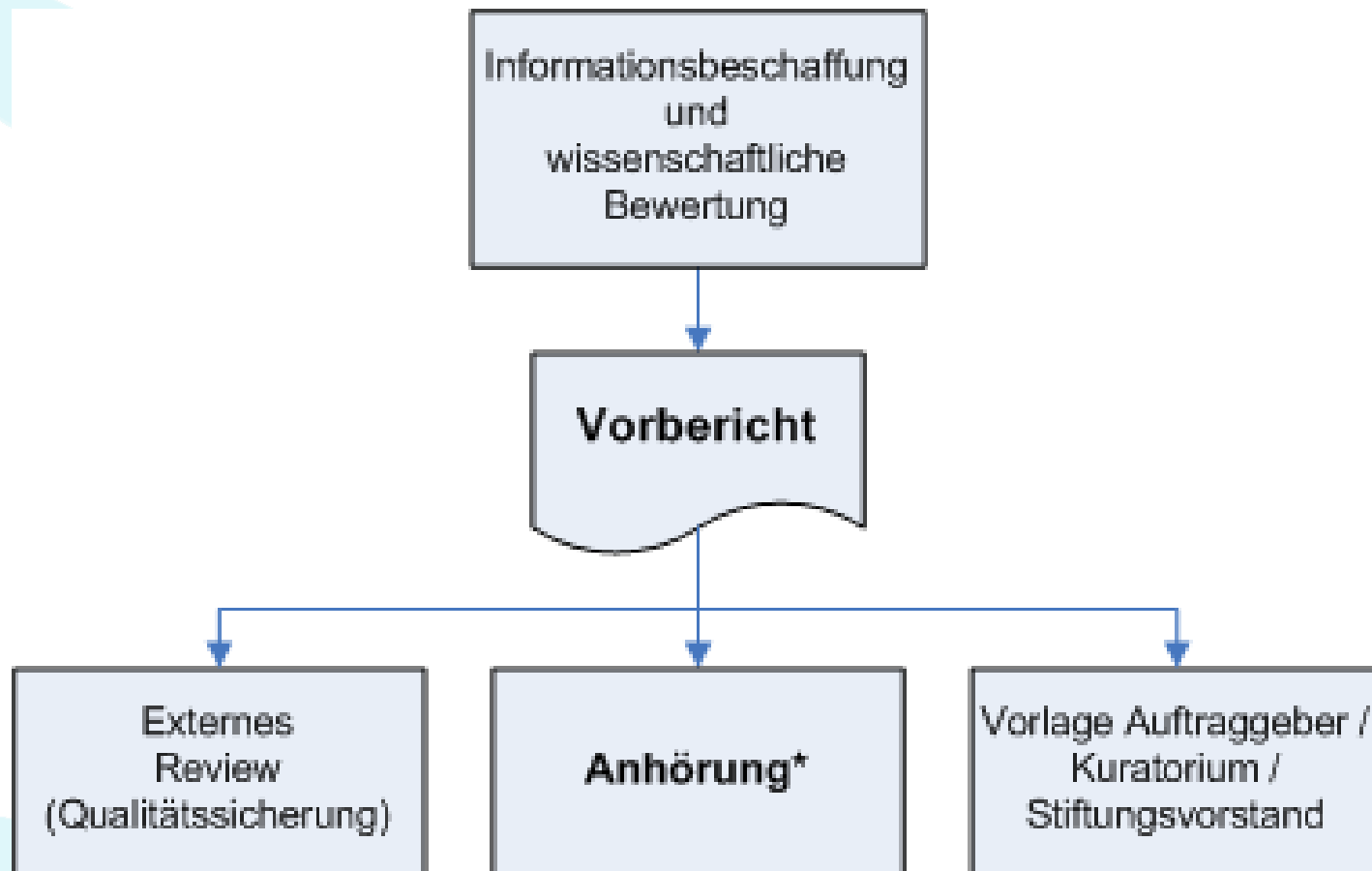
GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (2007)

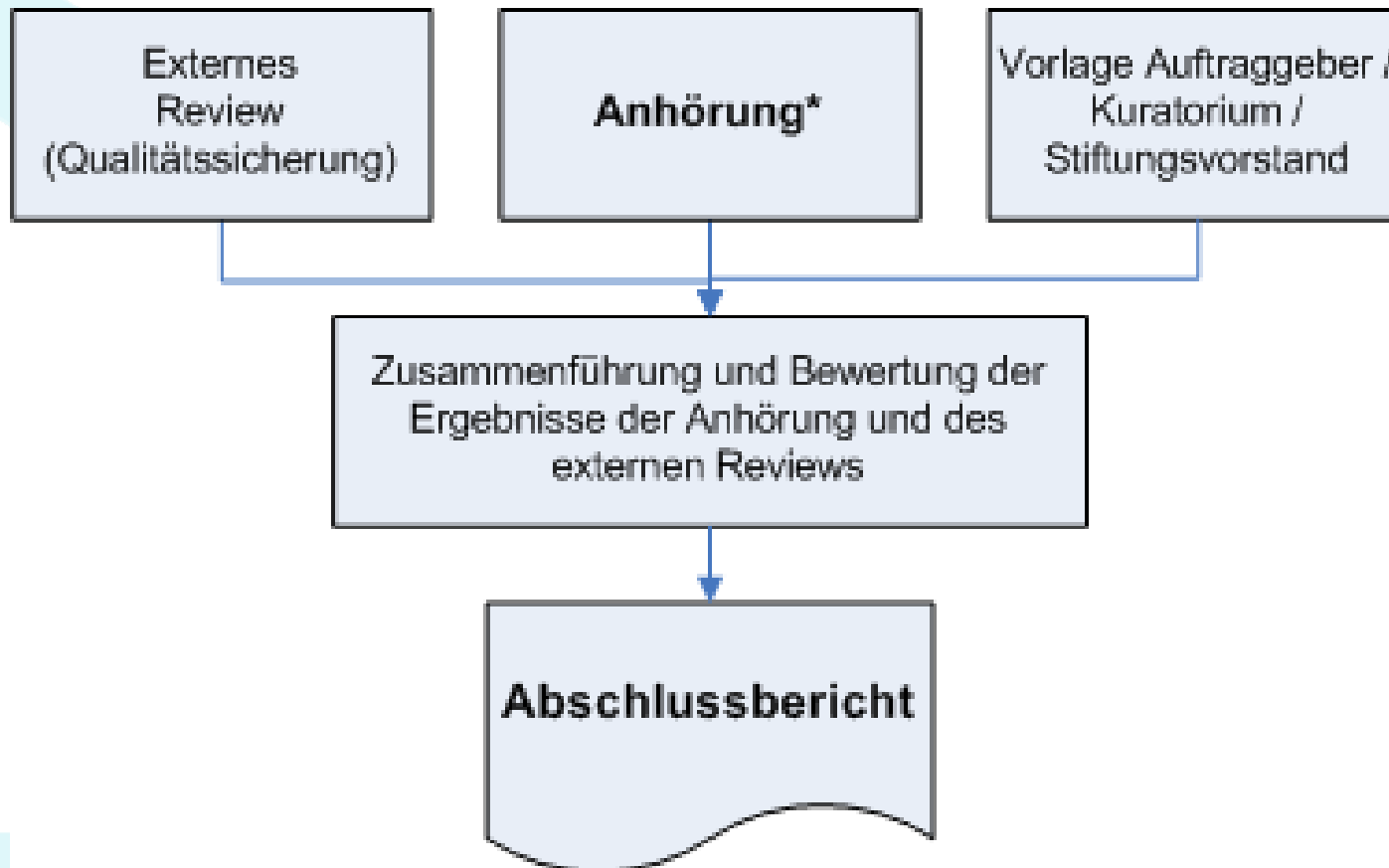
Änderung § 35b (1)

"... Das Institut gewährleistet ... **hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung** der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten. Das Institut veröffentlicht die jeweiligen Methoden und Kriterien im Internet."









GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (2007)

Änderung § 35b (1)

"... Das Institut bestimmt auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen nach Satz 1 ..."

„Medizinischer Nutzen ist die ...

medizinische

positive

kausale

Folge (Effekt)
einer Maßnahme"

8. Jahrestagung des DNEbM 2007, Berlin

Windeler J. Was ist Nutzen?

<http://www.ebm-netzwerk.de/netzwerkarbeit/jahrestagungen/pdf/windeler.pdf>

§ 35b, Absatz 1, SGB V

"Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ... berücksichtigt werden."



§ 34, Absatz 1, SGB V

"Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere
c „Von der Versorgung sind außerdem
€ Arzneimittel ausgeschlossen, bei deren
\\ Anwendung eine Erhöhung der
\\ Lebensqualität im Vordergrund steht."
Verbesserung der Lebensqualität ...
berücksichtigt werden."



„Die Regelung stellt sicher, dass die Finanzierung von
Arzneimitteln, deren Einsatz im Wesentlichen durch die Art der
persönlichen Lebensführung bedingt ist, durch die einzelne
Patientin bzw. den einzelnen Patienten selbst zu gewährleisten
ist."

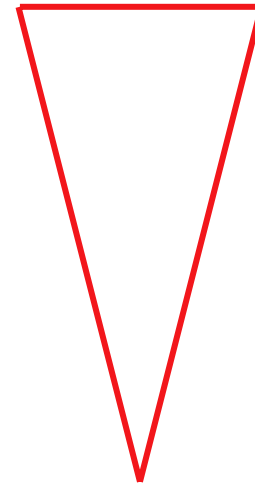
IQWiG Methoden 2.0 vom 19.12.2006

Patientenrelevante Endpunkte

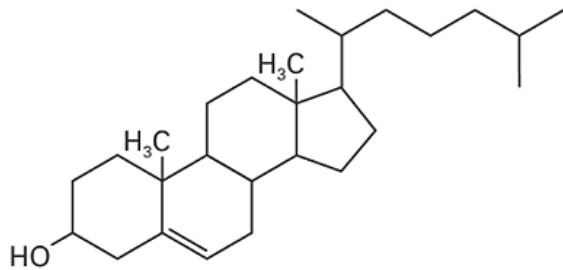
- Mortalität
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Interventions- und erkrankungsbezogener Aufwand
- Patientenzufriedenheit

Hierarchie



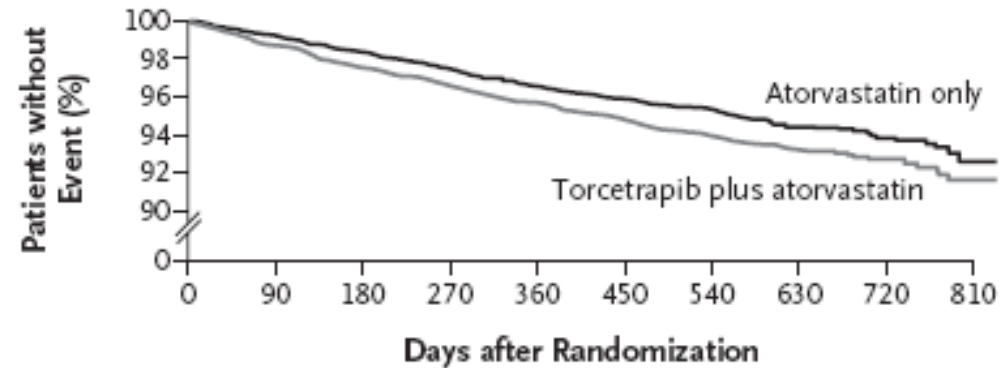
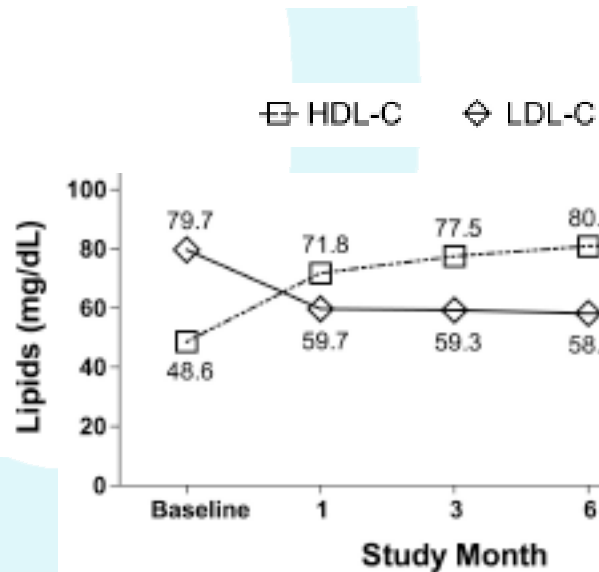
Cholesterin



ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 22, 2007 VOL. 357 NO. 21

Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events

Major Cardiovascular Events



No. at Risk

Atorvastatin only	7534	7479	7406	7340	7255	5627	3872	1965	898	103
Torcetrapib plus atorvastatin	7533	7434	7345	7267	7177	5567	3838	1953	888	107

Surrogate: Falsch negativ

Chronische Granulomatose und γ -Interferon

"Background: Evidence from in vitro and in vivo studies indicates that interferon gamma can partially correct the metabolic defect in phagocytes.

...

Results: In terms of the time to the first serious infection, there was a clear benefit from interferon as compared with placebo (P = 0.0006). ... **However, there were no significant changes in the measures of superoxide production by phagocytes."**

N Engl J Med 1991; 324: 509-16.

Validität von Surrogaten

STATISTICS IN MEDICINE
Statist. Med. 2006; **25**:183–203

Publ

n Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/sim.2319

Prentice

Statistical ϵ **Proportion of treatment effect explained** endpoints:

Christopher J. Weir^{1,2,*,\dagger} and Rosalind J. Walley³

¹*Division of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Gardiner Institute,
Western Infirmary, Glasgow, G11 6NT, U.K.*

²*Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, University Avenue, Glasgow, G12 8QQ, U.K.*

³*Nonclinical Statistics, Pfizer Global Kent,*

R^2_{indiv} , R^2_{trial}

"For R^2_{indiv} and R^2_{trial} , clear-cut examples are presented where respective values of **0.48 and 0.69** are considered in age-related macular degeneration to be **insufficient**, while **0.89 and 0.94** are identified as **demonstrating validity** in advanced ovarian cancer."

Weir CJ, Walley RJ. Stat Med 2006; 25: 183-203

"The highest values of R^2 s are seen in advanced ovarian cancer, where progression-free survival has good potential as a surrogate for survival. Note, however, that progression-free survival would not be practically attractive in this disease since disease progression may take several years to develop and is typically followed by death within a few months."

Molenberghs G et al. Contr Clin Trials 2002; 23: 607-25

"Statistical methods for validation usually require **meta-analyses** because **the sample sizes needed are much larger than those required for the typical phase 3 evaluation** of interventions. Proper validation of surrogates also requires an in-depth understanding of the causal pathways of the disease process as well as the intervention's intended and unintended mechanisms of action. Such insights are rarely achievable."

Fleming TR, DeMets DL. Ann Intern Med 1996; 125: 605-13

Zum Beispiel

- Einordnung der Größenordnung von Effekten
- Validierung von Surrogaten
- Nutzenbewertung bei seltenen Erkrankungen
- In/Direkte Vergleiche/Vergleichsstudien
- Geeignete (faire!) Komparatoren

Diskussion über Standards beenden
Herausforderungen angehen