

Stellungnahme der Ecker + Ecker GmbH zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 8.0 vom 25.02.25

Autoren:

Dr. Danyil Huraskin

Janik Beuermann

Dr. Jens Oldeland

Dr. Florentin Köhnemann

Einleitung

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.

Kompetenzbereich Nutzenbewertung

Bezug: Abschnitt 3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (Seite 66f)

Anmerkung:

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. Dies wurde bereits in den Stellungnahmeverfahren zu Allgemeine 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

Vorgeschlagene Änderung:

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,

- 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.

Bezug: Abschnitt 3.3.4 Konzept für anwendungsbegleitende Datenerhebungen gemäß § 35a Abs. 3b SGB V (AbD-Konzept) (Seite 74)Anmerkung:

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.

Vorgeschlagene Änderung:

Keine Änderung erforderlich

Kompetenzbereich Biostatistik**Bezug: Abschnitt 10.1.5 Interpretation von kombinierten Endpunkten (Seite 205 + 206)**Anmerkung:

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 hinaus ist aufgrund geringer Ereigniszahlen methodisch herausfordernd. Der durch eine umfangreiche statistische Auswertung resultierende Informationsgewinn steht regelhaft in keinem Verhältnis zu dem damit verbundenen Aufwand. Dies gilt insbesondere für Subgruppenanalysen von zusammengesetzten Endpunkten.

Vorgeschlagene Änderung:

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.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)Anmerkung:

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.

Vorgeschlagene Änderung:

Das IQWiG ergänzt, dass für alle übrigen Datenstrukturen ebenfalls die inverse Varianzmethode bei der metaanalytischen Zusammenfassung von 2 Studien verwendet werden soll.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)

Anmerkung:

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 von MD bei der Berechnung indirekter Vergleiche nach Bucher, die regelhaft auf MD und nicht SMD beruht.

Vorgeschlagene Änderung:

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.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)

Anmerkung:

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.

Vorgeschlagene Änderung:

Das IQWiG stellt explizit klar, ob und wie die A-Priori-Verteilungen von Turner und Rhodes zu verwenden sind.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)**Anmerkung:**

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.

Vorgeschlagene Änderung:

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.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)**Anmerkung:**

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 % Kreditabilitätsintervalle (Kri) 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 Kri-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.

Vorgeschlagene Änderung:

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.

Bezug: Abschnitt 10.3.7 Metaanalysen (Seite 223)**Anmerkung:**

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.

Vorgeschlagene Änderung:

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.

Bezug: Abschnitt 10.3.8 Indirekte Vergleiche (Seite 228)**Anmerkung:**

Es fehlen wichtige methodische Klarstellungen für die Berechnung von Netzwerk-Metaanalysen. Dies betrifft insbesondere die Auswahl der Methode zur Schätzung des 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.

Bezug: 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 valider Netzwerk-Metaanalysen in einem neuen Absatz/Abschnitt.

Literaturverzeichnis

- [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/irsm.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> |