

---



# Jahresbericht 2012

---





---



---

## Jahresbericht 2012

---



---



---



## Vorwort

Arbeitsreich, aber relativ ruhig – so lässt sich das Jahr 2012 charakterisieren. Erneut hat das Institut zahlreiche Arbeitsergebnisse veröffentlicht, damit aber weniger Auseinandersetzungen provoziert als bei früheren Gelegenheiten – sei es in der Fachöffentlichkeit oder in den Medien. Auch der aufgrund des Aus- und Umbaus des Instituts unvermeidliche Umzug in die neuen Räume im KölnTurm ging dank gründlicher Vorbereitung im Februar reibungslos vonstatten.

Das war eine wichtige Voraussetzung, um den gewachsenen Aufgaben gerecht werden zu können. Denn nachdem wir im Oktober 2011 unsere erste fröhe Nutzenbewertung gemäß AMNOG abgeschlossen hatten, kamen die Dossiers Schlag auf Schlag. Insgesamt 25 Dossierbewertungen hat das IQWiG 2012 veröffentlicht. Und sie zeigen: Das AMNOG ist ein Erfolg – anfänglichen Unkenrufen zum Trotz. Bei 12 der 25 Dossiers fand das IQWiG für mindestens eine Patientengruppe wenigstens einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dass einige Hersteller notwendige Daten erst im Stellungnahmeverfahren nachreichten, zählt hoffentlich zu den sprichwörtlichen Kinderkrankheiten, die sich rasch auswachsen.

Doch es gab auch eine Vielzahl von Ergebnissen jenseits des AMNOG: Erneut haben wir zahlreiche Berichtspläne, Vorberichte, Abschlussberichte und Rapid Reports sowie ein Arbeitspapier vorgelegt – insgesamt waren es 67 wissenschaftliche Publikationen.

Darunter war auch die erste Kosten-Nutzen-Bewertung zu Antidepressiva. Verglichen mit der Aufregung, wie sie die Entwicklung der Methoden verursachte, war das Echo auf den Bericht eher verhalten. Das mag auch daran liegen, dass die Ergebnisse aufgrund veränderter gesetzlicher Grundlagen nicht mehr unmittelbar entscheidungsrelevant sind. Zudem hat sich die internationale Diskussion inzwischen in Richtung des deutschen Modells bewegt.

Ausgelöst durch den Skandal um fehlerhafte Brustimplantate kam 2012 auch Bewegung in die Diskussion um Medizinprodukte. Unser Bericht zu den antikörperbeschichteten Stents belegt eindrücklich, dass auch der Nutzen solcher Verfahren überprüft werden sollte, bevor sie breit angewendet werden. Andernfalls setzt man die Patientensicherheit aufs Spiel. Der G-BA hat Kon-



sequenzen gezogen und diese Stents für bestimmte Patientinnen und Patienten aus der Erstattung ausgeschlossen. Dagegen geht es auf der politischen Ebene eher schleppend voran: Zwar wird bei der EU derzeit eine neue Medizinprodukte-Verordnung diskutiert, nach einer systematischen Nutzenbewertung für Hochrisikoprodukte sucht man dort aber vergebens.

Nicht zuletzt aufgrund solcher Entwicklungen gewinnt die Koordination der internationalen Kontakte und Kooperationen an Bedeutung. Das Institut hat sich 2012 beispielsweise stark in das europäische HTA-Netzwerk EUnetHTA eingebbracht und so auf europäischer Ebene mehr Präsenz gezeigt.

Nicht nur durch wissenschaftliche Publikationen, sondern auch durch Pressearbeit, Vorträge, Veranstaltungen und allgemein verständliche Darstellungen auf der Internetseite Gesundheitsinformation.de haben wir uns bemüht, Rechenschaft über unsere Arbeit abzulegen. Dazu gehört auch der Jahresbericht selbst, den es jetzt auch in gedruckter Form gibt.

Hervorzuheben bleibt das besondere Engagement der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter für das Institut und für die evidenzbasierte Medizin. Dafür und für die stete Bereitschaft, sich an veränderte gesetzliche Rahmenbedingungen anzupassen und in neue Aufgaben einzuarbeiten, bedanke ich mich ganz herzlich.

Jürgen Windeler

## DIE GRUNDSÄTZE DES IQWIG

### Unabhängig

- Wir sind in unserer wissenschaftlichen Arbeit unabhängig. Weder Industrie noch Krankenkassen oder Behörden können die Inhalte unserer Gutachten beeinflussen.
- Jeder, der an einem Gutachten des Instituts mitarbeitet, muss alle Beziehungen offenlegen, die Arbeit und Ergebnis beeinflussen könnten (Interessenkonflikte).

### Patientenorientiert

- Bei der Bewertung einer Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist der Nutzen für die Patientinnen und Patienten das zentrale Kriterium. Wird durch die Maßnahme das Leben verlängert oder werden Beschwerden verringert? Wird die Lebensqualität von Patienten verbessert? Um diese Fragen zu beantworten, fragen wir regelmäßig Betroffene nach ihrer Patientenperspektive.
- Mit seinen Gesundheitsinformationen informiert das Institut neutral über den Stand des medizinischen Wissens, um eine informierte Entscheidung über medizinische Maßnahmen für Patientinnen und Patienten zu ermöglichen.

### Evidenzbasiert

- Die evidenzbasierte Medizin (EbM) ist eine wichtige Grundlage für unsere Arbeit. Gemeint ist damit eine medizinische Versorgung, die sich nicht allein auf Meinungen und Übereinkünfte stützt, sondern auf Belege („Evidenz“). Unsere Gutachten basieren deshalb auf wissenschaftlichen Belegen aus der medizinischen Fachliteratur weltweit.
- Wir beziehen regelhaft medizinische Expertinnen und Experten in unsere Bewertungen mit ein. Damit stellen wir sicher, dass auch das Wissen aus dem Versorgungsalltag in unseren Gutachten berücksichtigt wird.
- Als wissenschaftliches Institut arbeiten wir eng mit anderen Forschungsinstitutionen und Netzwerken auf nationaler und internationaler Ebene zusammen.

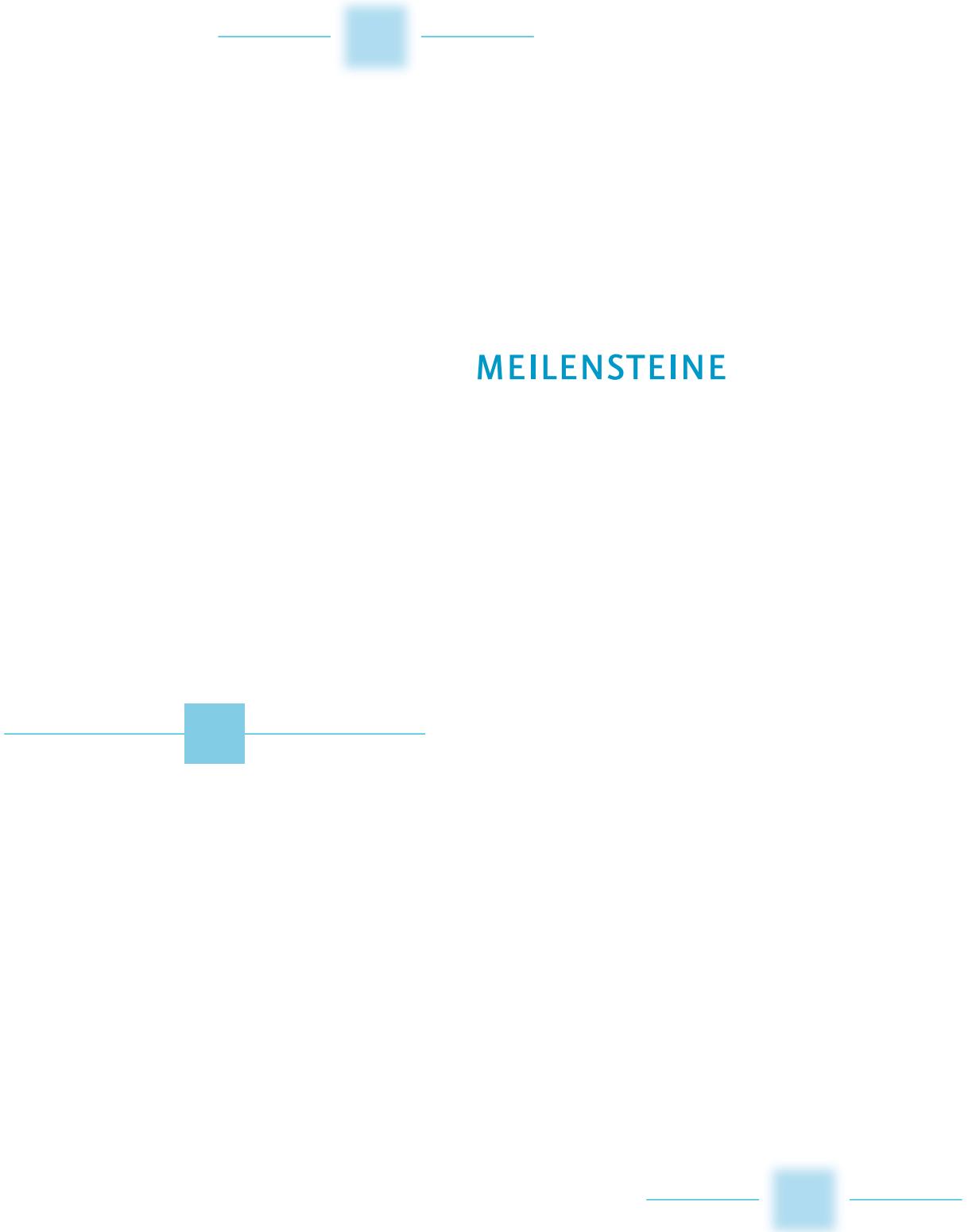
### Transparent

- Wir veröffentlichen nicht nur die abschließenden Bewertungsergebnisse, sondern auch Zwischenschritte eines Berichts: den Entwurf des Berichtsplans und die vorläufigen Ergebnisse (Vorbericht). Jeder Interessierte kann zu diesen Zwischenschritten Stellung nehmen.
- Über neue Bewertungen, Aktualisierungen und Beteiligungsmöglichkeiten (Stellungnahmen, Ausschreibungen) informieren wir über den IQWiG-Infodienst.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Meilesteine</b>	<b>7</b>
Zwei Jahre AMNOG: Das IQWiG zieht Bilanz	8
Onkologie und frühe Nutzenbewertung	13
Onkologie – alles ganz anders?	14
Erste Kosten-Nutzen-Bewertung	17
Medizinprodukte im Brennpunkt	20
Mindestmengen – ein geeignetes Instrument zur Steuerung?	24
Der kritische Blick: Weiterentwicklung der IQWiG-Methoden	26
Im Austausch mit Patientinnen und Patienten	29
Kann weniger mehr sein?	32
Internationale Zusammenarbeit und Vernetzung	34
Das IQWiG bezieht Position	36
Gesichertes Medizinwissen bekannter machen	39
<b>Das Institut</b>	<b>41</b>
Aufgaben	42
Institutsentwicklung 2012	43
Institutsstruktur	47
Organe der Stiftung und beratende Gremien des Instituts	55
<b>Anhang</b>	<b>57</b>
Arbeitsergebnisse, Publikationen, Ernennungen usw.	58
Abkürzungsverzeichnis	60
Register und Abbildungsverzeichnis	62
Impressum	64





## MEILENSTEINE

# Zwei Jahre AMNOG: Das IQWiG zieht Bilanz

Eine frühe Nutzenbewertung für neue Arzneimittel „ausgeschließlich vor dem Hintergrund des patientenrelevanten Nutzens“ habe einen „Strickfehler“, und der Gesetzgeber stelle „für den Zeitpunkt des Markteintritts unerfüllbare Anforderungen“: Bevor das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (kurz AMNOG) am 1. Januar 2011 in Kraft trat, malte der Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa) die Folgen in den schwärzesten Farben.

Es sollte dann noch bis Oktober 2011 dauern, bis das IQWiG seine erste Dossierbewertung gemäß § 35a des Fünften Buchs des Sozialgesetzbuchs (SGB V) veröffentlichen konnte, und so war 2012 das eigentliche Jahr der Bewährung. Waren die Befürchtungen berechtigt?

## Die frühe Nutzenbewertung funktioniert

Um die Antwort vorwegzunehmen: Die Sorgen waren weitgehend unbegründet. Bis Ende 2012 hat das IQWiG insgesamt 25 Herstellerdossiers auf einen Zusatznutzen geprüft. Bewertet wurden neue Arzneimittel gegen Krebs, Diabetes, Epilepsie, Lupus, Multiple Sklerose und weitere schwere Erkrankungen.

Bei 12 Dossiers fand das Institut für wenigstens eine Patientengruppe mindestens einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sogar bei 16 Dossiers positiv entschieden: in drei Fällen aufgrund einer anderen Einschätzung der Evidenz und in einem Fall wegen neuer Daten, die erst während des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurden. Neben Anhaltspunkten fand das IQWiG in acht Dossiers für mindestens eine Patientengruppe Hinweise und in dreien sogar Belege für einen Zusatznutzen.

In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sind in § 5 Absatz 7 sechs Kategorien für das Ausmaß des Zusatznutzens definiert: erheblicher, beträchtlicher, geringer und nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, kein Zusatznutzen sowie ein geringerer Nutzen als bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die höchste Kategorie konnte das IQWiG bei keinem der Dossiers des Jahres 2012 feststellen, doch immerhin sieben Mal gab es für mindestens eine Indikation oder Patientengruppe einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Enttäuschte Hersteller machten ihrem Ärger zuweilen mit unsachlicher Kritik Luft: Das IQWiG verstöße gegen gelendes Recht, es nutze eine unwissenschaftliche Methodik und ignoriere die Bedürfnisse von Patientinnen und Patienten. Auch eine angeblich falsche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der anerkannten Standardtherapie, mit der sich das neue Arzneimittel messen muss, wurde dem Institut angelastet – obwohl der G-BA die Vergleichstherapie festlegt. Im Großen und Ganzen wird das Verfahren aber akzeptiert.

## Surrogatendpunkte

So bezeichnet man Endpunkte, die keine unmittelbare Bedeutung für die Patienten haben, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind. Oft handelt es sich um Messwerte, die sich schnell und einfach bestimmen lassen. Sie werden zum Beispiel in Studien mit kurzer Laufzeit verwendet, in denen der patientenrelevante Endpunkt Überleben nicht erhoben werden kann.

Das IQWiG erkennt ein Surrogat an, wenn ein kausaler Zusammenhang mit dem patientenrelevanten Endpunkt belegt ist. Ein Beispiel ist die Senkung der Virenlast unter die Nachweisschwelle. Dagegen führt die zeitweilige Zurückdrängung von Krebs erfahrungsgemäß nicht zwangsläufig zu einer Lebensverlängerung.

## Ausnahmeregelung für Orphan Drugs

Im März 2012 modifizierte der G-BA seinen Beschluss vom August 2011, mit dem es dem IQWiG den Auftrag zur Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels für eine seltene Erkrankung (Orphan Drug) erteilt hatte: Bei diesen Arzneimitteln gilt die Zulassung zugleich als Beleg für den Zusatznutzen. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens stuft der G-BA nun anhand der Zulassungsstudien selbst ein. Seither beschränkt sich der Auftrag des IQWiG bei Orphan Drugs auf eine Bewertung der Angaben, die die Unternehmer zur Anzahl der betroffenen Patienten und zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) machen.

Durch die gesetzliche Sonderregelung werden Orphan Drugs nicht so gründlich auf den Nutzen oder Schaden hin ausgewertet wie andere Arzneimitteln. Nach den ersten beiden Orphan-Drug-Dossierbewertungen kamen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG Mitte 2012 zu dem Schluss, dass die eingereichten Daten durchaus für eine Beurteilung der Existenz eines Zusatznutzens ausgereicht hätten. In beiden Fällen ließ sich aus diesen Daten kein solcher Zusatznutzen ableiten – eine Information, die den Betroffenen auch bei seltenen Erkrankungen nicht vorenthalten werden sollte.

#### **„Eintrittskarte in die Preisverhandlungen“**

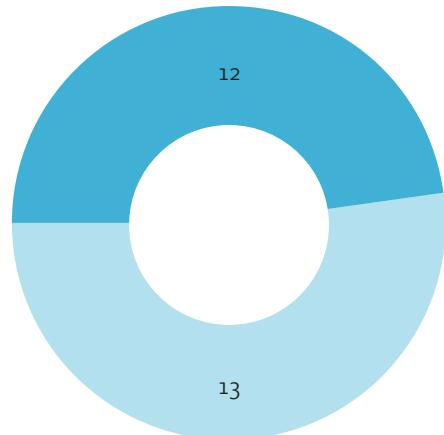
Ebenfalls im März 2012 fand in Berlin ein Expertengespräch statt: Auf Anregung des Bundesgesundheitsministeriums (BMG) tauschten sich Vertreter der Pharmaverbände, des IQWiG und des G-BA über erste Erfahrungen und Probleme bei der frühen Nutzenbewertung aus. Auf der Tagesordnung standen unter anderem die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Subgruppenbildung. Einigkeit wurde nicht erzielt, aber zumindest konnten das IQWiG und der G-BA den Verbänden die gesetzlichen und wissenschaftlichen Hintergründe ihres Vorgehens erläutern und auch die Vertreter der Politik überzeugen.

Eine weitere Gelegenheit zum Austausch bot die Veranstaltung „IQWiG im Dialog“ am 22. Juni 2012 (siehe S. 53). Der Statistiker Carsten Schwenke, der pharmazeutische Unternehmen bei der Erstellung von Dossiers berät, würdigte die Einführung der neuen Aussagesicherheitskategorie „Anhaltspunkt“ (siehe S. 26). Ohne sie könnten viele neue Arzneimittel ihren Zusatznutzen wohl nicht unter Beweis stellen, weil die mit ihnen durchgeführten Studien mit Unsicherheiten behaftet seien. Ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen – von manchen Herstellern offenbar als Makel empfunden – sei insofern die „Eintrittskarte in die Preisverhandlungen“ mit dem GKV-Spitzenverband.

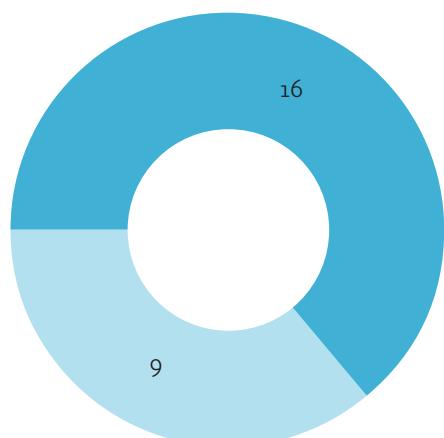
#### **Endpunkte: wenig zu Mortalität und Lebensqualität**

Ende Juni 2012 hatte das IQWiG 21 Dossierbewertungen abgeschlossen: ein guter Zeitpunkt für erste Auswertungen. Von 183 Endpunkten sahen die pharmazeutischen Unternehmen 94 % als patientenrelevant und 3 % als Surrogatendpunkte an (siehe Infokasten, S. 8); die verbleibenden 3 % fielen in beide Kategorien. Das Institut stufte dagegen nur 80 % dieser Endpunkte als

IQWiG



G-BA



- Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen

Ende 2012 hatte das IQWiG 25 frühe Nutzenbewertungen abgeschlossen (ohne Orphan Drugs). Mindestens einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für wenigstens eine Patientengruppe fand das Institut in 12, der G-BA in 16 Dossiers.

patientenrelevant ein und 15 % als Surrogatparameter (Kvitkina T et al. Endpunkte in der früheren Nutzenbewertung von Arzneimitteln: eine Bestandsaufnahme [Poster]. In: Populationen und Patienten; 7. Jahrestagung der DGEpi; 26.-29.09.2012. URL: [http://www.dgepi2012.de/jahrestagung/wp-content/uploads/2012/09/DGepi\\_Abstractband\\_A4\\_K3.pdf](http://www.dgepi2012.de/jahrestagung/wp-content/uploads/2012/09/DGepi_Abstractband_A4_K3.pdf)).

Wie vom Gesetzgeber festgelegt, orientiert sich die frühe Nutzenbewertung an patientenrelevanten Endpunkten, also an der Sterblichkeit (Mortalität), den Symptomen und Beschwerden (Morbidität), den Nebenwirkungen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Alle untersuchten Dossiers enthielten patientenrelevante Endpunkte, vor allem Angaben zu Morbidität und Nebenwirkungen. Aussagen über die Mortalität und die Lebensqualität waren dagegen selten.

Die wenigsten in den Dossiers angeführten Surrogatendpunkte waren sachlich wirklich gerechtfertigt. Das IQWiG akzeptierte nur zwei als ausreichend valide: das dauerhafte virologische Ansprechen bei Hepatitis C und das virologische Ansprechen bei HIV.

### Erheblicher Informationsgewinn

Die ersten 13 Dossiers, die genug Daten für eine Nutzenbewertung enthielten, wurden im IQWiG auch daraufhin untersucht, ob sie Informationen über einzelne Patientengruppen lieferten, die sonst nirgends zu finden waren. Bei 22 der 32 in diesen Dossiers betrachteten Patientengruppen war eine Nutzenbewertung möglich, und bei allen 22 bewirkte das AMNOG einen Informationsgewinn: Fünf der Bewertungen waren überhaupt nur mithilfe der Dossiers möglich, bei den übrigen 17 verringerten sie die Aussageunsicherheit.

Eine andere Gruppe von IQWiG-Mitarbeitern verglich die tabellarischen Studiendarstellungen aus den ersten bewerteten Dossiers mit den Publikationen in Fachzeitschriften, die aus diesen Studien hervorgegangen waren, und kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die Dossiers enthalten wertvolle Zusatzinformationen (siehe Kasten „Mitarbeiterpublikation“, S. 12). Die Transparenz des Bewertungsverfahrens zahlt sich also aus.

### Herstellerbedenken widerlegt

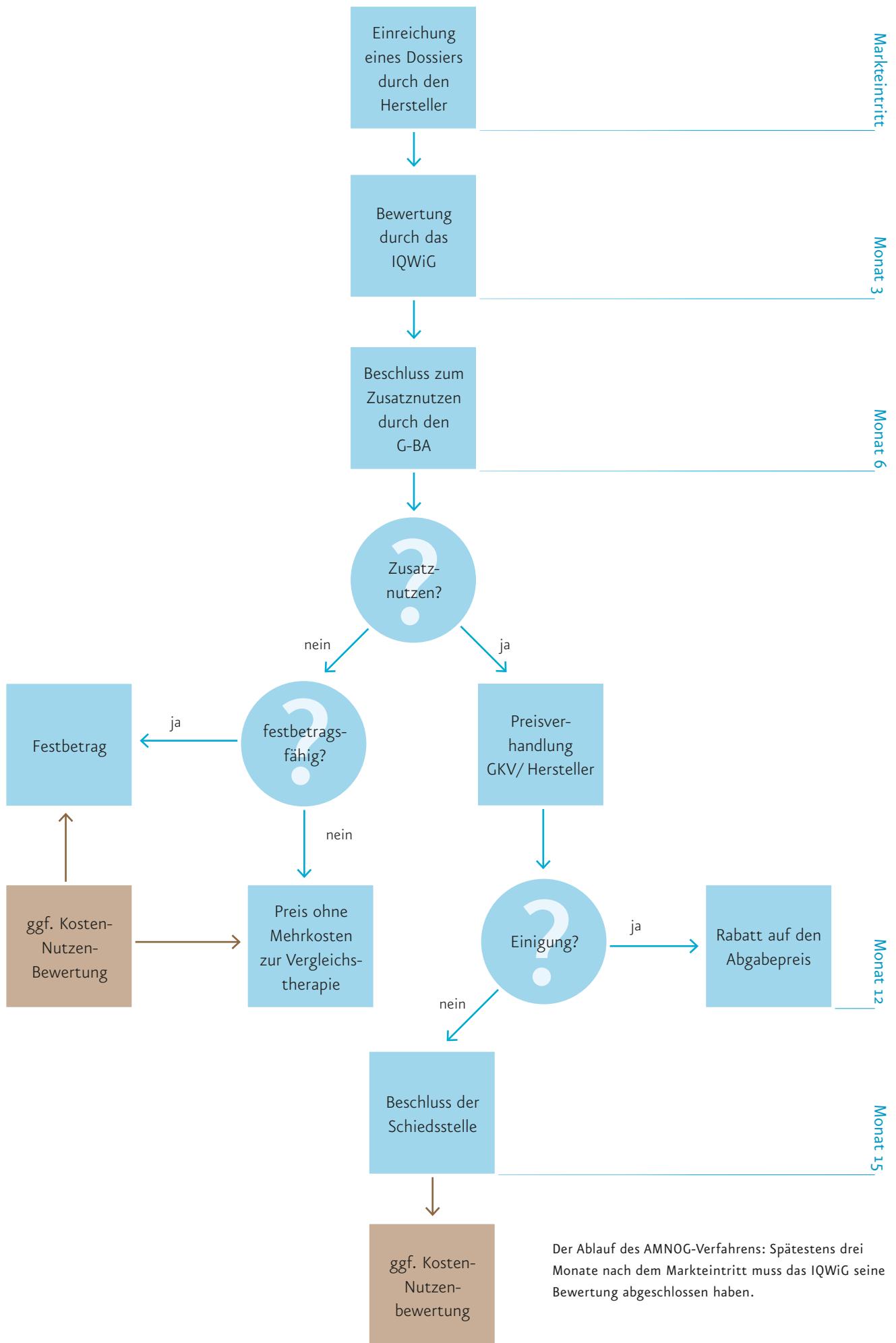
Im Oktober 2012, ein Jahr nach Veröffentlichung der ersten frühen Nutzenbewertung, veröffentlichten IQWiG-Mitarbeiter zudem eine deutschsprachige Analyse der bis Ende Juni 2012 vollendeten Dossierbewertungen, in der sie die eingangs zitierten Bedenken der Hersteller widerlegen konnten (Nink K et al. Ein Jahr frühe Nutzenbewertung: Das IQWiG zieht Bilanz. GGW 2012; 12/4: 18-24). Obwohl die Unternehmen die hohen Ansprüche an die Dossiers moniert hatten, enthielten 13 der ersten 21 Dossiers hochwertige Endpunktdata, die für mindestens eine Patientengruppe eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichten.

Fünf dieser 13 Dossiers betrafen Onkologika, bei denen die Hersteller 2010 eine Beschränkung auf patientenrelevante Endpunkte kritisiert hatten. Eine Bewertung mit Blick auf den Gesundheitszustand und das Befinden der Betroffenen ist jedoch Wesenskern der evidenzbasierten Medizin und auch in § 35 SGB V festgeschrieben. Zumindest das Gesamtüberleben wird in den Onkologika-Dossiers der Hersteller dann auch regelmäßig angesprochen.

Aus 8 der 21 ersten Dossiers ließ sich wegen Datenmängeln kein Zusatznutzen ableiten: Teils hätten die Hersteller die Mängel durch Beachtung der G-BA-Vorgaben und Nennung aller relevanter Studien vermeiden können, teils wurden inadäquate indirekte Vergleiche herangezogen, teils dürfte es sich um echte Evidenzlücken handeln. Die frühe Nutzenbewertung funktioniert also: Sie liefert nicht nur eine transparente Basis für Preisverhandlungen, sondern macht auch Wissenslücken sichtbar.

### Linagliptin: erneut kein Zusatznutzen belegt

Im Rahmen der 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) wurde 2012 eine Übergangsregelung in § 35 Abs. 5b SGBV verankert: Bis Ende des Jahres konnten Firmen jederzeit eine Neubewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen aufgrund unvollständiger Nachweise als nicht belegt galt. Im August stand daher eine zweite Nutzenbewertung für das Antidiabetikum Linagliptin an. Dem Gutachten des IQWiG folgend, hatte der G-BA im März 2012 keinen Zusatznutzen feststellen können, weil das Pharmaunternehmen im ersten Dossier nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt hatte.



Aber auch beim neuen Dossier kam das IQWiG zu keinem positiven Ergebnis, denn in der einzigen potenziell relevanten Studie wurden nicht nur zwei Medikamente, sondern zugleich zwei Therapiestrategien verglichen: Während das Vergleichsmedikament in der ersten Studienphase so lange aufdosiert werden sollte, bis für den Blutzucker ein normnäher Wert erreicht wurde, war in der Linagliptin-Gruppe kein konkreter Zielwert vorgegeben. Somit blieb unklar, ob Unterschiede in den Behandlungsergebnissen auf die Wirkstoffe oder auf die einseitige Zielwertvorgabe zurückzuführen sind. Ein Zusatznutzen ließ sich aus diesen Daten jedenfalls nicht ableiten: eine Einschätzung, der sich der G-BA im Februar 2013 anschließen sollte.

Deutschen Patientinnen und Patienten stand das neue Medikament ohnehin zu keinem Zeitpunkt zur Verfügung: Bereits 2011 hatten Boehringer Ingelheim und Lilly angekündigt, es hierzulande nicht auf den Markt zu bringen. Wenn Linagliptin nicht mit anderen Gliptilinen, sondern, wie vom G-BA vorgegeben, mit Sulfonylharnstoffen verglichen werde, sei nämlich kein „dem Innovationscharakter des Medikaments angemessener“ Erstattungsbetrag zu erwarten. Zeitgleich nahm Novartis seinen ebenfalls im AMNOG-Verfahren befindlichen Wirkstoff Rasilamlo mit der gleichen Begründung vom Markt.

Nach dem Beschluss des G-BA, Linagliptin keinen Zusatznutzen zuzuerkennen, begrüßte Boehringer Ingelheim seinen Rückzug: Es sei „bedauerlich“, ein hier „entwickeltes und hergestelltes Medikament nun auf dem heimischen Markt nicht anbieten (zu) können“. Für die Patienten und damit auch für die Bewertungen ist aber nicht entscheidend, wo ein Medikament hergestellt wird, sondern ob der Hersteller belegen kann, dass es einen Zusatznutzen hat – und das konnte hier nicht belegt werden.

### Mitarbeiterpublikation

Werner S, Wolfram N et al. **Do drug dossiers of pharmaceutical companies provide additional information on study methods compared to journal publications?** In: EQUATOR Scientific Symposium 2012: ACT now: Accuracy, Completeness, and Transparency in health research reporting; 11.-12.10.2012; Freiburg, Deutschland. URL: <http://www.equator-network.org/courses-events/equator-events/scientific-symposium-and-4th-annual-lecture-2012/>

Die Autoren haben den Informationsgehalt von 26 tabellarischen Studiendarstellungen gemäß CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) aus 10 Dossiers zur frühen Nutzenbewertung analysiert. Für die Hälfte aller untersuchten Elemente fanden sich in mindestens der Hälfte der Studientabellen Informationen, die in den zugehörigen Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften fehlten.

**Fazit:** Die Einhaltung von CONSORT, dem internationalen Standard zur Berichterstattung über Studien, sowie die Pflicht zur Vorlage weiterer Unterlagen wie Studienprotokollen verbessern die Qualität solcher Publikationen.

# Onkologie und frühe Nutzenbewertung

In Jahr 2012 wurden im IQWiG fünf onkologische Dossiers bewertet. Alle fünf Arzneimittel sind zur Behandlung bei weit fortgeschrittenem Krebs zugelassen: Cabazitaxel für Männer mit metastasierendem Prostatakrebs, Eribulin für Frauen mit lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Brustkrebs, Ipilimumab sowie Vemurafenib bei fortgeschrittenem Melanom und Vandetanib beim sogenannten aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom.

Wie immer hat sich das IQWiG ausschließlich für patientenrelevante Endpunkte interessiert. Die meisten Dossiers enthielten verwertbare Angaben zu den Auswirkungen auf das Gesamtüberleben; lediglich bei Vandetanib konnte das IQWiG den Nutzen oder Schaden wegen fehlender Daten nicht abschätzen.

## Kaum Daten zu Beschwerden und Lebensqualität

Cabazitaxel kann die Überlebenschancen von Männern verbessern, die auf ein anderes Zytostatikum nicht mehr ansprechen. Eribulin könnte das Leben von Frauen, für die Taxane oder Anthrazykline nicht mehr infrage kommen, eventuell um einige Wochen oder Monate verlängern. Unter Ipilimumab und Vemurafenib überlebt die Hälfte der Patienten mehrere Monate länger als unter den Vergleichstherapien.

Bedauerlicherweise machten nur zwei der vier Dossiers, die genug Daten für eine Einschätzung des Nutzens oder Schadens enthielten, Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Aus diesen war zudem kein Zusatznutzen gegenüber den Vergleichstherapien abzuleiten. Schmerzen, die im IQWiG zum Endpunkt Morbidität zählen, wurden nur in einem Dossier angesprochen, und auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Angesichts der mageren Datenlage zu diesen wichtigen Endpunkten läuft die gelegentlich von Onkologen vorgetragene Kritik, das IQWiG sei auf die Mortalität fixiert, ins Leere.

## Gravierende Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse wie heftige Durchfälle oder Anämien und sogenannte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die z. B. Krankenhausaufenthalte notwendig machen, waren unter Cabazitaxel und Vemurafenib häufiger als in der Vergleichspopulation. Ipilimumab und die entsprechende

Vergleichstherapie waren etwa gleich häufig mit schweren unerwünschten Ereignissen verbunden, aber immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und daraus resultierende Behandlungsabbrüche waren unter Ipilimumab häufiger.

Solche Nachteile müssen gewissenhaft gegen die Vorteile der neuen Therapien abgewogen werden. Bleibt aufgrund fehlender Daten unklar, ob der Schaden den Nutzen womöglich übersteigt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Das war bei Eribulin der Fall. Die erheblichen Schadenspotenziale der beiden Mittel, die bei fortgeschrittenem Melanom eingesetzt werden sollen, führten dagegen „nur“ zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt die zweckmäßige Vergleichstherapie fest, und zwar gemäß seiner Verfahrensordnung nach Maßstäben, die auch die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin umfassen. Sie muss als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet anerkannt sein, vorzugsweise soll eine Therapie gewählt werden, für die Endpunktstudien vorliegen, und der G-BA sollte ihren patientenrelevanten Nutzen möglichst bereits festgestellt haben. Handelt es sich um ein Arzneimittel, so muss es eine Zulassung für das jeweilige Anwendungsgebiet haben. Gibt es mehrere gleichwertige Alternativen, ist die kostengünstigste auszuwählen.

Wegen erheblicher Risiken wie schweren Herzrhythmusstörungen hatte die europäische Zulassungsbehörde EMA das Anwendungsgebiet von Vandetanib eng beschränkt. Der Hersteller legte jedoch keine Auswertung seiner Studie vor, die nur Patienten umfasste, für die Vandetanib zugelassen war – also solche, bei denen die Krebserkrankung aggressiv und symptomatisch war. Eine frühe Nutzenbewertung kann aber nur für Patientinnen und Patienten vorgenommen werden, für die das Medikament zugelassen ist. Daher konnte das IQWiG Vandetanib keinen Zusatznutzen attestieren.

# Onkologie – alles ganz anders?

Nach einer Diagnose einer schweren Erkrankung ändert sich das Leben oft radikal. Doch bei der Diagnose „Krebs“ ist die Betroffenheit besonders groß. Vielfältige Gründe tragen dazu bei, dass an die Bewertung onkologischer Therapien andere Maßstäbe angelegt werden. Diese selten hinterfragte Sonderstellung hat ganz praktische Auswirkungen für die Betroffenen, beispielsweise in Form eines besseren Zugangs zur palliativen Versorgung.

## Was ist anders?

Oft wird angeführt, es sei in onkologischen Studien besonders schwierig, sinnvolle und realistische Therapieziele festzulegen und hierzu valide Endpunkte zu definieren. Viele Studien für onkologische Arzneimittel sagen über patientenrelevante Endpunkte wie die Lebensqualität wenig oder gar nichts aus (vgl. S. 13). Ist eine Sonderstellung der Bewertung onkologischer Therapieformen gerechtfertigt – und wenn ja, in welcher Form?

Diese Frage stand im Mittelpunkt des ersten Tages beim IQWiG-Herbst-Symposium 2012. Die Referentinnen und Referenten kamen aus unterschiedlichen Perspektiven zu ähnlichen Einschätzungen: Obwohl auch andere schwere Erkrankungen schlechte Prognosen haben und umgekehrt einige Krebsarten ausgesprochen gute Prognosen haben können, ist die Diagnose „Krebs“ mit größeren Ängsten besetzt.

Das war nicht immer so: Bis zum 19. Jahrhundert waren Infektionskrankheiten die größten Schrecken der Menschheit, und weltweit betrachtet sind sie es heute noch. Mit der Industrialisierung gingen in der westlichen Welt die Infektionskrankheiten zurück, während chronisch-degenerative und altersbedingte Erkrankungen wie Krebs bis heute zunehmen.

Der Medizinhistoriker Wolfgang Eckart beschrieb diese Entwicklung, die nicht nur mit den Lebensumständen und der steigenden Lebenserwartung zu tun hat. Auch kulturelle Aspekte wie das wachsende Umweltbewusstsein und technische Faktoren wie die Entwicklung der Nukleartechnik – ob als Krebsursache oder als Therapieansatz – haben zur besonderen Aufmerksamkeit für Krebserkrankungen beigetragen.

## Anders untersucht

Wie sich diese besondere Aufmerksamkeit in der Arzneimitteltherapie bei Krebserkrankungen im Vergleich zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen niederschlägt, machte der Tumorforscher Martin Schuler deutlich: In klinischen Studien ist die Nachbeobachtungszeit bei Krebserkrankungen im Allgemeinen deutlich länger. Und auch wenn die klinischen Behandlungsziele eigentlich die Kontrolle und Verbesserung von Beschwerden sind, ist der primäre Endpunkt in onkologischen Studien bisweilen das Gesamtüberleben.

In Zulassungsverfahren werden onkologische Arzneimittel zwar nach denselben Grundsätzen wie andere Arzneimittel bewertet, berichtete Harald Enzmann vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Allerdings fällt auf, dass in Studien zu onkologischen Wirkstoffen sehr einheitliche Endpunkte (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) untersucht werden – obwohl sich die Krebsformen immer besser unterscheiden lassen, die Patientengruppen für die einzelnen Krankheitsbilder entsprechend immer kleiner werden und vielfältige Behandlungen zum Einsatz kommen. Die Abgrenzung immer kleinerer Patientengruppen führt überdies zu einer stärkeren „Orphanisierung“ von onkologischen Wirkstoffen: Immer mehr Wirkstoffe unterliegen den besonderen Zulassungs- und Bewertungsregeln für seltene Krankheiten (Orphan Diseases).

Die Besonderheiten und Schwächen vieler Studien zu onkologischen Arzneimitteln und die damit verbundenen Unsicherheiten waren in Österreich Anlass für die Einrichtung eines Frühbewertungsprogramms. Claudia Wild vom Ludwig-Boltzmann-Institut in Wien schlug ein adaptives Verfahren vor, das eine stufenweise Bewertung von Onkologika ermöglicht, um frühzeitig mehr Entscheidungssicherheit zu erreichen.

## Besser versorgt trotz schlechter Datenlage?

Die Palliativmedizinerin Claudia Bausewein beschrieb eindrücklich, wie stark sich die Wahrnehmung von und der Umgang mit Krebs von den Reaktionen auf andere Krankheiten unterscheiden. Viele Menschen mit anderen Krankheiten realisieren die Reichweite einer bedrohlichen Diagnose gar nicht. Der Leidensdruck bei an Krebs Erkrankten ist meistens höher, vor allem, wenn Krankheits- und Therapiefolgen äußerlich sichtbar sind. In ihren Wünschen für die Betreuung am Lebensende unter-

scheiden sich Patienten mit Tumorerkrankungen und solche mit anderen Erkrankungen aber kaum. Tumorpatienten haben allerdings einen deutlich leichteren Zugang zu palliativmedizinischer Betreuung.

Weil das Thema Krebs so stark mit Angst besetzt ist, fällt die gesamte Versorgung, angefangen mit der Früherkennung, besonders intensiv aus. Trotz – oder gerade wegen – der Sonderstellung von Krebserkrankungen sind Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen oft unklar, und die Datenlage ist schlecht. Beispiele dafür liefern die Berichte zur risikoadaptierten Darmkrebsfrüherkennung bei Menschen mit familiärem Risiko, zum HPV-Test im Primärscreening, zur Positronenemissionstomografie (PET) bei vielen Krebserkrankungen und zum Multiplen Myelom, die das IQWiG 2012 veröffentlicht hat.

### Früherkennung kann nutzen und schaden

Ob Menschen, die jünger als 55 Jahre sind und in deren Familien bereits ein Mitglied an Darmkrebs erkrankt ist, von einer Früherkennungsuntersuchung profitieren können, ist Gegenstand eines Vorberichts zur Darmkrebs-Früherkennung. Demnach bleiben Nutzen und Schaden eines solchen Screenings unklar, weil entsprechende Studien fehlen. Das Fehlen solcher Studien ist besonders kritisch, weil andererseits Menschen, bei denen Verwandte bereits an Krebs erkrankt sind, ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen.

Ob es gerechtfertigt ist, eine sogenannte risikoadaptierte Screening-Strategie einzuführen, muss sorgsam abgewogen werden. Denn solche Tests haben nicht nur das Potenzial für einen Nutzen, sondern können auch schaden, wenn z. B. Personen fälschlicherweise der Risikogruppe zugeordnet werden.

### Lückenhafte Daten zum Primärscreening

Der Bericht zum HPV-Test im Primärscreening ergab immerhin Hinweise und einen Anhaltspunkt dafür, dass mit Hilfe eines Tests auf Humane Papillomaviren (HPV) Vorstufen des Gebärmutterhalskrebses früher erkannt und behandelt werden können und Tumoren in der Folge seltener auftreten. Dabei kann der HPV-Test allein oder zusätzlich zu einem sogenannten Pap-Test (Zellabstrich) eingesetzt werden. Allerdings besteht bei beiden Verfahren auch die Gefahr eines Schadens in Form unnötiger Folgebehandlungen, also Übertherapie.

Aussagen zum Gesamtüberleben, zur Sterblichkeit oder zur Lebensqualität und auch zum möglichen Schaden, etwa durch unnötige diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, sind nicht möglich, da die vorliegenden Studien dazu keine verwertbaren Daten liefern. Weil die komplexen Screening-Strategien in den Studien sehr unterschiedlich waren, konnten sie nicht verglichen werden. Daher ist auch keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie möglich.

### Patientennutzen ist entscheidend

Der G-BA hatte das IQWiG 2006 beauftragt, den Stellenwert der Positronenemissionstomografie (PET) bei verschiedenen Krankheiten zu bewerten – darunter auch Krebserkrankungen. Die Hoffnung ist, mithilfe einer PET oder einer Kombination aus PET und Computertomografie (PET/CT) Tumoren besser diagnostizieren und ihre Ausbreitung besser erfassen zu können, um sie dann gezielter zu behandeln. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IQWiG haben deshalb weltweit nach Studien gesucht, in denen die Auswirkungen einer Bildgebung mittels PET oder PET/CT auf patientenrelevante Zielkriterien untersucht wurden: bessere Überlebenschancen, verbesserte Lebensqualität und die Vermeidung unnötiger Operationen oder weiterer diagnostischer Eingriffe.

Allerdings blieb die Suche nach solchen Studien bei den 2012 vom IQWiG abgeschlossenen Aufträgen erfolglos: Sowohl bei Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom) als auch bei erneut auftretendem Darmkrebs (rezidivierendes Kolonkarzinom) ist der Nutzen von PET oder PET/CT mangels aussagekräftiger Studienergebnisse nicht belegt. Deshalb bleibt die Frage nach dem patientenrelevanten Nutzen der PET oder PET/CT bei diesen Krebserkrankungen unbeantwortet – wie bereits in den früheren Berichten zu PET und PET/CT bei Lymphdrüsenträgern (2009), bei bösartigen Hirntumoren (2010), bei Kopf-Hals-Tumoren und beim malignen Melanom (2011).

Zwar zeigen PET oder PET/CT zum Teil eine höhere Testgüte, d. h. man kann Rückfälle (Rezidive) beim rezidivierenden Darmkrebs und beim Eierstockkrebs in bestimmten Fällen zuverlässiger erkennen. Wie sich dies auf die patientenrelevanten Endpunkte wie etwa die Lebensqualität auswirkt oder ob ein mittels PET oder PET/CT entdecktes Rezidiv tatsächlich besser behandelt werden kann, bleibt jedoch unklar. Ärztinnen und

Ärzte sollten die Betroffenen deshalb unbedingt nicht nur über den möglichen Nutzen (durch frühere Diagnose), sondern auch über den möglichen Schaden (durch Übertherapie) ausführlich informieren.

### Wissenslücken bei Multiplem Myelom

Weil belastbare Daten fehlen, ist auch der Nutzen bestimmter Formen der Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom derzeit nicht sicher einzuschätzen. Zum einen sind viele der verfügbaren Studien anfällig für Verzerrungen. Zum anderen wurden die Ergebnisse einiger wichtiger großer Studien nicht vollständig veröffentlicht.

Die 17 recherchierten Studien griffen nicht alle offenen Fragen auf. So fehlten insbesondere Studien zur allogenen Stammzelltransplantation, bei der die Spenderzellen von einer nicht verwandten Person stammen. Keine der Studien untersuchte den Einfluss der Transplantation auf die Lebensqualität.

Angesichts dieser Unsicherheiten sollten bestimmte Formen dieser Behandlung nur im Rahmen von sorgfältig geplanten Studien eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten müssen zudem umfassend über den möglichen Nutzen und Schaden der verschiedenen Therapieansätze informiert werden.

### Mangelhafte Datentransparenz

Manche Therapievergleiche konnte das IQWiG nicht abschließend bewerten, weil die Ergebnisse einiger Studien nicht veröffentlicht waren. Beispielsweise fehlten Daten zum Vergleich von mehrfach autologer Transplantation (von patienteneigenen Stammzellen) mit einer einfachen autologen Transplantation. Dass auch auf Nachfrage hin die unveröffentlichten Daten der öffentlich finanzierten Studien nicht zur Verfügung gestellt wurden, ist besonders unverständlich angesichts der Schwere der Erkrankung und des zum Teil hohen Risikos der Therapien selbst (siehe S. 37).

### Mitarbeiterpublikation

Schröer-Günther MA, Wolff RF et al. **F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review.** Systematic Reviews 2012, 1(62)

Die Publikation fragt danach, ob sich der Einsatz von PET oder PET/CT bei der Tumorstadienbestimmung bei malignem Melanom (schwarzer Hauskrebs) positiv auf das Befinden, den Gesundheitszustand und die Überlebensdauer der Patienten auswirkt und ob er die Genauigkeit der Diagnosen und Prognosen verbessert. Obwohl die Technik schon etliche Jahre im Einsatz ist, waren keine randomisierten kontrollierten Studien zu den patientenbezogenen Endpunkten ausfindig zu machen.

Zur Diagnosegenauigkeit lagen 17 Studien unterschiedlicher Qualität vor: Die Verlässlichkeit von PET- und PET/CT-gestützten Diagnosen variiert demnach stark. Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung scheint die diagnostische Genauigkeit höher zu sein als in früheren Stadien. Aus diesen Studien lässt sich aber nicht ohne Weiteres schließen, dass die PET oder PET/CT anderen bildgebenden Verfahren in der Diagnostik maligner Melanome überlegen sind.

**Fazit:** Es fehlen randomisierte kontrollierte Studien, die einen patientenrelevanten Nutzen des PET- bzw. PET/CT-Verfahrens beim malignen Melanom belegen. Daher scheint der heute breite klinische Einsatz dieser Technik verfrüht, denn sie ist mit Risiken für die Patientinnen und Patienten verbunden, z. B. mit einer Strahlenbelastung, wenn sie zusätzlich zur Standarddiagnostik angewendet wird.

## Erste Kosten-Nutzen-Bewertung: Aussagen zu angemessenen Preisen sind möglich

Kosten-Nutzen-Bewertungen (KNB) haben im deutschen Gesundheitswesen bislang keine Rolle gespielt. Erst 2007 schuf der Gesetzgeber im SGB V die rechtlichen Voraussetzungen dafür, bei Arzneimitteln den Nutzen für die Patienten in ein direktes Verhältnis zu den Kosten zu setzen. Nachdem das IQWiG eine für das deutsche Gesundheitssystem geeignete Methode („Effizienzgrenze“) erarbeitet hatte, erteilte der G-BA 2009 den ersten Auftrag: Vier Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen sollten auf den Prüfstand.

Im November 2012 hat das Institut seinen Vorbericht mit den vorläufigen Ergebnissen vorgelegt. Die Frist für Stellungnahmen hat das Institut auf Wunsch von Herstellern von vier auf acht Wochen – und damit über die Jahrestgrenze 2012 hinaus – verlängert. Zur Diskussion steht neben dem rund 500 Seiten starken Bericht auch das für diesen Auftrag vom IQWiG entwickelte Modell, mit dem Nutzen und Kosten kalkuliert werden. Dass auch dieses Modell einschließlich aller Daten unmittelbar einsehbar ist und somit die Ergebnisse „auf Knopfdruck“ replizierbar sind, dürfte international ein Novum sein.

### Machbarkeit ist bewiesen

Der Vorbericht hat vor allem drei Ergebnisse. Erstens: Das Verhältnis zwischen dem Nutzen der vier Antidepressiva für die Patienten und dem Betrag, den die Kassen dafür erstatten, weist deutliche Unterschiede auf. Zweitens: Bei allen vier Wirkstoffen liegt der aktuelle Erstattungsbetrag über dem „angemessenen“ Preis. Und drittens: Die speziell auf das deutsche System zugeschnittene Methode der Effizienzgrenze funktioniert, KNB sind so machbar.

Letzteres hatten viele Kritiker im Vorfeld bezweifelt. Ohnehin hatte es 2008 und 2009, als das IQWiG die Effizienzgrenze zusammen mit einem internationalen Expertengremium weiterentwickelte, zum Teil heftige öffentliche Debatten insbesondere mit deutschen Gesundheitsökonomien gegeben. Angesichts der damaligen Aufregung erstaunt, dass die Resonanz auf den Vorbericht 2012 eher verhalten war.

### Koordinatensystem bildet Effizienzgrenze ab

Bei der Methode der Effizienzgrenze werden alle für den Bewertungsauftrag relevanten Interventionen für ein und dasselbe Indikationsgebiet miteinander verglichen. Eine Therapie ist im

Vergleich zu einer Alternative dann eindeutig „effizient“, wenn sie entweder bei gleichen Kosten mehr Nutzen stiftet oder bei gleichem Nutzen weniger kostet. Erster Schritt der KNB ist immer die Bestimmung des Nutzens für den Patienten. Dieser Nutzen, bezogen auf einen patientenrelevanten Endpunkt wie die Lebensqualität, und die bei jedem Patienten anfallenden Kosten werden für jede Therapie in ein Koordinatensystem eingetragen (s. Abb. Seite 18).

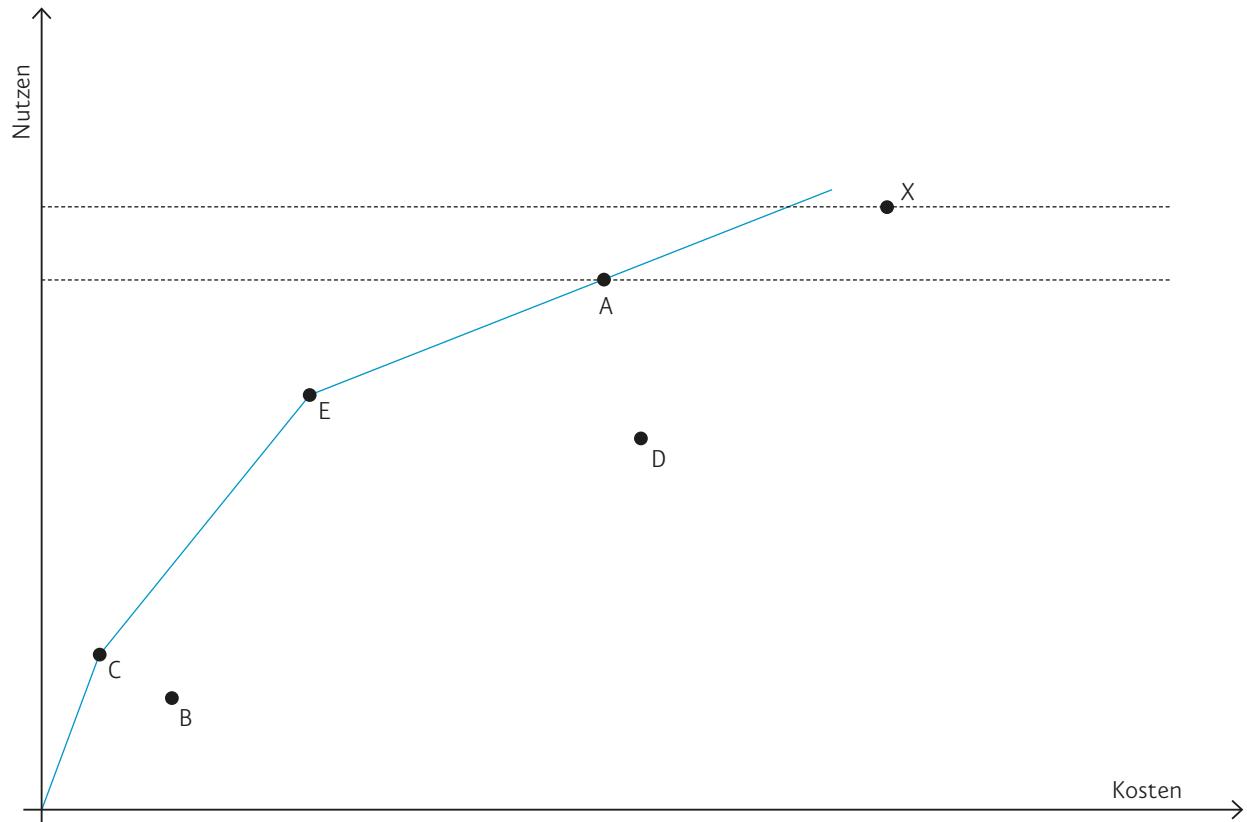
Verbindet man die Koordinaten derjenigen Therapien, die gegenüber anderen „effizient“ sind, so erhält man eine Kurve, die sich Effizienzgrenze nennt. Sie zeigt auf einen Blick, welche Therapien den meisten Nutzen stiften. Therapien mit geringerem Nutzen (B und D) können aus der Versorgung genommen werden, wenn nicht klinische Gründe dafür sprechen, sie in Patientensubgruppen weiterhin einzusetzen.

Eine neue Therapie (X) liegt im Allgemeinen rechts und oberhalb des letzten Punktes (A): Sowohl ihr Nutzen als auch ihre Kosten sind höher. Liegt sie unterhalb der Verlängerung der Strecke E–A, ist ihr Preis relativ zum Zusatznutzen zu hoch. Den angemessenen Preis erhält man, indem man die Kosten so weit reduziert, dass X auf der Verlängerung zu liegen kommt.

### Zentrales Problem sind fehlende Daten

So weit die Theorie. Beim Praxistest Antidepressiva zeigten sich vor allem zwei Herausforderungen: Zum einen gibt es noch immer kein international konsentiertes wissenschaftliches Verfahren, wie man Nutzen und Schaden, etwa Nebenwirkungen, aggregieren, d. h. abwägen kann. Das IQWiG hat aber in Pilotstudien zwei Methoden getestet, mit denen sich Patientenpräferenzen ermitteln lassen, um sie für eine solche Gewichtung zu nutzen (Conjoint Analysis und Analytic Hierarchy Process, siehe Infokasten auf S. 29).

Zum anderen gibt es bislang keine Standards, wie und auf Basis welcher Quellen man Kosten berechnet. Daher können Angaben zu den Kosten, die z. B. ein Herzinfarkt im Gesundheitssystem verursacht, in gesundheitsökonomischen Analysen nicht einheitlich bewertet werden. In Deutschland sind Krankenkassendaten zur Bestimmung der Kosten nicht frei verfügbar; das IQWiG erhielt aber Abrechnungsdaten von einer großen Ersatzkasse.



Therapien unterhalb der Effizienzgrenze sind nicht effizient. Die neue Therapie X wäre aber effizient, wenn ihre Kosten ein wenig gesenkt würden (Verschiebung auf der waagerechten Linie nach links, über die Verlängerung der Strecke E–A hinweg).

Und auch auf der Nutzenseite sind in der Regel nicht alle nötigen Informationen verfügbar. Im konkreten Fall hatten die meisten Studien eine Laufzeit von gerade einmal acht Wochen. Das entspricht nicht der Versorgungsrealität, schon gar nicht bei Depressionen. Und acht Wochen sind auch nicht der Zeithorizont, für den die Selbstverwaltung Entscheidungen über die Erstattung von Medikamenten trifft.

### Unsicherheit ausführlich dargestellt

Wo aber Daten fehlen, müssen Wissenschaftler mit Annahmen arbeiten. Sie müssen schätzen und modellieren. Je weniger belastbare, aus Studien oder Krankenkassen-Abrechnungen gewonnene Daten in die Modelle eingespeist werden, desto größer ist die Unsicherheit der Ergebnisse.

Den internationalen Standards entsprechend hat das IQWiG auch die Ergebnisunsicherheit dargestellt, die den gesamten Bericht durchzieht und sich in den Zahlenangaben niederschlägt. So liefern die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler keinen konkreten zusätzlichen Nutzenbereinigten Erstattungspreis,

sondern einen „Korridor“. Beispielsweise liegt dieser Korridor beim Endpunkt Remission (weitgehende Symptomfreiheit) für eines der vier Antidepressiva zwischen knapp 23 € und knapp 70 € pro 100er-Packung. Für andere Endpunkte ist dieser Korridor noch größer.

### Rechtslage hat sich geändert

Unmittelbar entscheidungsrelevant sind die Ergebnisse dieser KNB nicht – weder für die Arzneimittelpreise noch für die generelle Erstattung. Denn seit Erteilung des Auftrags hat sich die Rechtslage geändert. Ursprünglich sollten die Ergebnisse Grundlage für die Entscheidung sein, einen „Höchstbetrag“ für Arzneimittel festzulegen. Dies war Aufgabe des GKV-Spitzenverbandes.

Seit dem AMNOG ist eine KNB vornehmlich für den Fall vorgesehen, dass nach der regelhaften frühen Nutzenbewertung Preisverhandlungen scheitern und auch der Schiedsspruch angezweifelt wird. Dann können Hersteller oder der GKV-Spitzenverband eine KNB beantragen.

## Wichtiger Baustein für Entscheidungen

Der Bericht zeigt Herstellern und Kassen jedoch, was sie in einem solchen Fall von einer KNB erwarten dürfen. Dringend notwendig ist nun eine politische Diskussion über den Stellenwert, den solche Bewertungen in Entscheidungsprozessen haben sollen. Dabei ist auch der Aufwand zu berücksichtigen, den man für eine KNB betreiben muss. Zumindest solange Kostendaten nicht standardisiert sind, kann er erheblich sein – wenngleich weitere Bewertungen des IQWiG dank der inzwischen gesammelten Erfahrungen zügiger vorstattengehen könnten.

Generell können wissenschaftliche Evaluationen zwar Argumente für politische Entscheidungen und Verhandlungen liefern, sie aber nicht ersetzen. Auch mit einer seriösen, wissenschaftlichen Kriterien genügenden KNB lässt sich der angemessene Preis nicht einfach „errechnen“, denn Preisfestsetzungen sind immer auch Wertentscheidungen. Ökonomen können aber helfen zu strukturieren, Alternativen vergleichbar machen und damit Transparenz herstellen. Sie können einen „Korridor“ für Preisverhandlungen zwischen Kassen und Herstellern aufzeigen und der Selbstverwaltung Orientierung für Erstattungentscheidungen bieten. Sicherlich können KNB nicht das alleinige Instrument zur Steuerung des Gesundheitswesens werden, wohl aber ein wichtiger Baustein.

## Mitarbeiterpublikation

Sturtz S, Bender R. **Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: network size and inconsistency.** Research Synthesis Methods 2012; 3(4); 300-311

Verknüpfungen direkter und indirekter Vergleiche für Kosten-Nutzen-Bewertungen sind methodisches Neuland. Die Autoren stellen Probleme wie die Bestimmung der optimalen Netzwerkgröße und die Sicherstellung der Konsistenz in komplexen Netzwerken aus paarweisen Vergleichen zahlreicher Interventionen dar, und zwar anhand einer sogenannten Mixed-Treatment-Comparison-Meta-Analyse von Daten über Antidepressiva. Kleinere Netzwerke sind potenziell konsistenter, enthalten aber auch weniger Evidenz als größere.

**Fazit:** Internationale Anwendungsstandards für komplexe Vergleiche und die Identifizierung potenzieller Inkonsistenzen fehlen noch. Das Verfahren ist aber vielversprechend und hat bereits in Form eines Leitfadens Eingang in die Methodik des IQWiG gefunden.

# Medizinprodukte im Brennpunkt

Zur Jahreswende 2011/2012 machten fehlerhafte Brustimplantate eines französischen Herstellers Schlagzeilen. Auch beim IQWiG fragten viele Journalisten an. Da schnell klar war, dass es hier um ein kriminelles Vergehen und nicht primär um ein Systemversagen ging, gab das Institut keine Statements ab und verwies auf das BfArM als zuständige Behörde. Doch dann richtete sich das Medieninteresse zunehmend auf die Regulierung von Medizinprodukten im Allgemeinen. Im März 2012 wurden Hüftprothesen zum Thema: Eine in „Lancet“ publizierte Meta-Analyse zeigte, dass die als besonders belastbar geltenden Metall-auf-Metall-Implantate infolge von Abrieb gesundheitsschädlich sind. Die Frage, wie derart risikobehaftete Produkte breit eingesetzt werden können, stellte sich mit neuer Dringlichkeit. Nachdem sich die Fragerichtung derart geändert hatte, schaltete sich auch das IQWiG in die Debatte ein.

Dabei lag der Webfehler im System längst offen zutage: Die Regulierung von Medizinprodukten der höheren Risikoklassen hängt die Hürden für den Marktzugang zu niedrig, um Patienten vor nutzlosen oder gar schädlichen Produkten zu schützen. Anders als etwa in den USA gibt es kein Zulassungsverfahren wie bei den Arzneimitteln – ein Unterschied, für den es keinerlei medizinische Begründung gibt. Bei den Medizinprodukten genügt ein CE-Kennzeichen, das die Funktionstauglichkeit des Geräts bestätigt; dessen Anwendung am Menschen wird nicht ausreichend geprüft. Vergeben wird das CE-Kennzeichen zudem von privaten Unternehmen, die europaweit um Aufträge konkurrieren. Zwar müssen Hersteller bei höheren Risikoklassen wie etwa Herzschrittmachern Daten aus „klinischen Prüfungen“ vorlegen. Diese sind aber anders definiert als bei Arzneimitteln, die Anforderungen sind viel niedriger – Fallserien mit nur 50 Patienten sind durchaus üblich.

## Bessere Regulierung noch nicht in Sicht

Im Mai 2012 demonstrierte das „British Medical Journal“ durch eine fingierte Anfrage bei verschiedenen Prüfeinrichtungen in der EU, dass selbst offenkundig schädliche Produkte von willfährigen Prüfern „durchgewunken“ werden können. Doch auch nach diesem weiteren Skandal ließ sich die Bundesregierung nicht in ihrer Position beirren, wonach sich die bisherige Regulierung der Medizinprodukte bewährt habe und grundlegende Änderungen nicht nötig seien. Entsprechende Änderungsanträge der Fraktionen Bündnis 90/Die Grünen und der SPD, zu

denen auch das IQWiG im Anhörungsverfahren Stellung bezogen hatte (siehe S. 36), wurden im Bundestag abgelehnt. Und auch auf europäischer Ebene tat sich 2012 nur wenig. Der Entwurf für eine entsprechende Verordnung sieht zwar bessere Kontrollen des Produktionsprozesses vor. Man will die Regulierung im Grundsatz aber nicht ändern, von einer Nutzenbewertung vor Markteinführung ist nicht die Rede.

## Mitarbeiterpublikation

Scheibler F, Zumbé P et al. **Randomized controlled trials on PET: a systematic review of topics, design, and quality.** J Nucl Med 2012; 53(7): 1016-1025

Auch nichtmedikamentöse Verfahren wie die Bildgebung in der Diagnostik müssen einen erwiesenen Nutzen für die Patienten haben, damit ihr Einsatz und ihre Finanzierung gerechtfertigt sind. Größere Genauigkeit einer Diagnosemethode ist dabei zumeist kein aussagekräftiger Ersatz für patientenrelevante Endpunkte.

Bei ihrer Recherche fand die Forschergruppe 54 randomisierte kontrollierte Studien über den Einsatz von PET in der medizinischen Diagnostik, von denen 12 bereits publiziert worden waren. Obwohl 11 dieser 12 Studien öffentlich finanziert waren, fanden sich nur zwei in Studienregistern. In den meisten Studien ging es um den PET-Einsatz in der Onkologie. Die noch unveröffentlichten Studien zeichnen sich durch höhere Patientenzahlen aus als die bereits veröffentlichten.

**Fazit:** Zu PET oder PET/CT sind randomisierte Studien – wie vom IQWiG gefordert – grundsätzlich durchführbar, wenn auch nicht einfach zu planen und zu finanzieren. Die große Zahl laufender Studien gibt Anlass zur Hoffnung, dass viele Wissenslücken bald geschlossen werden.

	Arzneimittel	Medizinprodukte
USA	Studienregister und Studienergebnisse öffentlich	Studienregister und Studienergebnisse öffentlich
Europa	Studienregister und Studienergebnisse öffentlich	Studienregister und -ergebnisse nicht öffentlich, Verstoß gegen die Deklaration von Helsinki

Die Nichtveröffentlichung der Designs und Ergebnisse von Zulassungsstudien für Hochrisiko-Medizinprodukte in Europa verstößt gegen die Deklaration von Helsinki (siehe Mitarbeiterpublikation auf S. 22).

### Studien zu Medizinprodukten sind machbar

Medizinprodukte nach dem Vorbild der Arzneimittel zu regulieren sei auch deshalb nicht sachgerecht, weil Studien höherer Evidenzstufen, gar RCT, nicht durchführbar und Nutzenbelege deshalb nicht beizubringen seien – so lautet ein verbreitetes Argument der Industrie. Ob dem tatsächlich so ist, war Thema eines Workshops, zu dem das IQWiG im Februar 2012 zusammen mit dem Gesundheitsforschungsrat (GFR) einlud. Referenten aus Industrie, Wissenschaft, klinischer Praxis und Selbstverwaltung diskutierten sowohl methodische Aspekte als auch Praxisbeispiele klinischer Studien zu Methoden, an denen Medizinprodukte maßgeblich beteiligt sind. Das Fazit: Es gibt spezielle Herausforderungen, aber aussagekräftige Studien sind sehr wohl machbar.

So muss bei der Planung und Durchführung von Studien z. B. berücksichtigt werden, dass der Zeitpunkt eine größere Rolle spielt als bei Medikamenten. Zum einen gibt es eine Lernkurve bei der Anwendung: Der Erfolg hängt auch davon ab, wie gut die Ärztinnen und Ärzte mit einer Technologie umgehen können. Zum anderen werden Innovationen in der Regel zunächst

bei besonderen Hochrisikogruppen eingesetzt, für die es bislang keine oder keine guten Alternativen gab; später wird die Indikation häufig ausgeweitet. Wenn aber unterschiedliche Patientengruppen behandelt werden, kann sich das auf das Ergebnis auswirken. Zudem gilt es, Zielgrößen zu bestimmen, für die in überschaubaren Zeiträumen und nicht erst nach vielen Jahren der Nachbeobachtung Ergebnisse vorliegen können.

Doch diese Probleme, die bei sehr vielen medizinischen Fragestellungen zu berücksichtigen sind, sind alle lösbar: Man braucht keine prinzipiell anderen Studien als bei den Arzneimitteln. Darin waren sich die Teilnehmer des Workshops einig. Dass die Industrie im Unterschied zur Pharmabranche mittelständisch geprägt ist und ihr sowohl finanzielle Ressourcen als auch das Know-how für Studien fehlen, gehört zu den praktischen Fragen, die auf der Ebene der Wissenschaft nicht zu beantworten sind.

### Mitarbeiterpublikation

Hulstaert F, Neyt M , Vinck I, Stordeur S, Huić M, Sauerland S et al. **Pre-market clinical evaluations of innovative high-risk medical devices in Europe.** Int J Technol Assess Health Care 2012; 28(3): 278-284

Zu den Medizinprodukten mit hohem Gefahrenpotenzial zählen beispielsweise Aortenklappen, Koronarstents oder Hüfttotalendoprothesen. Etwa 8500 Hersteller haben in Europa die Wahl zwischen ungefähr 80 Zulassungsstellen. Während in den USA häufig RCTs vorgelegt werden müssen, um die Marktzulassung für ein Hochrisiko-Medizinprodukt zu erhalten, wird in Europa auf hochwertige Nutzenbelege bei der Zulassung verzichtet.

Unter Führung der belgischen HTA-Agentur (KCE) haben die Autoren die klinische Evaluation in Europa und den USA anhand von Literaturrecherchen, Zulassungsdokumenten und Expertenbefragungen analysiert. Patientinnen und Patienten erhalten in Europa früher Zugang zu neuen Hochrisiko-Medizinprodukten, die potenziell Leben retten können, sich aber später u. U. als unwirksam oder unsicher erweisen. Die Studien, die in Europa für die Marktzulassung vorgelegt werden müssen, werden nicht in öffentlichen Registern dokumentiert – im Unterschied sowohl zur Medizinproduktezulassung in den USA als auch zur Arzneimittelzulassung in Europa.

**Fazit:** Designs und Ergebnisse von Studien zur Zulassung von Hochrisiko-Medizinprodukten nicht zu veröffentlichen, stellt einen Verstoß gegen die Deklaration von Helsinki dar. Aufgrund dieser Intransparenz können weder Ärzte noch Patienten evidenzbasierte Entscheidungen über den Einsatz neuer Medizinprodukte treffen.

### Der neue § 137e: „Potenzial“ in Studien erproben

Eine Teilantwort liefert § 137e, der Anfang 2012 im Rahmen des Versorgungsstrukturgesetzes (VStG) neu ins SGB V eingeführt wurde. Mit der sogenannten Erprobungsregelung hat der Gesetzgeber den „Werkzeugkasten“ des G-BA erweitert: Der G-BA kann künftig neue Methoden in Studien erproben, um zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen. Finanziert werden die Studien durch die GKV (medizinische Leistungen) und durch die Selbstverwaltung (Overhead-Kosten). Gehört zu der Methode maßgeblich ein Medizinprodukt, muss sich der Hersteller finanziell beteiligen. Wenn eine Methode das „Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet“, kann der G-BA eine Erprobungsrichtlinie beschließen und ein wissenschaftliches Institut mit einer Studie beauftragen. Bis deren Ergebnisse vorliegen, können diese Methoden angewendet und zulasten der GKV abgerechnet werden. Hersteller selbst können einen Antrag auf eine solche Erprobung stellen. Binnen drei Monaten muss der G-BA zunächst prüfen, ob ein „Potenzial“ vorliegt.

Das IQWiG hatte sich bereits 2011 mit einer Stellungnahme in das Gesetzgebungsverfahren zum VStG eingebracht und sich 2012 bei dessen Umsetzung im G-BA engagiert. So waren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG an Arbeitsgruppen beteiligt, die Änderungen der Verfahrensordnung vorbereiteten. Schließlich mussten auch im Institut selbst Vorbereitungen getroffen werden. Zwar verschob sich der offizielle Auftrag für die regelhafte Bewertung des „Potenzials“ in das Jahr 2013. Doch bereits mit Verabschiedung des VStG war klar, dass das IQWiG hier in der einen oder anderen Weise gefordert sein würde und adäquate Prozesse und Methoden definieren musste.

### AK-Stents im Test

Wie wichtig es ist, nicht nur das Medizinprodukt, sondern auch seine Anwendung am Patienten in Studien zu überprüfen, zeigt das Beispiel der antikörperbeschichteten Stents, kurz AK-Stents genannt. Wenn verengte oder geschlossene Herzkrankgefäß geöffnet werden müssen, wird dabei meist auch eine Gefäßstütze, ein sogenannter Stent eingesetzt. Diese Röhrchen aus Drahtnetz sollen verhindern, dass sich die Gefäße erneut verschließen. Haben Patientinnen und Patienten ein hohes Risiko für eine solche Restenose, werden mit Medikamenten beschichtete Stents bevorzugt (drug-eluting stents, DES). Diese Wirkstoffe sollen das Zellwachstum bremsen. Weil damit aber

auch das Einwachsen des Stents verzögert wird, steigt das Risiko, dass sich Blutgerinnsel (Thrombosen) bilden, die beispielsweise Herzinfarkte verursachen können.

Seit einigen Jahren verwenden Kliniken auch Gefäßstützen mit einer Beschichtung aus Antikörpern. Deren Wirkprinzip besteht darin, dass das Drahtnetz schneller einwächst und laut Hersteller gerade die besonders gefährdeten Gefäßabschnitte besser geschützt sind. Das Unternehmen wirbt zudem damit, dass die Medikamente gegen Thrombosen deutlich kürzer eingenommen werden müssen, was Nebenwirkungen in Form von Blutungen vermeiden soll.

### **Innovation zum Schaden der Patienten**

Das IQWiG hat 2012 überprüft, ob diese relativ neue – und teure – Generation von Stents tatsächlich Vorteile bietet. Das Ergebnis war eindeutig: Für Patienten mit einem hohen Risiko für eine Restenose haben AK-Stents keine Vorteile, sondern im Gegenteil Nachteile. Wie eine mit rund 600 Teilnehmern vergleichsweise große Studie (TRIAS-HR) zeigt, erlitten 1,3 % der Patienten, denen man einen DES eingesetzt hatte, einen Herzinfarkt; bei der Vergleichsgruppe mit den AK-Stents waren es aber 4,3 %.

Auch die Rate der Eingriffe zur erneuten Öffnung von Gefäßen (Revaskularisationen) war höher (23,9 % versus 16,2 %). Betroffen waren häufig gerade diejenigen Gefäße, die bereits beim ersten Eingriff geöffnet worden waren – womit das vom Hersteller reklamierte Wirkprinzip infrage steht. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die häufigeren Herzinfarkte bei den AK-Stents darauf zurückzuführen sind, dass Ärzte – wie vom Hersteller nahegelegt – die Gerinnungshemmer früher absetzten.

Der IQWiG-Bericht zeigt dreierlei: Erstens, dass es nicht allein auf das Produkt, sondern auf die Umstände seiner Anwendung ankommt. Zweitens, dass Nutzenstudien auch bei hochkomplexen Medizinprodukten machbar sind. Und drittens, dass diese Studien vorliegen sollten, bevor Produkte oder Behandlungsmethoden mit einem erhöhten Gefahrenpotenzial breit eingesetzt oder teuer abgerechnet werden. Der G-BA hat aus dem Bericht Konsequenzen gezogen: Seit April 2013 dürfen AK-Stents bei den meisten Hochrisiko-Patienten, die in der GKV versichert sind, nicht mehr eingesetzt werden.

# Mindestmengen – ein geeignetes Instrument zur Steuerung?

**Ü**bung macht den Meister, weiß der Volksmund. Dass das auch auf die Medizin zutrifft, erscheint naheliegend. Deshalb gibt es sogenannte Mindestmengen-Regelungen: Kliniken oder niedergelassene Ärzte dürfen bestimmte Eingriffe nur dann vornehmen, wenn sie das häufig genug tun. Weil so auch Patientenströme gelenkt werden, sind diese Regelungen umstritten.

Mindestmengen-Regelungen wurden in Deutschland 2002 gesetzlich verankert. Seit 2004 kann der G-BA für hoch komplexe und planbare Eingriffe festlegen, dass eine medizinische Einrichtung eine bestimmte Leistung nur dann erbringen und über die GKV abrechnen darf, wenn sie dort in einer bestimmten Häufigkeit durchgeführt wird (§ 137 Abs. 3 SGB V). Auf diese Weise soll die Qualität der Versorgung verbessert werden.

Um solche Fallzahlen festzulegen, hat der G-BA das IQWiG mehrmals beauftragt, anhand wissenschaftlicher Studien den Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnisqualität zu überprüfen: für die Knie-Totalendoprothese (Knie-TEP) und für die Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von unter 1500 g. Das IQWiG war dabei 2005 und 2008 zu dem Ergebnis gekommen, dass es zwar statistische Zusammenhänge zwischen Menge und Qualität gibt, diese aber nicht unbedingt linear verlaufen. Bei den Knie-TEP hatte das IQWiG vielmehr einen U-förmigen Verlauf festgestellt. Und bei den Frühgeborenen blieb unklar, ob hohe Fallzahlen wirklich ursächlich zu geringeren Sterberaten beitragen. Zudem fehlten Daten zu anderen Aspekten der Ergebnisqualität, etwa Folgeerkrankungen und Komplikationen. Empfehlungen für konkrete Mindestmengen konnte das IQWiG deshalb nicht geben.

## Entscheide des G-BA heftig umstritten

Der G-BA hat 2005 für die Knie-TEP und zwischen 2008 und 2010 für die Versorgung von Frühgeborenen solche Mindestfallzahlen festgelegt beziehungsweise angepasst – Letzteres mit Berufung auf den IQWiG-Bericht. Beide Entscheidungen waren innerhalb wie außerhalb des Gremiums umstritten. Denn zum einen geht es hier um eine Umverteilung von Patientenströmen und damit Einnahmen zugunsten größerer Kliniken; zum anderen müssen Patientinnen und Patienten u. U. längere Anfahrten in Kauf nehmen. Interessanterweise bezogen sich sowohl Gegner als auch Befürworter auf die IQWiG-Gutachten.

Heftige, auch über die Medien geführte Auseinandersetzungen gab es v. a. um die sogenannten Frühchen. Denn bei Behandlungskosten von rund 100.000 € je Fall sind sie für die Kliniken lukrativ. Die Bilder der Winzlinge lassen zudem schnell die Herzen höher schlagen und werden gerne medial instrumentalisiert.

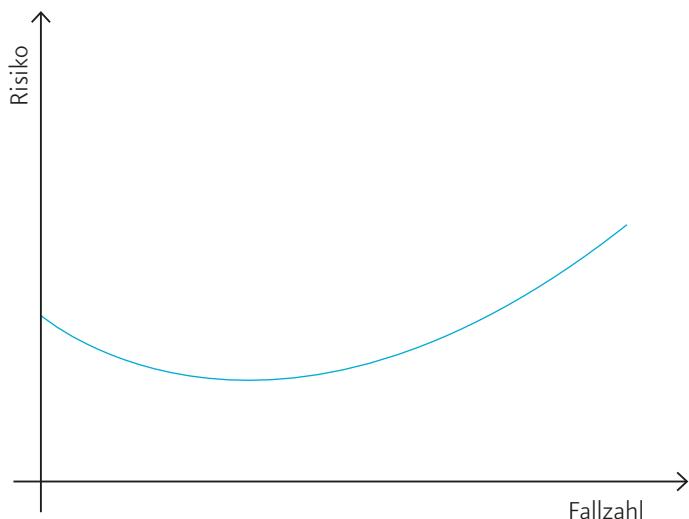
## Mitarbeiterpublikation

Ernsting C, Grouven U et al. **Gibt es neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Festlegung oder Berechnung von Mindestmengen im Gesundheitswesen? (Vortrag)** Dtsch med Wochenschr 2012; 137: A69, <https://www.thieme-connect.de/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1323232>

Bei der systematischen Suche nach Erkenntnissen über Festlegungs- und Berechnungsgrundsätze von Mindestmengen fanden die Autorinnen und Autoren 41 Publikationen, in denen Methoden zur Ableitung eines Schwellenwertes für die Fallzahl auf Krankenhaus- oder Arztelebene beschrieben werden. Davon sind 32 retrospektive Beobachtungsstudien, sechs systematische Übersichten retrospektiver Beobachtungsstudien und drei Publikationen, die ausschließlich methodische Ansätze beschreiben. Um einen Schwellenwert ableiten zu können, muss ein klarer Zusammenhang zwischen Fallzahl und Ergebnisqualität der Behandlung dokumentiert sein. Neben der Fallzahl können auch viele andere Faktoren die Ergebnisqualität beeinflussen. Von diesen wurde in den Publikationen aber nur ein Teil berücksichtigt.

**Fazit:** Ein optimales Verfahren für die Bestimmung eines Schwellenwertes für Mindestmengen konnte nicht abgeleitet werden.

Auch die Gerichte wurden bemüht. Das Bundessozialgericht (BSG) fällte im September und Dezember 2012 zwei Urteile, in denen es teils dem G-BA, teils den klagenden Kliniken Recht gab: Zwar sind Mindestmengen prinzipiell zulässig, die jeweili-



Je mehr, desto besser? Nicht unbedingt: 2005 fand das IQWiG bei der Knie-TEP einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Menge der Eingriffe in einer Klinik und dem Risiko einer unzureichenden Beweglichkeit des Knies.

gen Fallzahlen (50 bei Knie-TEP, 30 bei Frühgeborenen) bestätigten die Kasseler Richter allerdings nicht. Dafür reichten die wissenschaftlichen Belege nicht aus. In seiner Urteilsbegründung folgte das BSG der Vorgehensweise und den Ergebnissen des IQWiG und hob dessen Berichte positiv hervor.

### Auswirkungen von Mindestmengen-Regelungen unklar

Mit etwas anderer Zielsetzung hat sich das IQWiG auch 2012 mit dem Themenkomplex befasst: Im Juni 2011 hatte der G-BA das Institut beauftragt zu überprüfen, welche Methoden besonders geeignet sind, Mindestmengen zu berechnen. Außerdem sollte das IQWiG Studien auswerten, die die Auswirkung vorgegebener Fallzahlen auf die Behandlungsqualität untersuchen.

Zusätzliche Relevanz erhielt dieser Auftrag durch das Versorgungsstrukturgesetz (VStG). Denn seit Januar 2012 können bestimmte hochspezialisierte Leistungen nicht mehr nur von Kliniken ambulant erbracht werden, sondern auch von niedergelassenen Ärzten, sofern sie bestimmten Anforderungen genügen. Dabei handelt es sich um Interventionen, die eine besondere technische Ausstattung erfordern beziehungsweise seltene Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose) oder Erkrankungen mit besonderen Krankheitsverläufen (z. B. HIV) betreffen. Bereits in der Vergangenheit hatte der G-BA festgelegt, welchen Anforderungen die Leistungserbringer – vormals nur Kliniken – genügen müssen, und dabei auch Mindestmengen vorgegeben.

### Studienlage schlecht

Was den zweiten Teil des Auftrags betrifft, erwies sich die Studienlage wieder einmal als vergleichsweise schlecht: Die verfügbaren Studien sind zum einen anfällig für Verzerrungen, zum anderen weisen ihre Ergebnisse bei wichtigen Endpunkten wie Sterblichkeit, Beschwerden und Folgekomplikationen in unter-

### Mitarbeiterpublikation

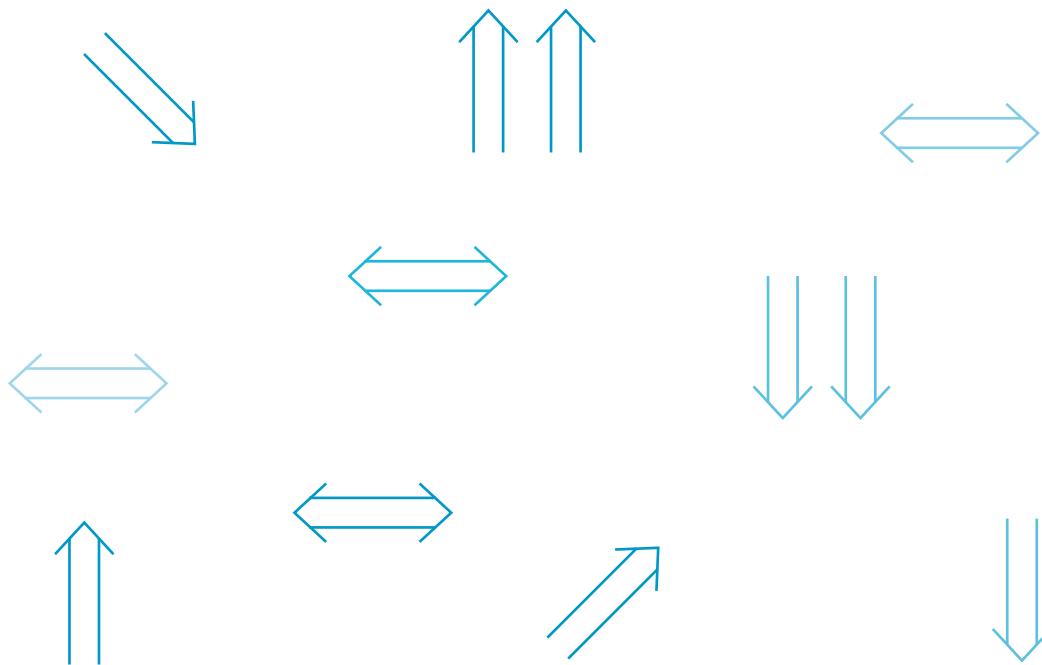
Ernsting C, Hoffmann-Eßer W et al. **Mehr Qualität durch Mindestmengenregelungen (MMR)? (Vortrag)**. Dtsch med Wochenschr 2012; 137: A68, <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1323231>

Von zehn untersuchten Studien, die sich mit den Auswirkungen von Mindestmengenregelungen auf die Versorgung befassen, berichteten zwei über patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität und Morbidität, vier über Strukturparameter und vier über beides. Was die patientenrelevanten Endpunkte betrifft, sind die Ergebnisse heterogen. Bislang wurden nur einzelne Prozeduren im stationären Sektor untersucht; Studien zu Mindestmengen in der ambulanten Behandlung im Krankenhaus konnten die Autoren nicht identifizieren.

**Fazit:** Belastbare Aussagen über eine qualitätssichernde bzw. -steigernde Wirkung von Mindestmengen-Regelungen sind derzeit nicht möglich.

schiedliche Richtungen. Wie sich Mindestmengen-Regelungen auf die Behandlungsqualität auswirken, bleibt somit unklar. Zumindest zum ersten Teil des Auftrags gibt es aber eine Antwort: Auch wenn die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler keine „optimale“ Methode zur Operationalisierung einer Mindestmengen-Regelung fanden, sind Ansätze, die auf Regressionsmodellen beruhen, grundsätzlich am besten geeignet, Schwellenwerte für Mindestmengen zu ermitteln.

# Der kritische Blick: Weiterentwicklung der IQWiG-Methoden



Schon der Titel des IQWiG-Methodenhandbuchs zeigt, dass die Arbeit daran niemals abgeschlossen sein wird: Seit September 2011 sind die 185 Seiten starken „Allgemeinen Methoden – Version 4.0“ in Gebrauch, die jeder Interessierte von der IQWiG-Website herunterladen kann. Das Institut entwickelt seine Methoden ständig weiter, im Anschluss an die Entwicklung der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Auch eigene Forschungsergebnisse und Erfahrungen aus der Bewertungspraxis, beispielsweise mit der frühen Nutzenbewertung, fließen in die Aktualisierungen ein.

## Methoden 4.0: Praxiserfahrungen zur Aussagesicherheit

Mitte 2012 hatte das IQWiG genug Erfahrungen mit den Methoden 4.0 gesammelt, um im Rahmen der Veranstaltung „IQWiG im Dialog“ (siehe S. 53) eine Zwischenbilanz zu ziehen. Die wohl wichtigste Neuerung war die Einführung einer dritten Aussagesicherheitsstufe in die Nutzenbewertungen, neben dem sehr starken Beleg und dem schwächeren Hinweis: Die Kategorie „Anhaltspunkt“ drückt aus, dass die untersuchten Studien Mindestanforderungen erfüllen, Aussagen zu Nutzen und Schaden aber mit starken Unsicherheiten behaftet sind. Sie ermöglicht somit auch bei suboptimaler Studienlage eine differenzierte Abbildung der Aussagesicherheit.

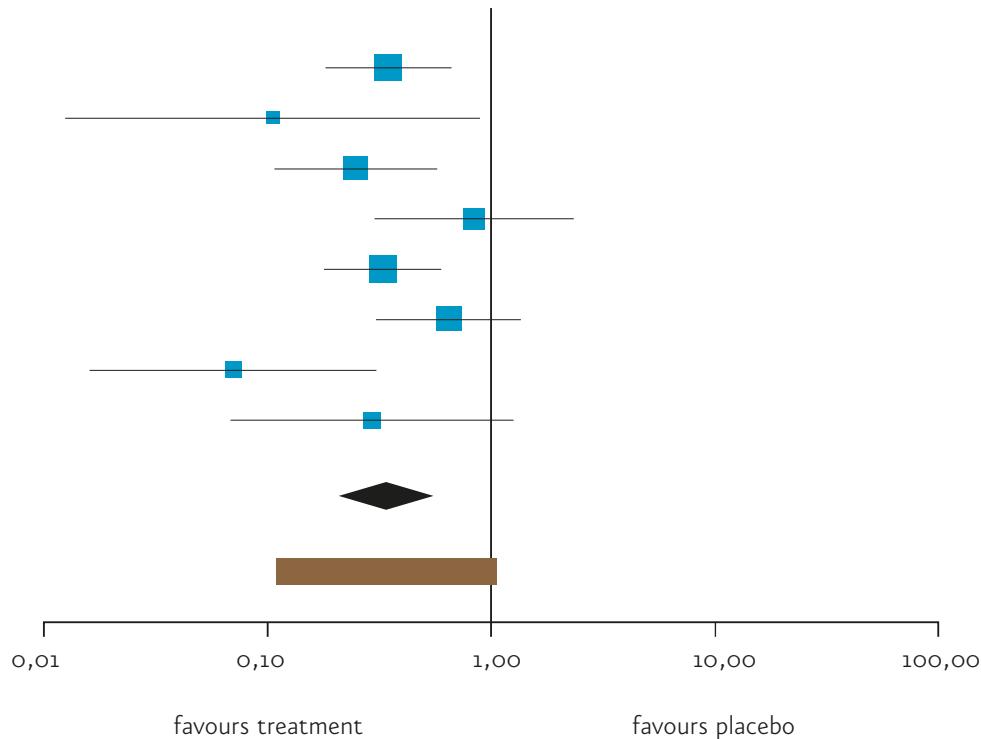
Auch die überarbeiteten Methoden zur Analyse sogenannter Subgruppen erwiesen sich in der Praxis als wichtig: Bei der

## Der Generalauftrag

Um die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Institutes zu stärken, hat der G-BA im Dezember 2004 einen Generalauftrag erteilt. Er ermöglicht es dem IQWiG, eigenständig Themen aufzugreifen und die wissenschaftlichen Ergebnisse als sogenannte Arbeitspapiere zu veröffentlichen.

2008 wurde der Generalauftrag an die Neufassung von § 139a SGB V angepasst. Er umfasst seither ausdrücklich auch die Erstellung allgemein verständlicher Informationen zu Qualität und Effizienz in der Gesundheitsversorgung sowie zu Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit erheblicher epidemiologischer Bedeutung, also die Arbeit des Ressorts Gesundheitsinformation.

Betrachtung potenzieller Subgruppeneffekte lässt sich nun systematisch einschätzen, ob diese das Gesamtergebnis beeinflussen könnten. Gibt es nur Hinweise auf eine solche Effektmodifikation, so trifft das IQWiG subgruppenspezifische Aussagen, schätzt aber auch den Gesamteffekt über alle Subpopulationen. Bei Inkonsistenzen kann zudem die Aussagesicherheit herabgestuft werden. Zum Beispiel fand das IQWiG bei der Bewertung von Rivastigmin-Pflastern bei Alzheimer-Patienten (Ergänzungsauftrag A09-05) in der Subgruppe der unter 75-jährigen



Meta-Analysen werden grafisch als Forest Plots dargestellt. Dabei drückt das Prädiktionsintervall (brauner Balken) die Heterogenität zwischen den Studien aus (siehe Mitarbeiterpublikation, S. 28)

Patienten einen Hinweis auf eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, bei älteren Patienten dagegen nicht. Daher wurde zwar auch für Ältere eine positive Nutzenaussage gemacht, die Aussagesicherheit aber auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Liegen gar Belege für Effektmodifikationen vor, so werden ausschließlich subgruppenspezifische Schätzer dargestellt. So zeigte sich bei dem Hepatitis-Medikament Telaprevir (Auftrag A11-25) ein deutlicher Subgruppeneffekt im virologischen Ansprechen: Für Patienten mit hoher Ausgangsviruslast liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen vor; bei geringer Ausgangsviruslast gibt es dagegen einen Hinweis darauf, dass die Patienten von Telaprevir sogar weniger profitieren als von der Vergleichstherapie.

#### Ohne RCTs keine „Bestnote“

Um einen Nutzen sicher zu belegen, sind in der Regel hochwertige randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) notwendig, und zwar mindestens zwei: Die Ergebnisse der zweiten Studie müssen die der ersten bestätigen. Für bestimmte Fragen, z. B. nach dem Nutzen von Stammzelltransplantationen, sind diese

Anforderungen kaum je erfüllt. Dass das IQWiG solchen Verfahren häufig nur Anhaltspunkte für einen Nutzen attestiert, liegt also am Fehlen aussagekräftiger Studien mit eindeutigem Ergebnis und nicht – wie gelegentlich von der Industrie unterstellt – an einem Unwillen, die „Bestnote“ zu vergeben, weil sie sich „abnutzen“ könnte.

Um die Interpretation komplexer Nutzenbewertungen mit zahlreichen Subgruppen usw. zu erleichtern, hat das IQWiG eine einfache grafische Zusammenfassung entwickelt: Ein Beleg für einen Nutzen wird durch zwei Pfeile nach oben markiert, ein Hinweis durch einen Pfeil nach oben und ein Anhaltspunkt durch einen schräg nach oben gerichteten Pfeil.

#### Suchstrategien: ein objektivierter Ansatz

Im Rahmen des Generalauftrags (siehe Kasten, S. 26) hat der Stabsbereich Informationsmanagement im September 2012 ein Forschungsprojekt gestartet, um den objektivierten Ansatz zur Erstellung von Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken weiterzuentwickeln. Dabei werden für mehrere unterschiedliche Projekte Recherchestrategien parallel entwickelt: Externe

## Mitarbeiterpublikation

Guddat C, Grouven U et al. **A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses.** Systematic Reviews 2012; 1: 34

Die Durchführung von Meta-Analysen gehört zu den grundlegenden Routinearbeiten des Instituts. In der Regel wird dabei eine meta-analytische Methode gewählt, bei der man davon ausgeht, dass sich die wahren Effekte der einzelnen Studien mehr oder weniger voneinander unterscheiden. Diese Heterogenität zwischen den Studien lässt sich durch ein Prädiktionsintervall veranschaulichen, das erwartungsgemäß 95 % der wahren Studieneffekte überdeckt. Daher schlagen die Autoren vor, das Prädiktionsintervall in Meta-Analysen, die eine gewisse Heterogenität erlauben, regelhaft darzustellen. Dazu empfehlen sie eine neue Darstellungsweise, die – im Gegensatz zu vorherigen Vorschlägen – nicht so leicht zu Verwechslungen mit dem traditionellen Konfidenzintervall führt.

**Fazit:** Das Institut folgt diesem Vorschlag und zeigt das Prädiktionsintervall in Form eines Rechtecks regelhaft in der grafischen Darstellung von Meta-Analysen, dem sogenannten Forest Plot. Dabei hat das Prädiktionsintervall eine wichtige Bedeutung im Rahmen der Nutzenbewertung. Spiegelt das Intervall beispielsweise eine große Heterogenität wider, bei der nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich die Effekte der einzelnen Studien sogar entgegengesetzt verhalten, kann dies zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen.

Rechercheexperten erstellen Suchstrategien mit dem konzeptionellen Ansatz, das IQWiG zur gleichen Fragestellung mit dem objektivierten Ansatz. Das Ergebnis der beiden Ansätze wird hinsichtlich der Gütemaße Sensitivität, Präzision und Spezifität sowie Dauer der Strategieentwicklung verglichen.

Das Vorgehen und die bisherigen Erfahrungen mit dem objektivierten Ansatz wurden 2012 veröffentlicht (Hausner E et al. Routine development of objectively derived search strategies. Systematic Reviews 2012; 1:19). Dabei werden mit Textanalyse-Programmen Freitextbegriffe und Schlagwörter aus den bibliographischen Angaben relevanter Publikationen generiert, die in der Regel aus bereits veröffentlichten systematischen Übersichten stammen.

Die Ergebnisse eines vorangegangenen Projektes (Publikation in Vorbereitung) zeigen, dass sich mit dem objektivierten Ansatz stabile und hochwertige Suchstrategien erstellen lassen.

## Im Austausch mit Patientinnen und Patienten

Ein Merkmal der Arbeit des IQWiG ist die konsequente Orientierung am Wohl der Patienten: Bei allen Formen der Nutzenbewertung geht es stets darum, ob die untersuchte Maßnahme das Leben der Betroffenen verlängert, ihre Lebensqualität steigert oder Beeinträchtigungen durch ihre Erkrankung verringert. Wenn die Daten solche Aussagen nicht hergeben, weil beispielsweise nur Laborwerte untersucht wurden, weist das Institut auf diese Evidenzlücken hin. Doch wie erfährt das IQWiG, was den Betroffenen wichtig ist? Und wie vermittelt es ihnen umgekehrt Kenntnisse in evidenzbasierter Medizin, um womöglich einseitiger Information durch Interessengruppen etwas entgegenzusetzen?

Schon in die Aufträge, die der G-BA dem IQWiG erteilt, also in die Fragestellung und in die Festlegung geeigneter Vergleichstherapien für Nutzenbewertungen, ist Patientenwissen eingeflossen, denn dem G-BA gehören Patientenvertreter an. Bei Dossierbewertungen ist die Bearbeitungsfrist von drei Monaten für ein ausführliches Stellungnahmeverfahren zwar zu kurz. Dennoch hat das IQWiG einen speziellen Fragebogen entwickelt, um auch hier frühzeitig wichtige Informationen über die Erkrankung und deren Behandlung aus der Patientenperspektive zu erhalten. Die Stellungnahmeverfahren, die das IQWiG bei seinen „klassischen“ Nutzenbewertungen durchführt, bieten auch Patienten und ihren Organisationen Gelegenheit, Berichtspläne und Vorberichte zu kommentieren.

### Pilotprojekte zur Gewichtung von Patientenpräferenzen

Das Erleben und die Präferenzen von Patienten stecken zudem in den Daten vieler vom IQWiG analysierter Studien. Allerdings ist es alles andere als trivial, aus mehreren Endpunkten das Ausmaß des Gesamtnutzens oder -schadens zu ermitteln. Oftmals stehen patientenrelevante Endpunkte nämlich im Widerspruch zueinander. So kann eine Behandlung wirksamer sein als eine andere, aber zugleich unangenehmere Nebenwirkungen mit sich bringen.

Auf dem Panel „Multiple Endpoints in Health Care Decision Making in Germany: IQWiG's Efficiency-Frontier Concept and Methods to Elicit Patients' Preferences“ bei der European Conference on Health Economics in Zürich wurden im Juli 2012 Ergebnisse zweier Pilotprojekte im IQWiG vorgestellt, bei denen

### Mitarbeiterpublikation

Gerber A, IJzerman M, Mühlbacher A. **Multiple Endpoints in Health Care Decision Making in Germany: IQWiG's Efficiency-Frontier Concept and Methods to Elicit Patients' Preferences** (Panel). European Conference on Health Economics (ECHE), 18.-21.07.2012; Zürich, Schweiz. URL: <http://eche2012.abstractsubmit.org/sessions/432/>

Sowohl die Conjoint-Analyse als auch der Analytical Hierarchy Process (AHP) können dazu beitragen, die für die Patienten wichtigsten Faktoren und das Gewicht verschiedener klinischer Endpunkte zu ermitteln und multiple Endpunkte zu aggregieren. Bei der Conjoint-Methode wird die anstehende Entscheidung in Attribute zerlegt, und die Betroffenen werden gebeten, unter verschiedenen Szenarien eines auszuwählen (beispielsweise kurze Behandlung mit mäßiger Erfolgsquote vs. lange Behandlung mit höherer Erfolgsquote). Aus den Patientenpräferenzen wird für jedes Attribut ein Gewichtungsfaktor errechnet.

Beim AHP werden die unterschiedlichen Aspekte eines Entscheidungsproblems in eine hierarchische Ordnung gebracht. Kriterien können Nutzen, Schaden und Lebensqualität sein. Sie lassen sich weiter in Subkriterien untergliedern – die Lebensqualität beispielsweise in Angst, Schmerzen, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit. Den Betroffenen werden dann Skalen vorgelegt, auf denen sie ihre Gewichtung je zweier Subkriterien angeben müssen.

**Fazit:** Beide Methoden haben Vor- und Nachteile. Eine Conjoint-Analyse bildet die reale Situation besser ab, da die Therapieoptionen als Ganze gegeneinander gestellt werden. Dafür ist ein Analytical Hierarchy Process für die Befragten besser nachvollziehbar, da die Kriterien immer paarweise und damit bewusst gegeneinander abgewogen werden.

Der IQWiG-Patiententag ist eine gute Gelegenheit für Bürgerinnen und Bürger, das IQWiG kennen zu lernen und mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ins Gespräch zu kommen.



Patientenpräferenzen mit zwei unterschiedlichen Methoden erhoben, gewichtet und priorisiert wurden (siehe Kasten, S. 29). Bevor diese Methoden beispielsweise bei der Ermittlung von Effizienzgrenzen (siehe S. 17) eingesetzt werden können, sind allerdings noch einige Herausforderungen zu meistern.

### **Patienten als Partner: zeitgemäße Gesundheitsinformationen**

Besonders wichtig ist die Perspektive der Betroffenen bei der Erstellung und Evaluation der allgemein verständlichen Gesundheitsinformationen des IQWiG. Warum diese Einbeziehung unabdingbar ist, geht aus einer Mitarbeiterpublikation hervor (Wiegand B, Koch K. Autonomie stärken. Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen als Entscheidungshilfe. Dr. med. Mabuse 2012, 200/6, 32-34): Während Patienteninformationen

früher vor allem der sogenannten Compliance, also der Einhaltung von Behandlungsvorschriften dienten, sollen sie heute eine Basis für fundierte Entscheidungen liefern, die Patientinnen und Patienten gemeinsam mit ihren Ärzten treffen.

Dafür muss die Evidenz gut verständlich dargestellt sein: Zahlenangaben sollten unmissverständlich, Wissenslücken deutlich benannt, kausale Zusammenhänge auch für Laien nachvollziehbar sein. Damit solche Gesundheitsinformationen zielgruppengerecht ausfallen, müssen Patienten in ihre Erstellung und Evaluation einbezogen werden. Dies verlangt unter anderem das 2009 im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin verabschiedete Grundsatzpapier „Gute Praxis Gesundheitsinformation“, an dem das IQWiG beteiligt war.

## Kooperation mit der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland

Auch außerhalb von konkreten Projekten hat das IQWiG 2012 den Austausch gepflegt: beim Patiententag (siehe S. 53) ebenso wie beim Besuch der Patientenbeauftragten des Landes NRW (siehe S. 39), vor allem aber durch eine längerfristige Kooperation mit der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD e. V.). Eine Vertreterin der UPD hospitiert seit November 2012 im Ressort Gesundheitsinformation.

Ein Ziel ist es, für die Patientenberater ein praxistaugliches EbM-Curriculum zu entwickeln, denn dass die Beratungen auf der evidenzbasierten Medizin fußen sollen, ist in der Beauftragung der UPD durch den GKV-Spitzenverband festgeschrieben. Die UPD stellt ihren Beraterinnen und Beratern nicht nur Wissensdokumente zur EbM zur Verfügung, sondern führt für sie auch Schulungen durch, die sich möglichst eng an der Praxis der telefonischen Beratungen orientieren sollen. Teile dieser Schulungen übernehmen nun Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Ressorts Gesundheitsinformation. Auch in die Erarbeitung der „Fälle des Monats“, die im Rahmen der UPD-Öffentlichkeitsarbeit vorgestellt werden, fließen Gesundheitsinformationen des IQWiG ein. Beide Einrichtungen bereiten überdies die Verlinkung von Texten der Seite [Gesundheitsinformation.de](#) in der Wissensdatenbank der UPD vor.

Auf diese Weise gelangen sowohl direkt als auch indirekt (nämlich über die UPD-Beratungen) mehr Betroffene an evidenzbasierte Gesundheitsinformationen. Umgekehrt erfährt das IQWiG, welche Fragen Patientinnen und Patienten bewegen und wie sie diesen Informationsbedarf artikulieren, sodass die Texte künftig noch besser auf ihre Zielgruppen zugeschnitten werden können.

## EUPATI: Ausstieg aus einer intransparenten Initiative

Im Februar 2012 ging ein europäisches Projekt an den Start: die „Europäische Patientenakademie zu Therapeutischen Innovationen“ (EUPATI). Finanziert wird die Initiative zur Hälfte aus EU- und zur Hälfte aus Industriemitteln über die Innovative Medicines Initiative. Selbstgesetztes Ziel ist es, „Patienten wissenschaftlich belastbare, objektive, verständliche Informationen zum Thema medizinische Forschung und Entwicklung“ von Arzneimitteln bereitzustellen.

Für das IQWiG ist EUPATI der Intention nach ein sinnvolles Projekt: Objektive, evidenzbasierte Aufklärung für Patientenvertreter über den Wert guter klinischer Studien ist an sich wünschenswert – ebenso eine Klärung, was medizinische Innovationen kennzeichnet. Allerdings besteht aufgrund der Konstruktion mit der engen Einbindung der Industrie das Risiko, dass das Projekt ohne kritische Begleitung seine Ziele verfehlt. Das IQWiG war deshalb bereit, dem wissenschaftlichen Beirat von EUPATI beizutreten.

Die Konstruktion erfordert, dass im Projekt Transparenz herrscht. Das betrifft zum einen Methoden und Prozesse zur Auswahl und Erstellung der Materialien. Zum anderen müssen Regeln zum Umgang mit Interessenkonflikten gelten; alle relevanten Personen und Organisationen müssen Interessenkonflikte offenlegen.

Das IQWiG musste Ende 2012 feststellen, dass die inhaltliche Arbeit längst vorangetrieben wurde, ohne dass es eine abgeschlossene Abstimmung dieser Festlegungen mit dem wissenschaftlichen Beirat gab. Dies verträgt sich nicht mit den Zielen und der Größenordnung des Projektes. Da das Institut mit der Funktion im Wissenschaftlichen Beirat auf die Festlegung der unverzichtbaren Grundlagen keinen rechtzeitigen Einfluss nehmen konnte, hat es die Mitarbeit im Beirat im Dezember 2012 beendet.

## Kann weniger mehr sein?

Diese Frage zielt ab auf den Nutzen für Patientinnen und Patienten: „Alles tun, was nötig ist“, damit es dem Betroffenen besser geht, deckt sich nicht unbedingt mit „alles tun, was technisch möglich ist“. Medizinische Über- oder Fehlversorgung setzt Patienten heute vielfach Maßnahmen aus, ohne dass sie einen Nutzen davon haben.

Medizinische Fachgesellschaften haben in der amerikanischen Initiative „Choosing wisely“ bereits Beispiele für Maßnahmen benannt, auf die nach Möglichkeit verzichtet werden sollte: größtenteils Diagnostik bei Gesunden oder Gruppen mit niedrigem Risiko.

### Viel hilft nicht automatisch viel

Die Beiträge am zweiten Tag des IQWiG-Herbst-Symposiums im Jahr 2012 gingen aus unterschiedlichen Blickwinkeln auf Über- und Fehlversorgung ein und stellten Lösungsansätze vor (siehe online: IQWiG.de – Veranstaltungen – Herbst-Symposium).

Jörg Carlsson, Internist in Schweden, beantwortete die Frage mit einem klaren Ja und der These: Weniger Unwichtiges ermöglicht mehr Wichtiges. Am Beispiel des schwedischen Gesundheitssystems zeigte er wirkungsvolle Ansätze für eine Priorisierung in der medizinischen Versorgung auf, die das Ergebnis für die Patienten verbessert.

Wie problematisch die Fülle von Medikamenten ist, die vielen Menschen ab einem Alter von 65 Jahren verordnet werden, stellte die Pharmakologin Petra Thürmann eindrücklich dar und bestätigte damit Carlsson. Denn für zahlreiche Arzneimittel ist der Nutzen im Alter und bei Multimorbidität nur unzureichend belegt, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der „Wirkstoff-Cocktails“ lassen sich oft nicht mehr analysieren. Zu wenige verlässliche Studien befassen sich mit den Folgen des Absetzens von Medikamenten aus solchen Cocktails.

### Ja, es darf weniger sein

Dass auch aus ethischer Sicht nichts dagegen spricht, zugunsten der Patientinnen und Patienten weniger zu tun, bestätigte der Medizinethiker Daniel Streh. Zwei zentrale Herausforderungen auf dem Weg zur Umsetzung sieht er in den Werturteilen, die mit jeder Nutzen-Schaden-Bewertung verbunden sind, und im Bedarf an EbM-Kompetenz bei Ärzten wie Patienten.

Streh zeigte, wie man methodisch sinnvoll und ethisch vertretbar davon sprechen kann, dass eine bestimmte medizinische Maßnahme im Rahmen der Regelversorgung objektiv einen „Netto-Schaden“ für Patienten hat.

Der Hausarzt Wolfgang Blank machte anhand von zahlreichen Beispielen aus der täglichen Praxis deutlich, dass Verzicht oder Reduktion – ob bei Multimedikation oder Diagnostik – für die Patientinnen und Patienten medizinische Vorteile haben kann und gut begründbar ist. Sein Fazit: Evidenz in der Hausarztpraxis ist möglich. Voraussetzungen dafür sind evidenzbasierte Instrumente zur Unterstützung von ärztlichen Entscheidungen und evidenzbasierte Gesundheitsinformationen, wie sie das IQWiG veröffentlicht.

### Wissenslücken eingestehen

Allerdings ist der Weg von der wissenschaftlichen Erkenntnis zur praktischen Umsetzung in Systemdiskussionen oder im ärztlichen Versorgungsalltag noch weit und voller Hindernisse. Das zeigte einmal mehr die heftige Reaktion auf die Veröffentlichung der IQWiG-Gesundheitsinformation über die Früherkennungsuntersuchung auf Grünen Star (Glaukom).

Viele Augenärzte bieten diese Früherkennungsuntersuchung ihren Patientinnen und Patienten aktiv an: Bei Krankheitsverdacht oder speziellem Risiko zahlt die gesetzliche Krankenkasse. Für alle anderen Patientinnen und Patienten ist diese Früherkennungsuntersuchung aber eine sogenannte individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die selbst bezahlt werden muss.

Die Glaukom-Untersuchung gehört zu den am häufigsten angebotenen IGeL – obwohl wissenschaftlich nicht belegt ist, ob sie überhaupt für jeden sinnvoll ist: Es gibt bisher keine Studien, die den Nutzen einer allgemeinen Früherkennung des Glaukoms untersucht haben.

Im Juni 2012 veröffentlichte das IQWiG ein allgemeinverständliches Informationspaket auf Gesundheitsinformation.de, das die Krankheit und Behandlungsmöglichkeiten ebenso ausführlich beschreibt wie das, was die Früherkennungsuntersuchung leisten kann.

## Früherkennung muss Nutzen bringen

Studien zum Nutzen von Früherkennungsuntersuchungen müssen Menschen einschließen, bei denen die Erkrankung noch nicht diagnostiziert wurde. Solche Studien erfassen dann nicht nur mögliche Vorteile durch frühzeitige Diagnosen, sondern auch Nachteile für Gesunde, etwa weil die Tests falsche Ergebnisse liefern.

Außerdem lassen sich verschiedene Früherkennungsmodelle vergleichen, zum Beispiel für besonders gefährdete Personengruppen. Geklärt werden sollte auch, ob sich eine Erkrankung vor dem Auftreten von Symptomen tatsächlich besser behandeln lässt als danach. Ist das nicht der Fall, verlängert eine Früherkennungsuntersuchung nur die Zeit mit dem Wissen um die Krankheit.

Früherkennungsstudien mit Menschen, bei denen ein Glaukom bereits diagnostiziert wurde, wären dagegen unsinnig und auch unethisch, wenn man ihnen eine Behandlung verweigern würde.

## Irreführende Behauptungen widerlegt

Nach der Veröffentlichung der IQWiG-Gesundheitsinformation zum Glaukom griffen zahlreiche Presseberichte ungeprüft und unkommentiert eine Pressemitteilung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) mit irreführenden Behauptungen auf. So habe das IQWiG angeblich gefordert, „dass zunächst durch Vergleich mit unbehandelten Glaukompatienten belegt werden müsse, dass (mit der ‚Glaukomvorsorge‘) Erblindungen verhindert werden“. Den Fehldarstellungen trat das Institut energisch entgegen, denn solche unsinnigen und unethischen Studien hat es selbstverständlich nicht gefordert.

Tatsächlich stellt die Gesundheitsinformation des IQWiG schlichtweg fest, dass Studien fehlen, aus denen sich zuverlässig ableiten lässt, für wen welche Glaukomvorsorge mehr Vorteile als Nachteile bietet. Zur selben Schlussfolgerung kommen auch andere unabhängige Institutionen und Wissenschaftlergruppen weltweit, wie das Quellenverzeichnis der IQWiG-Gesundheitsinformation belegt.

Also sind wichtige Fragen zur Glaukom-Untersuchung weiterhin offen: Wer profitiert von einer Früherkennung? Ab welchem

## Mitarbeiterpublikation

Chalkidou K, Lopert R, Gerber A. **Paying for „end of life“ drugs in Australia, Germany, and the United Kingdom: balancing policy, pragmatism, and societal values.** Commonwealth Fund, Januar 2012, pub. 1576 Vol. 2

In den letzten Jahren wurden etliche Medikamente entwickelt, die darauf abzielen, das Leben von an Krebs Erkrankten um durchschnittlich einige Monate zu verlängern. Die außerordentlich hohen Kosten solcher Medikamente stellen Gesundheitssysteme weltweit vor finanzielle, ethische und soziale Herausforderungen. Die Autoren vergleichen, wie die jeweils zuständigen Institutionen im Vereinigten Königreich, in Australien und in Deutschland mit diesen Problemen umgehen. Daraus versuchen sie Gemeinsamkeiten und Lösungsansätze für die in den USA anstehende Debatte abzuleiten.

**Fazit:** Trotz der unterschiedlichen Gesundheitssysteme in den USA, Westeuropa und Australien ähneln sich die Probleme wie steigende Kosten, ein ungleicher, ineffizienter Zugang zu medizinischer Versorgung und die Neigung politischer Entscheider zu taktischen Wahlversprechen. Anstatt Entscheidungen über Priorisierung im Verborgenen zu treffen, sollte diese offen diskutiert und transparent, rational und unter Einbeziehung aller betroffenen gesellschaftlichen Kräfte gefällt werden.

Alter und in welchen Abständen könnte sie sinnvoll sein?  
Werden möglicherweise Menschen unnötig behandelt? Welche Testverfahren sind am besten geeignet?

Solange diese Fragen nicht evidenzbasiert zu beantworten sind, bleibt auch die Frage nach dem Nutzen eines undifferenzierten Glaukom-Screenings von Erwachsenen offen. Bis zur Klärung gilt: Choose wisely.

# Internationale Zusammenarbeit und Vernetzung

Das IQWiG ist sowohl durch institutionelle Kooperationen als auch über zahlreiche Kontakte, Aktivitäten und Publikationen seiner Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eng in die internationale Wissenschaftlerszene eingebunden. Von diesem lebendigen Austausch profitieren alle Beteiligten: Beiträge des IQWiG zur internationalen Forschungsdiskussion finden beispielsweise Eingang in europäische Regelwerke; umgekehrt fließen Erkenntnisse aus der internationalen Forschung in die IQWiG-Arbeit ein.

## Bessere Studien durch frühe Dialoge mit der Industrie

Dem Stakeholder-Forum von EUnetHTA gehören neben den Organisationen der Kostenträger, der Patientenvertreter, der Ärzte und der Kliniken auch Industrievertreter an. Dieses Beratungsgremium hat das Ziel, ein gemeinsames Verständnis der HTA-Terminologie und -Methodik zu entwickeln. Die Unternehmen sollen durch ihre frühzeitige Einbeziehung und Beratung in die Lage versetzt werden, ihre Studien so zu konzipieren, dass sie aussagekräftige Ergebnisse für die Vielzahl von HTA-Verfahren liefern, die ihre Produkte in den Ländern in und außerhalb der EU durchlaufen. Auch der G-BA beteiligt sich an diesem frühen Dialog.

Wegen des großen Interesses der Industrie hat die Kommission die Zahl der Pilotprojekte für Arzneimittel und nicht-medikamentöse Verfahren deutlich erhöht. Die Industrie wünscht sich eine Harmonisierung der Bewertungsverfahren innerhalb der EU, analog zur bereits europaweit geregelten Zulassung. Das wäre angesichts der sehr unterschiedlichen Gesundheitssysteme allenfalls langfristig zu erreichen. Schon heute kann die Industrie aber große Reibungsverluste vermeiden, wenn sie ihre Zulassungsstudien aufgrund der Beratungen von vornherein so anlegt, dass sie auch für Nutzenbewertungen herangezogen werden können.

Mit den internationalen HTA-Organisationen wie dem britischen NICE und der französischen HAS arbeitet das IQWiG eng zusammen. Daneben pflegt das Institut Kontakte zu wissenschaftlichen Netzwerken und Fachgesellschaften und ist mit Zulassungsbehörden oder auch Interessenvertretern im wissenschaftlichen Gespräch.

Im Jahr 2012 hat das IQWiG eine starke Position in der internationalen wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit erreicht. Jetzt ist es an der Zeit, die Kontakte, den Informationsaustausch und die Zusammenarbeit zu systematisieren, um Themen frühzeitig zu identifizieren und sinnvolle Prioritäten zu setzen. Die Koordination der internationalen Aktivitäten liegt in den Händen des Ressorts Versorgungsqualität.

## Kein Elfenbeinturm

IQWiG-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeiter engagieren sich unter anderem in den folgenden Zusammenhängen:

- INAHTA, das internationale Netzwerk der öffentlichen HTA-Agenturen mit seinen 57 Mitgliedern aus 32 Ländern,
- HTAi, die internationale Fachgesellschaft für Health Technology Assessment, die sich gleichermaßen an die Ersteller und Nutzer von HTA richtet,
- Cochrane Collaboration, das größte internationale Netzwerk für evidenzbasierte Medizin, das 2012 sein 20-jähriges Bestehen feiern konnte,
- G-I-N, das Guidelines International Network, in dem sich Institutionen und Personen zusammengeschlossen haben, die Leitlinien entwickeln oder anwenden,
- EUnetHTA, das European Network for Health Technology Assessment,
- GRADE Working Group, die internationale Arbeitsgruppe, die die GRADE-Methode (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) entwickelt, mit der die Sicherheit von Empfehlungen insbesondere im Zusammenhang mit Leitlinien bewertet werden kann.

Im Folgenden sollen die Arbeit des IQWiG an drei Beispielen veranschaulicht werden.

## Weiterentwicklung der Cochrane-Methoden

Mehrere IQWiG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler engagieren sich in der Cochrane Collaboration. Ein Mitarbeiter des Ressorts Medizinische Biometrie, der seit vielen Jahren eine

Arbeitsgruppe der Cochrane Collaboration in Fragen der Statistik berät und an zwei Cochrane-Methodengruppen mitwirkt, ist seit Mai 2012 außerdem Mitglied der sogenannten RevMan Heterogeneity Working Group.

Der Review Manager (kurz RevMan) ist die Software, mit der Cochrane-Reviews erstellt werden. Die Arbeitsgruppe soll entscheiden, welche Methoden für die Berechnung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten in RevMan aufgenommen werden sollen. Sie soll außerdem Empfehlungen zur Wahl geeigneter Methoden in verschiedenen Datensituationen geben und ein entsprechendes Positionspapier erstellen, das nicht nur Cochrane-Reviewer unterstützt, sondern auch andere Forscher, die Meta-Analysen durchführen.

#### Nomen est omen: GRADE und DECIDE

Die GRADE Working Group ist ein informeller Zusammenschluss von Wissenschaftlern, die an Methoden zur systematischen und transparenten Bewertung der Qualität von Evidenz und zur Ableitung von Empfehlungen, insbesondere im Rahmen von Leitlinien, arbeiten – darunter eine IQWiG-Mitarbeiterin, die 2012 an zwei Treffen in Barcelona und in Berlin teilnahm.

Starke personelle und methodische Überschneidungen gibt es mit dem DECIDE-Projekt (Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence), das 2011 bis 2015 im Rahmen des 7th Framework Programme von der EU-Kommission finanziert wird. Eine IQWiG-Mitarbeiterin gehört dem Beirat für das Work Package 4 an, das sich mit Strategien zur Vermittlung evidenzbasierter Empfehlungen zu diagnostischen Tests befasst.

#### EUnetHTA: Zusammenwachsen durch gemeinsames Handeln

Wie in den Vorjahren hat sich das Institut auch 2012 stark in das europäische HTA-Netzwerk mit seinen 44 assoziierten und 18 kollaborierenden Partnern aus 26 Ländern eingebbracht. Dessen „Joint Action 2“ wird als Projekt der Europäischen Kommission gefördert. Dem Netzwerk gehören ausschließlich Non-Profit-Organisationen an, die von den Ministerien der Mitgliedsländer akkreditiert wurden. Deutschland wird vom IQWiG und vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vertreten. In anderen Ländern sind

beispielsweise Universitätsinstitute oder kleine Abteilungen der Gesundheitsministerien für HTA zuständig; das Netzwerk ist also sehr heterogen. Finanziert wird die Mitarbeit bei EUnetHTA zu 70 % aus EU- und zu 30 % aus Eigenmitteln.

Ziel ist nicht etwa die Übernahme kompletter HTA-Berichte in andere Länder; dazu sind Unterschiede zwischen den nationalen Systemen zu groß. Stattdessen entwickelte man gemeinsam ein sogenanntes Kernmodell, das den Austausch standardisierter Elemente hochwertiger HTA-Berichte ermöglichen und so unnötiger Parallelarbeit in mehreren Ländern vorbeugen soll. Auch mithilfe einer Datenbank zu geplanten und laufenden Berichtsprojekten wird Doppelarbeit vermieden, und potenzielle Kooperationspartner finden sich leichter. Das IQWiG war an der Erprobung des Modells beteiligt und konnte wertvolle Hinweise zu seiner Weiterentwicklung geben.

Das Engagement der beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und die konsequente Orientierung des IQWiG am Patientennutzen sowie an der Transparenz aller Prozesse haben dazu beigetragen, dass die von der EU-Kommission angestrebten europaweiten methodischen HTA-Standards die Grundanforderungen der evidenzbasierten Medizin erfüllen. Die erfolgreiche Arbeit des Netzwerks mündete in den Beschluss der Kommission, mit Joint Action 2 (JA2, 2013–2015) nahtlos und mit einem ansehnlichen Budget von fast 10 Millionen Euro an die Aufbauarbeit der Jahre 2010–2012 anzuschließen. JA2 dient der praktischen Anwendung der in den Vorjahren erarbeiteten Tools und der Intensivierung der grenzüberschreitenden Zusammenarbeit.

An drei der acht sogenannten Work Packages (WP) von JA2 beteiligt sich das IQWiG: als assoziierter Partner an WP1 (Koordination) und an WP5 (Anwendung eines reduzierten Kernmodells auf sogenannte Rapid Assessments, also Schnellbewertungen) sowie in stellvertretender Leitungsfunktion an WP7 (Pilotprojekte und Leitlinien für die Methodenentwicklung und Evidenzgenerierung).

# Das IQWiG bezieht Position

**A**ls unabhängiges wissenschaftliches Institut beschränkt sich das IQWiG nicht darauf, die ihm erteilten Aufträge auf Basis der jeweiligen Gesetzeslage zu bearbeiten. Vielmehr fließt sein Know-how auch in öffentliche Stellungnahmen ein, die zur Verbesserung der wissenschaftlichen und gesetzlichen Grundlagen beitragen sollen (siehe IQWiG.de – Projekte & Ergebnisse – Publikationen – IQWiG-Stellungnahmen).

## Konsens zu indirekten Vergleichen

Ein Novum ist die gemeinsame Stellungnahme des Instituts und zweier bedeutender Fachgesellschaften: Das IQWiG, die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS) und die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) erklärten im Februar 2012, welchen Stellenwert Ergebnisse aus indirekten Vergleichen im Rahmen von Nutzenbewertungen haben können.

Möchte man beispielsweise die Arzneimittel A und B vergleichen und gibt es keine geeigneten hochwertigen Studien dazu, kann man auch Studien heranziehen, in denen A mit C und C mit B verglichen wurde. Neben solchen einfachen indirekten Vergleichen kommen auch sogenannte Netzwerk-Meta-Analysen zum Einsatz, in denen Ergebnisse direkter und indirekter Vergleiche kombiniert werden.

Die beiden Fachgesellschaften und das Institut stimmen darin überein, dass aus solchen indirekten Vergleichen und Netzwerk-Meta-Analysen in der Regel maximal Hinweise und keine Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können: Zu groß ist das Verfälschungsrisiko, zu gering damit die Ergebnissicherheit. Für einen handfesten Beleg muss demnach auch in Zukunft der „Goldstandard“ eingehalten werden: Nötig sind direkte Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien. Außerdem stellen die Unterzeichner fest, dass es weiterer Forschung bedarf, um methodische Probleme bei sogenannten adjustierten indirekten Vergleichen zu lösen und Netzwerke aus direkten und indirekten Vergleichen besser auf ihre Konsistenz prüfen zu können.

## Wortmeldungen zu Plänen der Legislative

Zu den Entwürfen der 16. AMG-Novelle, die im Oktober in Kraft trat, gab das IQWiG zwei Stellungnahmen ab. Die mit dieser Ergänzung des Arzneimittelgesetzes eingeführte Pflicht zur Ver-

öffentlichung der Ergebnisse bestimmter klinischer Studien sah das Institut als Schritt in die richtige Richtung, der aber nicht ausreicht: Auch die Ergebnisse von Untersuchungen nicht in Verkehr gebrachter Arzneimittel sollten veröffentlicht werden, um Rückschlüsse auf verwandte Wirkstoffe zu ermöglichen und Studienwiederholungen zu vermeiden, die die Studienteilnehmer unnötig belasten. Außerdem würde eine Veröffentlichungspflicht für solche Studien Ressourcen für klinische Prüfungen mit sinnvolleren Fragestellungen freistellen.

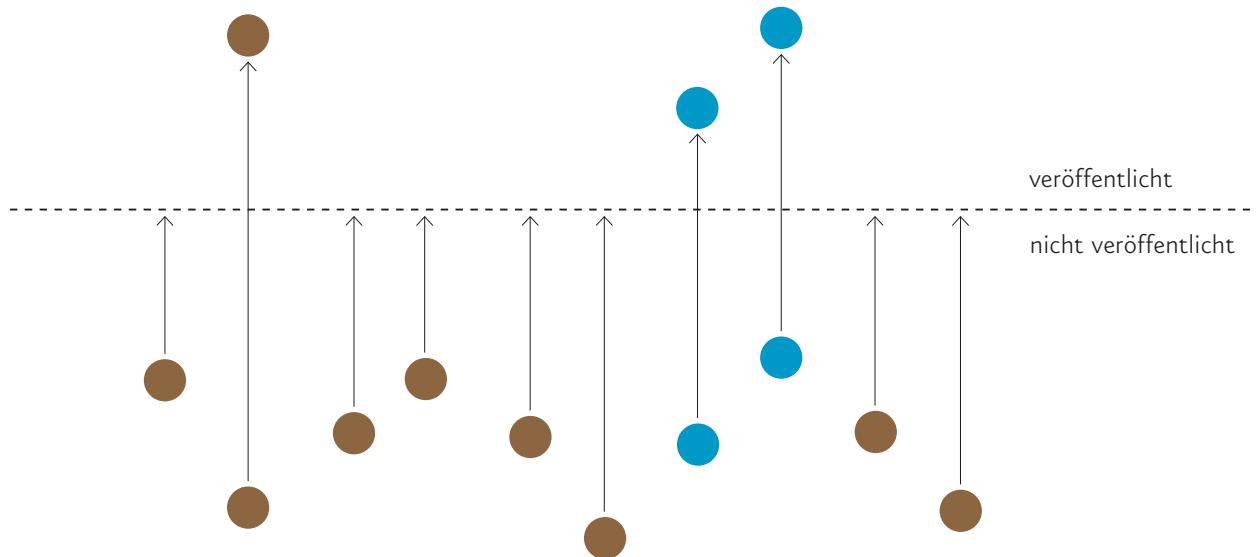
Die Beschränkung auf Studien, die nach 2004 durchgeführt wurden, ist ebenfalls nicht sinnvoll, denn viele heute verschriebene Medikamente sind vor 2004 klinisch erprobt worden. Dass nur Studien der Phasen III und IV öffentlich zugänglich gemacht werden sollen, ist bedauerlich: Auch Phase-II-Studien gehen häufig in die Bewertungen des IQWiG ein.

Diese Kritikpunkte fanden aber keinen Eingang in den Gesetzes- text. Auch einen Vorschlag der EU-Kommission zur Dokumentation klinischer Studien in öffentlich einsehbaren Datenbanken der EU bezeichnete das Institut als sinnvoll, aber zu kurz greifend, da Umfang und Format der einzutragenden Angaben unklar blieben. Der Entwurf war bis Ende des Jahres noch in der Diskussion im EU-Parlament.

Zwei Anträge von Bundestagsfraktionen zur Erhöhung der Sicherheit von Medizinprodukten (Bundestagsdrucksachen 17/8920 und 17/9932) begrüßte das IQWiG nachdrücklich: Die Ungleichbehandlung beim Marktzugang von Arzneimitteln und Hochrisiko-Medizinprodukten ist sachlich unbegründet; auch Medizinprodukte sollten vor der Zulassung in randomisierten kontrollierten Studien auf ihren Nutzen und Schaden untersucht werden.

Der Bundestag hat die beiden Anträge im Januar 2013 allerdings mehrheitlich abgelehnt. Welche Folgen der Verzicht auf solche Standards haben kann, zeigte nicht zuletzt der Rapid Report zu den antikörperbeschichteten Stents (siehe S. 22).

Einige Empfehlungen, die das IQWiG im Juli 2012 zum Referentenentwurf des sogenannten Krebsplan-Umsetzungsgesetzes abgegeben hatte, fanden dagegen Eingang in das Krebsfrüh- erkennungs- und -registergesetz (KFRG), das vom Kabinett im



- negativer Ergebnis (z. B. „wirkt nicht besser“)
- positiver Ergebnis (z. B. „wirkt besser“)

Die Ergebnisse vieler medizinischer Studien werden nie veröffentlicht – Experten schätzen: bis zu 50 %. Werden bevorzugt Studien mit positiven Ergebnissen veröffentlicht, so liegt ein Publication Bias vor. Obwohl im Beispiel mehr Studien negative Ergebnisse hatten, entsteht durch die selektive Veröffentlichung ein positiver Gesamteindruck.

August 2012 beschlossen wurde und im April 2013 in Kraft trat. Nunmehr werden Krebspatienten, die sich zuvor gegen eine Krebs-Früherkennungsuntersuchung entschieden hatten, nicht mehr durch höhere Zuzahlungen belastet. Das Institut begrüßte dies, da solche Untersuchungen mit Risiken verbunden sind und ein Nutzen oftmals nicht belegt ist.

Umso weniger konnte das IQWiG nachvollziehen, warum die Teilnahme an den sogenannten Gesundheitsuntersuchungen (Untersuchungen zur Früherkennung von Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen sowie Diabetes) weiterhin Bedingung für die reduzierte Belastungsgrenze für chronisch Kranke bleibt: Positive Effekte solcher Gesundheitsuntersuchungen auf die Sterblichkeit oder die Morbidität sind nicht gesichert, zugleich besteht die Gefahr von Überdiagnosen.

### Alle Studiendaten veröffentlichen!

Immer wieder muss das IQWiG feststellen, dass ihm längst nicht alle Studiendaten vorliegen, die es für seine Nutzenbewertungen benötigt. Ein typisches Beispiel ist die Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom, einer Krebserkrankung des Rückenmarks. Im Januar 2012 legte das Institut dazu

einen Abschlussbericht und ein Arbeitspapier vor (siehe S. 16). Nicht genug damit, dass viele der verfügbaren Studien keine Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten und verzerrungsanfällig sind: Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fanden auch Hinweise auf große, zum Teil unter deutscher Leitung und mit öffentlichen Mitteln durchgeführte Studien, deren Ergebnisse nie vollständig veröffentlicht wurden. Und selbst auf Nachfrage stellten einige Studienleiter die Daten nicht zur Verfügung.

Wenn für einen großen Teil der Probandinnen und Probanden Daten fehlen, kann das IQWiG einer Therapie aber keinen Zusatznutzen attestieren. „Dass Forscher Studiendaten nicht veröffentlichen und sie uns trotz mehrfacher Anfragen nicht zur Verfügung gestellt haben, ist nicht zu rechtfertigen – auch und gerade angesichts der Schwere der Erkrankung und des zum Teil hohen Risikos der Therapien“, kommentierte Institutsleiter Jürgen Windeler den Vorgang. „Wir haben dergleichen bei pharmagesponserten Studien bereits häufiger erlebt. Nun müssen wir feststellen, dass auch die Ergebnisse von Studien, die überwiegend aus öffentlichen Mitteln finanziert wurden, nicht vollständig offengelegt werden.“

## Mitarbeiterpublikation

Wieseler B, McGauran N et al. **Access to regulatory data from the European Medicines Agency: the times they are a-changing.** Systematic Reviews 2012; 1:50.

Um zu vermeiden, dass die Nichtveröffentlichung eines nicht zufälligen Teils der Studienergebnisse die Aussagen systematischer Reviews verzerrt, muss man die Zulassungsstudien einsehen. Aber da den pharmazeutischen Unternehmen der Eintrag von Studienergebnissen in Register freigestellt ist, liegen solche Dokumente längst nicht für alle Studien vor. Die EMA hat erst 2010 angekündigt, ihren bis dahin restriktiven Kurs zu ändern, und stellt wichtige Teile klinischer Studienberichte nun zur Verfügung – allerdings nur auf Anfrage und nur für neue Studien.

Gegen die Veröffentlichung wird oft der Datenschutz ins Feld geführt: Die Studien enthalten vertrauliche Patienteninformationen. Aber dieses Problem ist relativ einfach zu lösen. So könnten bei sehr seltenen Erkrankungen, bei denen die Studienteilnehmer identifizierbar wären, die Patientenlisten von den übrigen Studienunterlagen getrennt und zurückgehalten werden.

Andere Probleme klinischer Studien wie Interessenkonflikte und unsaubere Dateninterpretationen lassen sich gerade nicht durch Geheimhaltung, sondern nur durch mehr Transparenz beheben.

**Fazit:** Daten aus Studienberichten an Zulassungsbehörden sind eine unverzichtbare Informationsquelle für systematische Reviews. Angesichts erheblicher Gesundheitsrisiken und Kosten durch den Publication Bias sollte die EMA Studienberichte regelhaft veröffentlichen.

## Studienberichte unverzichtbar

In einem Schwerpunkttheft des „British Medical Journal“ zum Thema „unpublizierte Daten“ stellten IQWiG-Wissenschaftler Anfang 2012 einen Vergleich dreier Dokumentsorten über klinische Studien vor: Studienberichte für die Zulassung von Arzneimitteln, Einträge in Register für Studienergebnisse und Publikationen in Fachzeitschriften (Wieseler B et al. Impact of document type on the quality of reporting of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports and journal publications. BMJ 2012; 344:d8141).

Dafür haben sie alle verfügbaren Dokumente aus 16 im IQWiG bewerteten Herstellerdossiers über neue Arzneimittel darauf untersucht, ob sie Antworten auf vorab festgelegte Fragen zu den Methoden und den Ergebnissen der Studien enthalten. Die nicht frei zugänglichen, nur den Zulassungsbehörden vorgelegten Studienberichte lieferten erwartungsgemäß die meisten Informationen. Frei zugängliche Registereinträge lagen für weniger als 40 % der Studien vor und beantworteten nur ein knappes Drittel der Fragen zur Methodik und gut zwei Drittel der Fragen zu den Ergebnissen der Studien. Fachpublikationen enthielten Informationen zu gut der Hälfte der Methoden- und zu 40 % der Ergebnisfragen. Seltener als in den entsprechenden Registereinträgen wurde darin über unerwünschte Ereignisse berichtet. Einträge in Studienergebnisregister und Publikationen machen also unvollständige Angaben über klinische Studien, können einander aber ergänzen.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die standardisierte Registrierung von Studienergebnissen weltweit Pflicht sein sollte, um die erheblichen Informationsdefizite über klinische Studien zu verringern. Registereinträge müssen international vergleichbar sein, und ihr Informationsgehalt muss für Nutzenbewertungen wirklich ausreichen. Zudem sollte die europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA Studienberichte aus älteren Studien regelhaft zugänglich machen.

## Gesichertes Medizinwissen bekannter machen

Die Arbeit des IQWiG betrifft alle Ebenen des Gesundheitswesens – von Patientinnen und Patienten über Leistungserbringer und die medizinischen Wissenschaften bis zur Gesundheitspolitik. Die Ergebnisse des IQWiG bei allen Beteiligten bekannt zu machen, ist daher eine Daueraufgabe. So hat Institutsleiter Jürgen Windeler im Jahr 2012 unter anderem der NRW-Gesundheitsministerin Barbara Steffens und der Gesundheitspolitischen Kommission der Heinrich-Böll-Stiftung Besuche abgestattet. Umgekehrt war das Institut auch Gastgeber.

### Gesundheitsminister Bahr informierte sich

Bei seinem Besuch am 1. Oktober 2012 hat sich Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr über die Arbeitsweise des Instituts informiert. Im Vordergrund standen die Nutzenbewertung von medizinischen Verfahren und die Erstellung von Gesundheitsinformationen für Bürgerinnen und Bürger.

„Die frühe Nutzenbewertung wird professionell und kompetent umgesetzt“, stellte der Minister fest. Die Ergebnisse der Dosierbewertungen widerlegten die Befürchtungen, die Kritiker im Vorfeld des Gesetzes geäußert hätten: „Patientinnen und Patienten erhalten auch weiterhin echte Innovationen auf dem Arzneimittelmarkt, also Wirkstoffe mit einem Zusatznutzen.“

Die enge Zusammenarbeit des IQWiG mit Institutionen in Frankreich und Großbritannien, die ebenfalls Nutzenbewertungen verantworten, nannte er „äußerst wertvoll“ – ebenso wie den Ansatz, Bürgerinnen und Bürger bei eigenverantwortlichen Entscheidungen in Gesundheitsfragen zu unterstützen, ohne sie zu bevormunden.

### NRW-Patientenbeauftragte Lehmann zu Besuch

Die Menschen zuerst: Dieser Leitgedanke der nordrhein-westfälischen Patientenbeauftragten, Dr. Eleftheria Lehmann, ist auch zentraler Bewertungsansatz des IQWiG. Deshalb hatte das Institut Eleftheria Lehmann im September 2012 als Ehrengast zum zweiten Patiententag eingeladen (siehe S. 53).

Ein erneuter Besuch bot Ende Oktober Gelegenheit, sich mit ihr über die Einbindung der Patientensicht in die Nutzenbewertungen und über Kommunikation und Transparenz von Medizininformationen auszutauschen. Ein großes Anliegen war ihr die Verwendung einfacher Sprache in Patienteninformationen,



Minister Daniel Bahr zu Besuch im IQWiG

die auch beim IQWiG wegen der breiten Zielgruppe der Website [Gesundheitsinformation.de](http://Gesundheitsinformation.de) ein wichtiges Thema ist.

### IQWiG-Publikationen gewinnen Reichweite

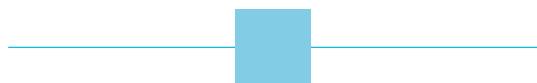
Ebenso wichtig wie persönliche Begegnungen ist eine weite Verbreitung der IQWiG-Arbeitsergebnisse. Auch hier gab es 2012 Erfolge zu vermelden: Neben den bereits seit längerem bedienten Literaturdatenbanken von G-I-N, CRD-HTA und INAHTA verzeichnen nun auch die Datenbanken der National Library of Medicine (NLM) und der Deutschen Nationalbibliothek (DNB) wissenschaftliche Publikationen des IQWiG.

Für die internationale Dissemination sind vor allem die von der NLM ausgewählten englischen Kurzfassungen wichtig, die nun in PubMed zu finden sind – einer der bedeutendsten Informationsquellen im Bereich der Medizin und der angrenzenden Wissenschaften (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23101074>). Die DNB ist die zentrale Archivbibliothek und das nationalbibliografische Zentrum Deutschlands. Zurzeit werden ihr die Publikationen aus der Schriftenreihe „IQWiG-Berichte“ gemeldet. Über einen hinterlegten Link haben Nutzerinnen und Nutzer der DNB die Möglichkeit, auf den Webseiten des IQWiG den jeweiligen Volltext aufzurufen.





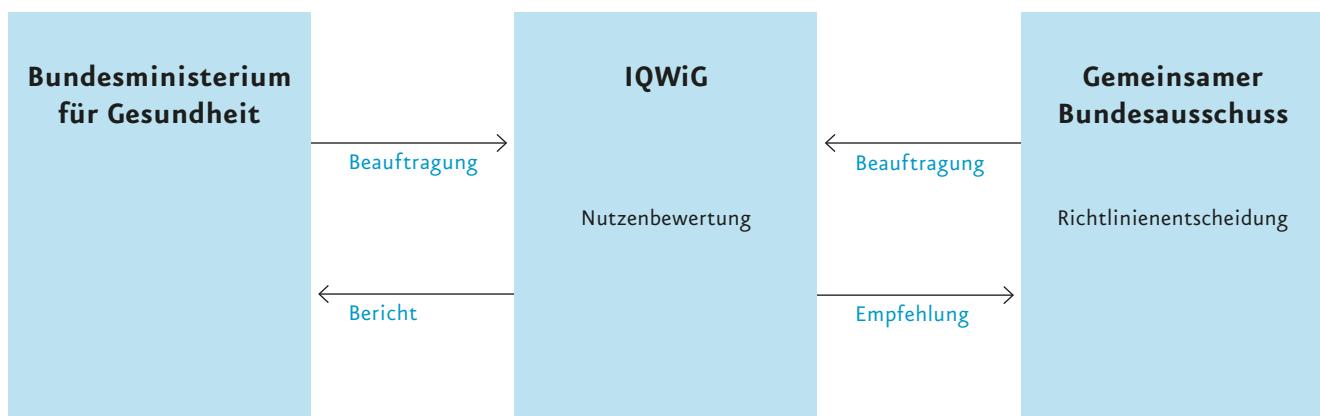
## DAS INSTITUT



## DAS INSTITUT

### Aufgaben

Als fachlich unabhängiges wissenschaftliches Institut untersucht das IQWiG seit 2004 den Nutzen und den Schaden von medizinischen Maßnahmen für Patientinnen und Patienten. In Form von wissenschaftlichen Gutachten und allgemein verständlichen Gesundheitsinformationen berichtet das Institut über Vorteile und Nachteile von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden – und über Wissenslücken in der Medizin, die auf weiteren Forschungsbedarf hinweisen. Diese Informationen unterstützen Entscheidungsprozesse in der Politik und Selbstverwaltung sowie in der Versorgung, auch im Arzt-Patienten-Gespräch.



Die meisten Aufträge zur Nutzenbewertung erhält das IQWiG vom G-BA, der seine Entscheidungen auf der Basis der Empfehlungen des Instituts trifft.

Die Berichte des IQWiG entstehen auf Basis der evidenzbasierten Medizin, also auf Grundlage von verlässlichen wissenschaftlichen Belegen. Der Bewertungsmaßstab ist dabei das Wohl der Patientinnen und Patienten: Ein Verfahren muss das Leben verlängern oder Beschwerden und Komplikationen verringern oder die Lebensqualität verbessern. Ein veränderter Laborwert allein genügt nicht.

Die grundlegenden Aufgaben des Instituts sind seit 2004 im Sozialgesetzbuch (Fünftes Buch: Gesetzliche Krankenversicherung, SGB V) beschrieben. Zu ihnen gehört die Bewertung von Operations- und Diagnoseverfahren, Arzneimitteln sowie Behandlungsleitlinien. Auf Basis der evidenzbasierten Medizin befasst sich das IQWiG außerdem mit den Grundlagen für strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch Kranke, sogenannte Disease-Management-Programme (DMP). Nachfolgende Gesundheitsreformen (2007 GKV-WSG, 2011 AMNOG, 2012 die 16. AMG-Novelle) haben die Institutaufgaben angepasst und erweitert.

## Institutsentwicklung 2012

Das Jahr 2012 war im IQWiG geprägt durch das erhebliche personelle Wachstum und den Umzug in die neuen Büroräume – beides Folgen der neuen Aufgaben. Von etwa 44 seit 2010 neu geschaffenen Stellen gehen allein 34 auf das AMNOG zurück. Weil die ehemaligen Büroräume im rechtsrheinischen Köln-Kalk keinen Platz boten für die neuen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, bereitete das Institut 2011 den Umzug vor.

Im Februar 2012 war es dann so weit: Das IQWiG nutzte die Karnevalstage zum Packen von Umzugskisten. In den letzten Februartagen ging der Umzug von Menschen, Möbeln und Technik in den Mediapark auf der linken Rheinseite völlig problemlos vonstatten: Die Server und damit die Internetseiten des IQWiG waren nur ein Wochenende lang nicht erreichbar, und am 29. Februar 2012 waren alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wohlbehalten an ihren neuen Arbeitsplätzen angekommen, sodass die Institutsarbeit nahtlos weiterlief.

Die Verwaltung war noch das gesamte Jahr damit beschäftigt, Büros, Flure und Konferenzräume mit weiteren Möbeln und der nötigen Technik auszustatten. Für den größten Teil der IQWiG-Besatzung war das Kapitel Umzug aber im Juni abgeschlossen: Dann schmückten rund 100 klein- und großformatige Fotos in Stoffdruck die Flure und Besprechungsräume der sechs Büroetagen.

Bei einem internen Fotowettbewerb hatten zwischen Dezember 2011 und Januar 2012 35 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter 775 Fotos eingereicht. Eine siebenköpfige Jury repräsentierte die teilnehmenden Ressorts und wählte aus dem anonymisierten Bilderpool in einem doppelt verblindeten Verfahren die Fotos für die Büroräume aus. Während einer zweiwöchigen „Vernissage“ waren alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aufgerufen, ihren Bildfavoriten zu benennen. Prämiert wurden Anfang Juli 2012 die drei besten Bilder. Mit dieser Zeremonie war das IQWiG endgültig im KölnTurm angekommen.

2004

19

31

52

77

92

103

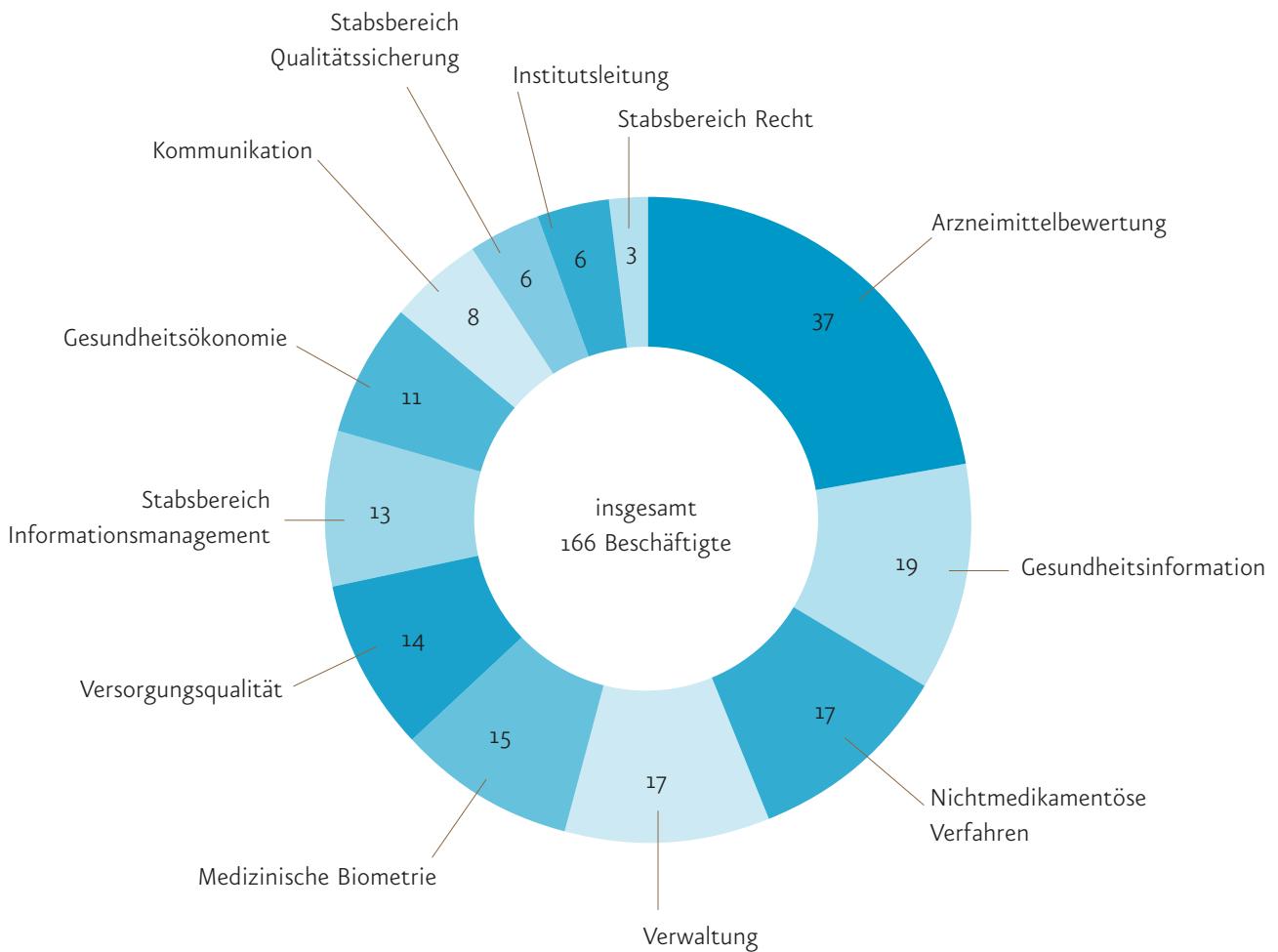
106

128

2012

132

Die Entwicklung der Mitarbeiterzahlen spiegelt das Aufgabewachstum. (Stichtag jeweils 1. Januar außer im Jahr 2004)



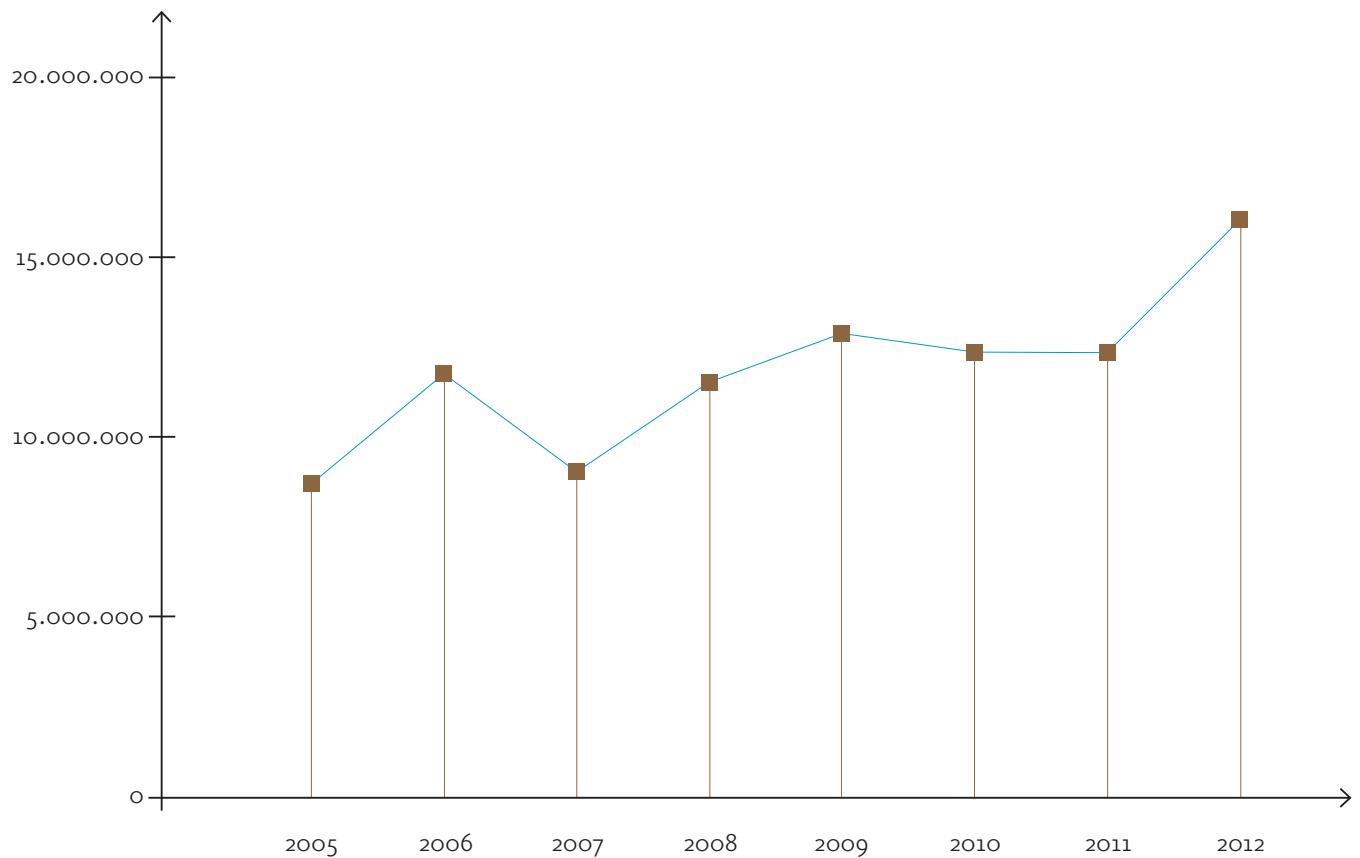
Ende 2012 hatte das IQWiG 166 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (einschließlich ruhender Arbeitsverhältnisse und studentischer Hilfskräfte).

## Personal

Das IQWiG ging mit 138 Beschäftigten ins Jahr 2012, ruhende Beschäftigungsverhältnisse wie Elternzeiten mitgerechnet. Hinzu kamen 17 Aushilfen, überwiegend studentische Hilfskräfte. Der Frauenanteil betrug ungefähr 70 Prozent. Am Ende des Jahres war das Institut auf 166 Mitarbeiter angewachsen.

Im IQWiG ist mittlerweile eine breite Vielfalt an Berufen und Fachrichtungen vertreten: promovierte und habilitierte Wissenschaftler, Pflegeberufe und medizinische Assistentinnen, Wissenschaftsjournalisten und Medical Writer, Systementwickler, Fachangestellte für Bürokommunikation oder medizinische Dokumentation, Industriemechaniker u. v. m. Unter den Studienfächern der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind nicht nur – erwartungsgemäß – Humanmedizin mit unterschiedlichen Fachgebieten, Biologie, Gesundheitsökonomie, Pharmazie/Pharmakologie, Mathematik, Biomathematik und Statistik vertreten, sondern beispielsweise auch Soziologie, Psychologie, Ökotrophologie, Sportwissenschaften, Theologie, Germanistik, Betriebswirtschaft und Jura.

Je mehr Menschen im IQWiG arbeiten und je seltener sie sich wegen der Verteilung auf sechs Büroetagen begegnen, desto wichtiger werden gemeinsame Fortbildungen, ressortübergreifende Projekte und Workshops zum fachlichen Austausch sowie Institutsversammlungen für den Zusammenhalt. Jeden Montag treffen sich die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im großen Konferenzraum: meist zu einer institutsinternen Fortbildung und einmal pro Monat zur Institutsversammlung, auf der Leitung, Ressorts, Stabsbereiche und Betriebsrat von ihrer Arbeit berichten, neue Kolleginnen und Kollegen begrüßt sowie organisatorische Belange des IQWiG diskutiert werden.

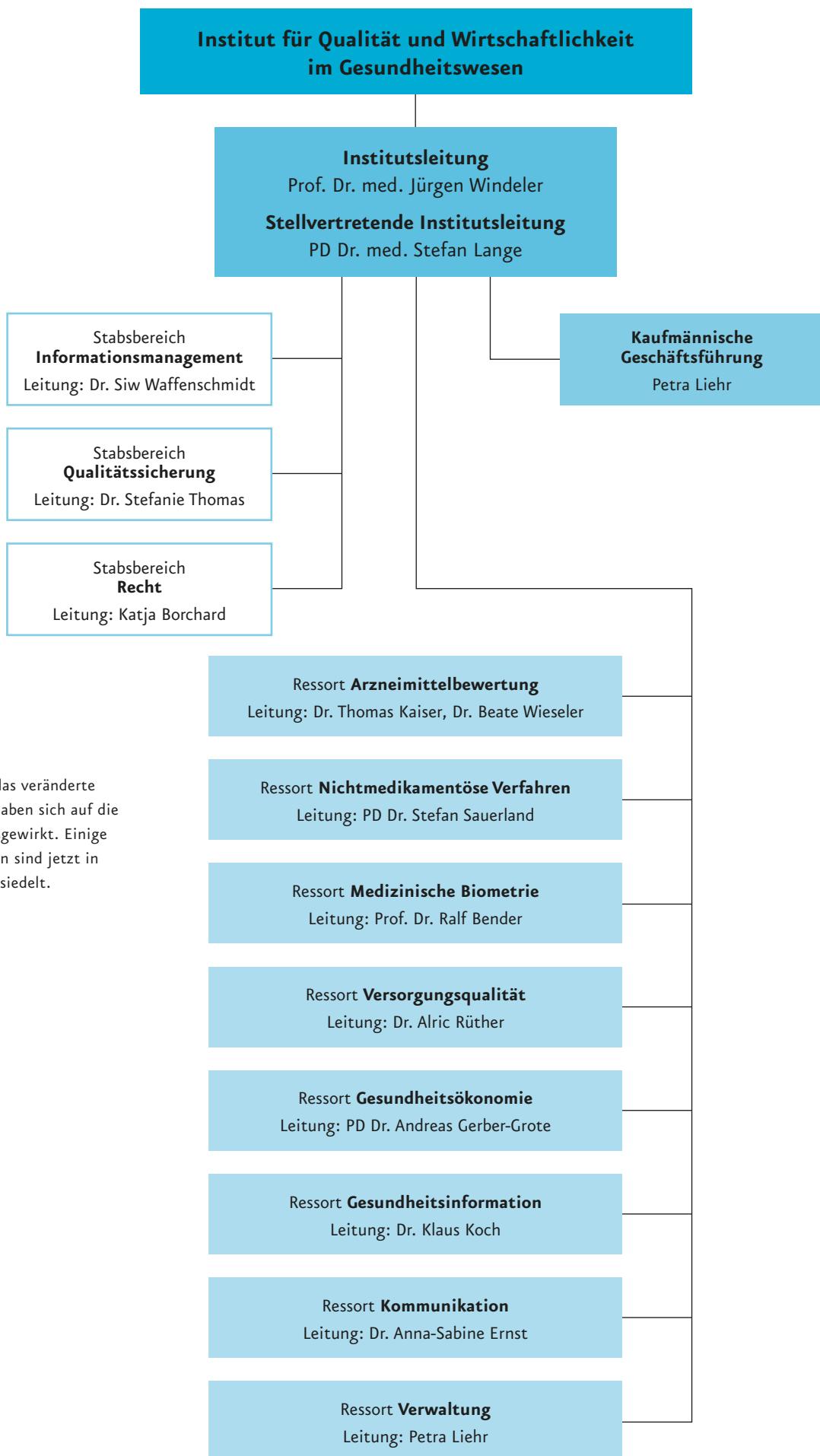


Die Entwicklung der Jahresabschlüsse bildet das Wachstum des Instituts und die Erweiterung seiner Aufgaben ab.

## Finanzen

Finanziert wird das Institut durch Zuschläge für stationäre und ambulante medizinische Leistungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung. Der Zuschlag für jeden Krankenhausfall und die Anteile der Kassenärztlichen und Kassenzahnärztlichen Vereinigungen werden jährlich vom G-BA festgelegt, eingezogen und an das Institut weitergeleitet. Die Höhe des Systemzuschlags für das Jahr 2012 betrug im stationären Sektor 93 Cent und im ambulanten vertragsärztlichen und vertragszahnärztlichen Sektor rund 2,79 Cent pro Fall.

Den vom Vorstand aufgestellten Haushaltsplan für 2012 hat der Stiftungsrat im November 2011 genehmigt. Die Erhöhung des Haushaltsvolumens auf 17.571.000 € geht maßgeblich auf die neuen Aufgaben, die gestiegene Mitarbeiterzahl, den Umzug und die vergrößerten Büroflächen zurück. Vor allem wegen unbesetzter Stellen wurde das angesetzte Volumen bis Ende 2012 nicht voll ausgeschöpft. Die verbliebenen Betriebsmittel wurden zur Finanzierung des Haushaltplanes 2013 herangezogen. Mit 17.880.000 € hat er ungefähr dasselbe Volumen wie der Haushaltssplan für 2012.



# INSTITUTSSTRUKTUR

## Institutsleitung

Die Leitung wird auf Vorschlag des Stiftungsrats vom Vorstand bestellt und vertritt das Institut sowohl gegenüber den Organen und Gremien als auch gegenüber den Auftraggebern und der Öffentlichkeit. Institutsleiter Jürgen Windeler und sein Stellvertreter Stefan Lange verantworten die Umsetzung aller Aufgaben gemäß den mit dem G-BA vereinbarten Prioritäten. Sie tragen die Personalverantwortung und berichten dem Vorstand regelmäßig über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse.

## Stabsbereich Qualitätssicherung

Hohe Qualitätsansprüche gelten im IQWiG nicht nur für die zu bewertenden medizinischen Maßnahmen, sondern auch für die Berichte selbst. Dem wird das Institut seit Aufnahme seiner Tätigkeit mit umfassenden Qualitätssicherungsprozessen gerecht. Dies dürfte maßgeblich dazu beigetragen haben, dass das Bundessozialgericht bei den Gutachten des IQWiG mittlerweile von einer „Richtigkeitsgewähr“ ausgeht.

Ein wesentlicher Schritt der IQWiG-internen Qualitätssicherung besteht in einer Schlussprüfung vor der Veröffentlichung eines jeden Berichts, und zwar sowohl in formaler als auch in inhaltlicher Hinsicht. Zusätzliche Aufgaben und eine steigende Zahl von Bewertungsaufträgen hatten zur Folge, dass immer mehr Berichte abschließend durchgesehen, also einem internen Review unterzogen werden mussten – bei der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG zudem innerhalb einer kurzen Frist. Diese letzte Durchsicht dient unter anderem der Wahrung institutseitig konsistenter wissenschaftlicher Methoden und Verfahrensweisen, bis hin zu einer einheitlichen Terminologie, und sollte daher nicht in den Ressorts erfolgen, in denen die Berichte geschrieben werden.

Anfangs war die übergreifende inhaltliche Sichtung bei den Ressort- und Institutsleitern angesiedelt. Auch um diese zu entlasten, wurde Ende 2011 der Stabsbereich Qualitätssicherung eingerichtet, dem Ende 2012 sechs Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter angehörten. Seither fallen sowohl abschließende fachlich-wissenschaftliche Prüfungen vor der Produktionsfreigabe als auch die formalen Arbeiten der technischen Redaktion in die Verantwortung des neuen Stabsbereichs, der eng mit der Institutsleitung zusammenarbeitet.

In einer Querschnittsfunktion pflegt der Stabsbereich auch die wachsende Sammlung standardisierter Arbeitsanleitungen und Prozessübersichten im IQWiG. Gerade in den Wachstumsjahren 2011 und 2012, in denen zahlreiche neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eingearbeitet werden mussten, hat es sich ausgezahlt, dass interne Prozesse seit vielen Jahren klar strukturiert und ausführlich dokumentiert werden. Diese Dokumentation abgestimmter, verbindlicher Vorgehensweisen und Ansprechpartner für bestimmte Aufgaben ist eine wichtige Grundlage für das verlässliche Projektmanagement des Instituts.

Durch ihre ressortübergreifenden Reviews haben die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Stabsbereichs die Wahrung einer konsistenten Vorgehensweise bei den Bewertungen ständig im Blick. Diese Perspektive bringen sie in die Weiterentwicklung der IQWiG-Methoden ein. Außerdem stellen sie der Fachöffentlichkeit die Vorgehensweise des Instituts unter anderem auf Kongressen vor.

## Stabsbereich Informationsmanagement

Ausgangspunkt für die Bewertungen des IQWiG ist die Recherche nach veröffentlichten wie unveröffentlichten Studien und entsprechender Fachliteratur, unter anderem in medizinischen Literaturdatenbanken und Studienregistern. Seit Ende 2011 ist auch diese Aufgabe in einem eigenen Stabsbereich angesiedelt. In Querschnittsfunktion unterstützt er alle Ressorts sowie die externen Sachverständigen des IQWiG bei ihrer inhaltlichen Arbeit. Der Stabsbereich – Ende 2012 waren es acht Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sowie einige studentische Hilfskräfte – entwickelt maßgeschneiderte Recherchestrategien für die unterschiedlichen Projekte und führt die Recherchen auch selbst durch.

Im Dienste von Transparenz und Reproduzierbarkeit werden sowohl die Recherchestrategie als auch das Rechercheergebnis ausführlich dokumentiert. Unterstützt vom Stabsbereich wählt die Projektleitung im Fachressort dann mithilfe ihrer im Vorfeld festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien diejenigen Artikel und Studien aus, die auf die Evidenzlage zum Projektthema analysiert werden sollen. Der Stabsbereich beschafft schließlich die relevante Literatur und sorgt dafür, dass sie in den IQWiG-Berichten korrekt zitiert wird.

Bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln untersucht der Stabsbereich die Informationsbeschaffung in den Herstellerdossiers: Geprüft wird, ob Suchstrategie und Suchtechnik angemessen waren und das Suchergebnis vollständig ist. Als zentraler Ansprechpartner für das Thema Recherche und Literaturmanagement im IQWiG beobachtet das Team auch die wissenschaftliche Entwicklung seines Arbeitsbereichs und arbeitet in eigenen wissenschaftlichen Projekten an der Weiterentwicklung von Recherchemethoden. Darüber hinaus betreut der Stabsbereich auch die Institutsbibliothek, und er führt für die IQWiG-Kolleginnen und -Kollegen Fortbildungen in professioneller Literaturrecherche sowie in der Anwendung von Literaturverwaltungsprogrammen und Software zur Selektion von Studien durch.

## Stabsbereich Recht

Weil mit dem Aufgabenspektrum, der Größe und dem Haushaltsvolumen des Instituts auch die Menge, Vielfalt und Komplexität der zu klarenden juristischen Fragen und der einzuhaltenden rechtlichen Vorschriften angewachsen ist, wurde das Justiziariat des IQWiG ebenfalls zu einem Stabsbereich ausgebaut, der der Institutsleitung zugeordnet ist. Mit drei Personen ist er der kleinste der drei Stabsbereiche. Er vertritt die rechtlichen Interessen des Instituts und berät die Institutsleitung sowie alle Ressorts in sämtlichen Rechtsfragen.

Der Stabsbereich Recht erstellt und prüft Verträge, z. B. für europäische Kooperationen, fertigt Rechtsgutachten an und begleitet und steuert externe Rechtsanwältinnen und Rechtsanwälte. Außerdem arbeitet er an der Erstellung von internen Prozessbeschreibungen mit und prüft diese. Aufgabenschwerpunkte sind das Vertrags- und Vergaberecht, das Urheberrecht, das Arbeitsrecht, das Stiftungsrecht sowie das Internet- und Medienrecht.

Der Stabsbereich fungiert auch als Vergabestelle des Instituts und ist damit in Zusammenarbeit mit den beteiligten Ressorts für die Vorbereitung und Durchführung von – teils europaweiten – Vergabeverfahren für Lieferungen und Dienstleistungen verantwortlich, z. B. auch für die Vergabeverfahren zur Gewinnung externer Sachverständiger für die Projektbearbeitung. Wirtschaftlichkeit ist dabei im IQWiG oberstes Gebot; schließlich stammt das Budget von allen gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland.

**13** Berichtspläne

**11** Rapid Reports

**25** Dossierbewertungen

**7** Vorberichte

**10** Abschlussberichte

**1** Arbeitspapier

2012 hat das IQWiG neben 25 Dossierbewertungen zahlreiche weitere Arbeitsergebnisse veröffentlicht.

### Ressort Arzneimittelbewertung

Nutzen und Schaden von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln stehen im Mittelpunkt der Arbeit dieses Fachressorts. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vergleichen Arzneimittel auch mit anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Maßnahmen, um festzustellen, welche Vor- und Nachteile sie für Patientinnen und Patienten bieten.

Ausgangspunkt dafür sind in der Regel Aufträge des G-BA. Unter Einbindung externer Sachverständiger entstehen verschiedene Formen von Nutzenbewertungen: Bei der frühen Nutzenbewertung begutachtet das Ressort die Angaben der Hersteller in den Dossiers, die diese beim G-BA einreichen. Die Bewertungsergebnisse werden als Dossierbewertung des IQWiG veröffentlicht. Hintergrund dieser Bewertung sind die 2011 in Kraft getretenen Regelungen des AMNOG (siehe S. 8). In Zusammenarbeit mit dem G-BA erstellt und überarbeitet das Ressort auch die Vorlagen für diese Dossiers.

Bis einschließlich 2012 hat das Ressort neben 28 Dossierbewertungen insgesamt 41 weitere Nutzenbewertungen (Berichte und Rapid Reports) veröffentlicht. Grundlage dafür sind eigene

systematische Recherchen nach veröffentlichten und unveröffentlichten Studien. Die Vorgehensweise ist dabei von der Art des Auftrags abhängig: Vor der Erstellung eines Rapid Reports wird aus Zeitgründen – anders als bei einem „normalen“ Bericht – kein Berichtsplan und kein Vorbericht veröffentlicht, und es erfolgt keine Anhörung.

Darüber hinaus arbeiten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Ressorts an der Weiterentwicklung der Methoden von Arzneimittel-Nutzenbewertungen und tragen zum Erkenntnisfortschritt internationaler wissenschaftlicher Arbeitsgruppen bei, u. a. beim europäischen Projekt EUnetHTA (siehe S. 35). Ein Thema, dem sich das Ressort besonders widmet, ist die Publikation aller Studien, denn fehlende Daten erschweren immer wieder die Bewertung (siehe S. 37). Über ihre wissenschaftlichen Arbeitsergebnisse und Bewertungsmethoden berichten die Mitarbeiter des Ressorts in Vorträgen auf nationalen und internationalen Expertentreffen und in Form von Publikationen in anerkannten Fachzeitschriften.

## Ressort Nichtmedikamentöse Verfahren

Medizinische Interventionen, die sich nicht oder nicht allein auf den Einsatz von Arzneimitteln stützen, stehen im Mittelpunkt dieses Fachressorts. Zu den nichtmedikamentösen Verfahren zählen Operationsmethoden, strahlentherapeutische Verfahren, zahnmedizinische Behandlungen, aber auch komplexe Interventionen, bei denen verschiedene Therapiekomponenten zu einem Verfahren zusammengefasst werden. Auch Diagnosemethoden, z. B. bildgebende Verfahren wie PET, und Reihenuntersuchungen (Screening) zur Früherkennung von Krankheiten werden von diesem Ressort bewertet.

Die Nutzenbewertungen entstehen in der Regel auf Basis eines G-BA-Auftrags und in Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen. Zunächst legen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Anlehnung an die Auftragsbeschreibung die exakte Fragestellung für die Bewertung fest. Nach Literaturrecherche und -auswahl werden die relevanten Studien gemäß den Methoden des Instituts auf ihre wissenschaftliche Aussagekraft hin ausgewertet. Eine Gesamtaussage fasst die Bewertungsergebnisse zum Nutzen und Schaden zusammen, entweder im Rahmen einer ausführlichen Nutzenbewertung oder im Rahmen eines Rapid Reports, bei dem aus Zeitgründen auf die Berichtsplan- und Vorberichtveröffentlichung und die Anhörung verzichtet wird.

Auch die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dieses Ressorts entwickeln Methoden zur Bewertung von Nutzen und Schaden durch (in diesem Fall nichtmedikamentöse) medizinische Verfahren weiter und informieren die Fachöffentlichkeit in Vorträgen und Publikationen über die Bewertungsergebnisse, die Methoden des IQWiG und neue wissenschaftliche Erkenntnisse aus ihrer Arbeit.

## Ressort Gesundheitsökonomie

Die ökonomischen Fragen, die man in diesem Fachressort zu beantworten sucht, drehen sich nicht nur um medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren, sondern auch um die bedarfsgerechte Gesundheitsversorgung. Auch mit der Ermittlung von Patientenpräferenzen, ihrer Einbeziehung in Entscheidungen und ihrer Abwägung gegen andere Aspekte wie gesellschaftlich ausgehandelte Werte befassen sich Gesundheitsökonomen.

Die gesetzliche Zuständigkeit für die Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) von Arzneimitteln fiel im Jahr 2007 mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz an das IQWiG. Nachdem das Institut zusammen mit einem internationalen Konsortium von Gesundheitsökonomen eine tragfähige Methode entwickelt hatte, erteilte der G-BA 2009 die ersten beiden Aufträge für KNB. Die vorläufigen Ergebnisse der ersten KNB in Deutschland erschienen im November 2012 (siehe S. 17). Seit dem ersten Auftrag hat sich die Rechtslage allerdings grundlegend geändert. Den zweiten KNB-Auftrag hat der G-BA im Oktober 2012 zurückgezogen, da sich bei ihm außerdem auch die inhaltlichen Voraussetzungen verändert hatten.

Die Ergebnisse der KNB sollten ursprünglich (2007) der Festlegung eines Höchstbetrags für Arzneimittel durch den GKV-Spitzenverband dienen. Das 2011 in Kraft getretene AMNOG sieht nun eine regelhafte Nutzenbewertung zum Zeitpunkt des Markteintritts eines Arzneimittels vor. Ergibt sich aus einem Hersteller-Dossier mindestens ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, verhandelt nunmehr der GKV-Spitzenverband mit dem jeweiligen Hersteller über einen Erstattungsbetrag, der diesem Zusatznutzen angemessen ist. Eine KNB ist unter anderem für den Fall vorgesehen, dass sich Hersteller und GKV-Spitzenverband nicht einigen: Nach dem Schiedsspruch der Schiedsstelle können die Verhandlungspartner eine KNB für den jeweiligen Wirkstoff beantragen. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter arbeiteten 2012 an einer Dossiervorlage für diese KNB nach § 35b SGB V, die vom G-BA als Teil der Verfahrensordnung übernommen wird.

Bei der frühen Nutzenbewertung gemäß AMNOG (siehe S. 8) verantwortet das Ressort die Bewertung der Therapiekosten, die der Hersteller im Dossier für seinen Wirkstoff angibt. Darin enthalten sind die Jahrestherapiekosten für den Wirkstoff pro Patient und Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, z. B. Laborkosten für die kontinuierliche Überwachung bestimmter Blutwerte. Hinzu kommt die Bewertung der Anzahl von Patienten, die mit dem neuen Wirkstoff versorgt werden können, damit der G-BA und der GKV-Spitzenverband mit einer groben Abschätzung der Wirkung auf das Budget arbeiten können.

Darüber hinaus befassen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Ressorts mit methodischen Fragen in Bezug auf Evaluationsaspekte in der Gesundheitsökonomie, beispielsweise mit der Erhebung von Patientenpräferenzen (siehe S. 29). Dazu gehört auch die Frage, wie man die Unsicherheit von Daten, die regelhaft in KNB untersucht werden muss, so darstellt, dass der Entscheidungsträger mit dieser Information etwas anfangen kann.

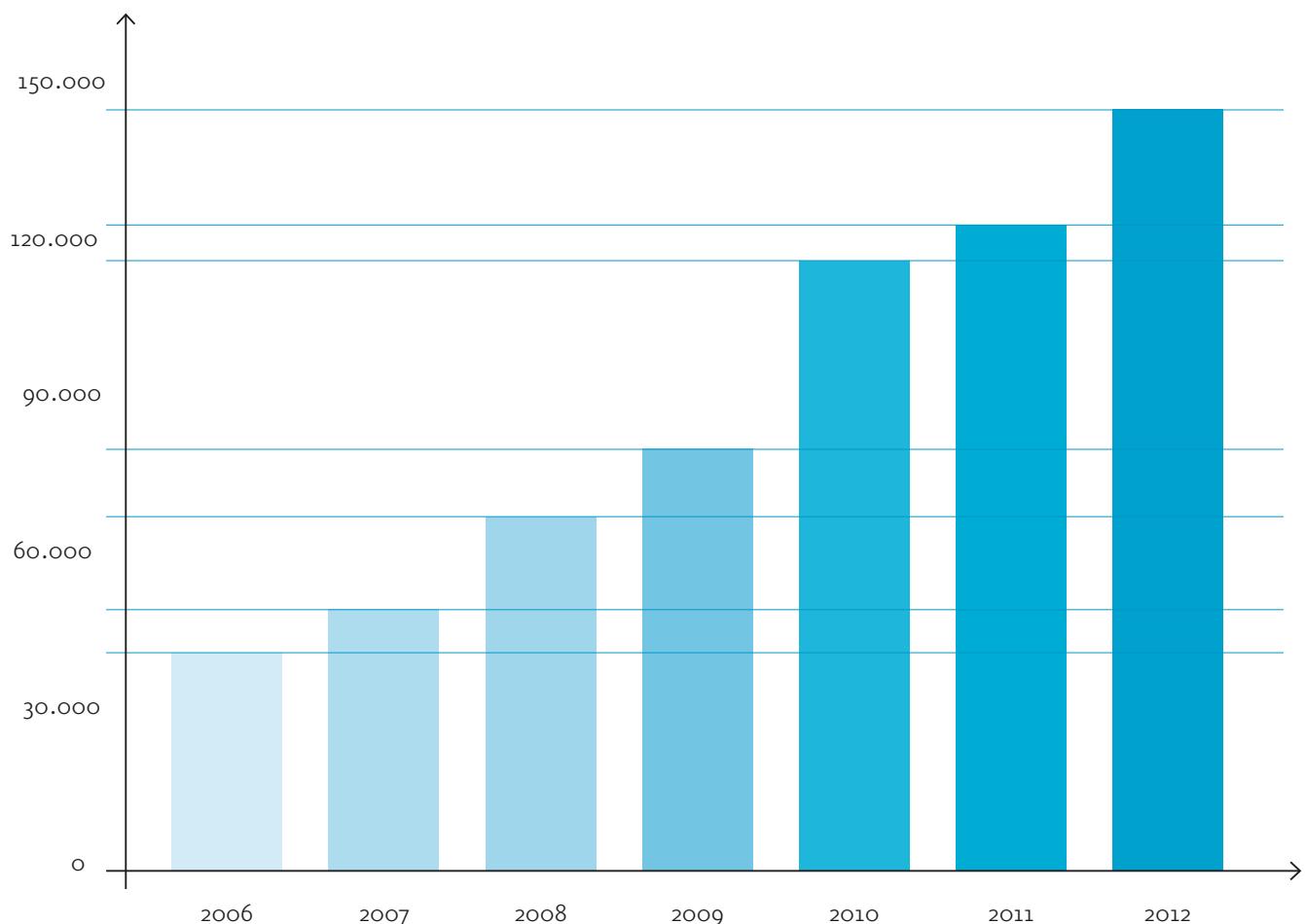
### Ressort Versorgungsqualität

Versorgungsstandards identifizieren und beschreiben, so lautet die Hauptaufgabe dieses Ressorts. Grundlage dafür sind vor allem medizinische Leitlinien, mit denen sich in der Regel das Management von Krankheitsbildern über die gesamte Versorgungskette hinweg abbilden lässt.

In Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen werten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter nationale und internationale Leitlinien aus und erstellen Leitliniensynopsen zur Beschreibung des aktuellen Versorgungsstandards. Diese Ergebnisse nutzen sie beispielsweise zum Vergleich mit den Anforderungen bestehender Disease-Management-Programme (DMP) für chronische Erkrankungen, anhand derer der G-BA einen Aktualisierungsbedarf von DMP überprüfen kann. Um die Qualität der medizinischen Versorgung zu beschreiben, vergleichen sie auch Versorgungsstandards mit der Versorgungsrealität, die anhand von Sekundärdaten gemessen wird.

Auf nationaler Ebene beteiligt sich das Ressort an der Weiterentwicklung wissenschaftlicher Methoden im Bereich Leitlinien. Dazu gehört zum Beispiel die Mitgliedschaft im Konsortium des Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstruments (DELBI), bei dem es um die methodologische Qualität und Anwendbarkeit von Leitlinien geht. Dazu gehören u. a. das Verfahren, mit dem die wissenschaftliche Evidenz gesammelt und ausgewählt wird, sowie die Methoden für die Formulierung, Begutachtung und Aktualisierung der Empfehlungen. Ein weiteres Projekt des Ressorts ist die Prüfung von Methoden zur inhaltlichen Bewertung von Leitlinien gemeinsam mit Expertengruppen.

Das Ressort knüpft und pflegt zudem Kontakte zu internationalen Fachgesellschaften und Netzwerken aus dem Bereich HTA und Leitlinien. Damit festigt es die Einbettung in die internationale methodische Diskussion und Entwicklung (siehe S. 34). Darüber hinaus koordiniert es die internationalen Aktivitäten des Instituts. Ein Beispiel ist die Beteiligung am europäischen Projekt EUnetHTA (siehe S. 35).



Die durchschnittliche monatliche Zahl der Besucher von Gesundheitsinformation.de steigt seit der Freischaltung im Jahr 2006 kontinuierlich an.

### Ressort Gesundheitsinformation

Das Ressort stellt über die Website Gesundheitsinformation.de unabhängige, evidenzbasierte und allgemeinverständliche Informationen für alle Bürgerinnen und Bürger zur Verfügung. Damit unterstützt das IQWiG die aktive und informierte Entscheidungsfindung bei gesundheitlichen Fragen.

Die Gesundheitsinformationen verbessern das Verständnis von medizinisch-wissenschaftlichen Informationen und das Wissen um die körperliche, psychische und emotionale Gesundheit. So sollen die Leserinnen und Leser in die Lage versetzt werden, gesundheitsbezogenen Dienstleistungen mit kritischer Distanz zu begegnen und gemeinsam mit ihren Ärztinnen und Ärzten die für sie richtige Entscheidung über Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu treffen.

Für Gesundheitsinformation.de recherchieren und bewerten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter die medizinischen Evidenz, um für Patientinnen und Patienten wichtige und interessante Gesundheitsthemen zu identifizieren und ausführlich darzu-

stellen. Im Jahr 2012 waren das beispielsweise Bluthochdruck, Rückenschmerzen, Depression, Brustkrebs, Migräne oder auch Nahrungsergänzungsmittel.

Auch die Ergebnisse der wissenschaftlichen Nutzenbewertungen des IQWiG werden in allgemeinverständlicher Form aufbereitet und veröffentlicht. Außerdem bearbeitet das Ressort im Auftrag des G-BA und des BMG eigene Projekte, im Jahr 2012 beispielsweise einen Rapid Report zu Prävention und Früherkennung bei Männern und zwei Merkblätter zum Thema Schwangerschaft (Ultraschall und Test auf Schwangerschaftsdiabetes).

Die Akzeptanz von Gesundheitsinformation.de wächst kontinuierlich. Nicht nur steigen die Nutzungszahlen der 2010 von der WHO ausgezeichneten Website, auch gesetzliche Krankenkassen binden Texte von Gesundheitsinformation.de in ihre Webauftritte ein.

## Ressort Medizinische Biometrie

Die biometrische Bewertung von Studien und die statistische Analyse von Daten sind Aufgaben des Ressorts Medizinische Biometrie. In dieser Querschnittsfunktion unterstützt es die anderen Fachressorts bei der wissenschaftlichen Arbeit; es präsentiert und interpretiert die Ergebnisse der Studien, die Gegenstand der Bewertungen des IQWiG sind.

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bearbeiten darüber hinaus eigene Projekte zu methodischen Fragestellungen, beispielsweise zur biometrischen Bewertung von Studienergebnissen, zur meta-analytischen Zusammenfassung mehrerer Studien oder auch zu indirekten Vergleichen (siehe S. 36). Über die Projektergebnisse informiert das Ressort in Form von internen Leitfäden, Fortbildungen, Vorträgen und Publikationen.

## Patiententag des IQWiG

Der erste Patiententag im Jahr 2011 war ein voller Erfolg. Daher wurde die auf die Bedürfnisse von Laien zugeschnittene Veranstaltung im September 2012 mit unverändertem Konzept wiederholt. Wegen der großen Nachfrage beim ersten Durchlauf standen auch im Jahr 2012 die Qualitätsmerkmale guter Gesundheitsinformationen im Mittelpunkt.

Nach einer Einführung konnten sich die rund 100 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in drei parallelen Workshops ganz praktischen Fragen widmen: Wie findet man das Wissen, das man wirklich braucht? Woran erkennt man gutes Medizinwissen? Was sagen Zahlenangaben tatsächlich aus? Und wie kommt man zu einer guten Entscheidung für oder gegen eine Untersuchung oder Behandlung? Ein Quiz zum besseren Verständnis statistischer Angaben und ein Gespräch mit der Patientenbeauftragten des Landes NRW, Dr. Eleftheria Lehmann (siehe S. 39), rundeten den Tag ab.

Die Expertinnen und Experten für Medizinische Biometrie beobachten kontinuierlich die aktuelle biometrische Fachliteratur und übernehmen die statistische Fortbildung der Kolleginnen und Kollegen im Institut.

Darüber hinaus treibt das Ressort die interdisziplinäre inhaltliche Auseinandersetzung mit biometrischen Fragestellungen voran, die im Zusammenhang mit Bewertungsaufträgen an das IQWiG auftreten. Neue Erkenntnisse aus IQWiG-Projekten werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert und im Rahmen von nationalen wie internationalen Fachtagungen präsentiert.

## IQWiG im Dialog

Im Mai 2008 startete diese Veranstaltungsreihe, in der sich Vertreter der Wissenschaft und der Industrie regelmäßig über aktuelle methodische Fragestellungen austauschen können, die für das Institut wichtig sind. Die Themen der vergangenen Jahre waren

- Unsicherheit in Nutzenbewertungen (2012)
- Heterogenität in Nutzenbewertungen (2011)
- Beurteilung klinischer Relevanz bei der Nutzenbewertung (2010)
- Nutzenbewertung ohne Schadensaspekte? (2009)
- Nutzenbewertung und Replikation von Studienergebnissen (2008)

## Ressort Verwaltung

Die Verwaltung unterstützt in ihrer Querschnittsfunktion sowohl alle anderen Ressorts als auch die Organe und Gremien der Stiftung bei vor allem administrativen internen und externen Vorgängen.

Das Ressort gliedert sich in drei Schwerpunkte: Alle Personalangelegenheiten liegen in den Händen des Personalmanagements. Der Bereich „Finanzen und Projektcontrolling“ überwacht und verwaltet die personellen und finanziellen Ressourcen des Instituts. Für den reibungslosen Betrieb der Bürotechnik und die Ausstattung der Büroräume sorgen die Kollegen der Technik, die 2011 und 2012 auch die technische Seite der Umzugsorganisation zu bewältigen hatten.

Seit Mai 2012 hat das Institut eine neue kaufmännische Geschäftsführerin, die zugleich das Verwaltungsressort leitet: Petra Liehr. Sie arbeitet bereits seit 2008 im Institut und verantwortete zuvor das Finanz- und Projektcontrolling. Ihr Vorgänger, Dr. Frank Hackenberg, hatte die Funktion des kaufmännischen Geschäftsführers seit 2008 inne.

## Herbst-Symposium

Seit 2005 sind am letzten Wochenende im November aktuelle und kontroverse Aspekte aus den Bereichen Medizin und Gesundheitspolitik Thema auf dem Herbst-Symposium des IQWiG in Köln. Das Spektrum der Referenten ist meist so breit wie das der Themen: Epidemiologen und Onkologen, Gesundheitsökonomen und Juristen referieren und diskutieren über Medizinthemen, Methoden und Gesundheitssysteme.

Themen der vergangenen Jahre waren unter anderen

- Krebs: Alles ganz anders? / Kann weniger mehr sein? (2012) – siehe auch S. 14 und S. 32
- Methodik zwischen Regeln und Willkür / Eigenverantwortung (2011)
- Nutzen-Schaden-Abwägungen bei Systementscheidungen/Datentransparenz für eine informierte Nutzen-Schaden-Abwägung (2010)

## Ressort Kommunikation

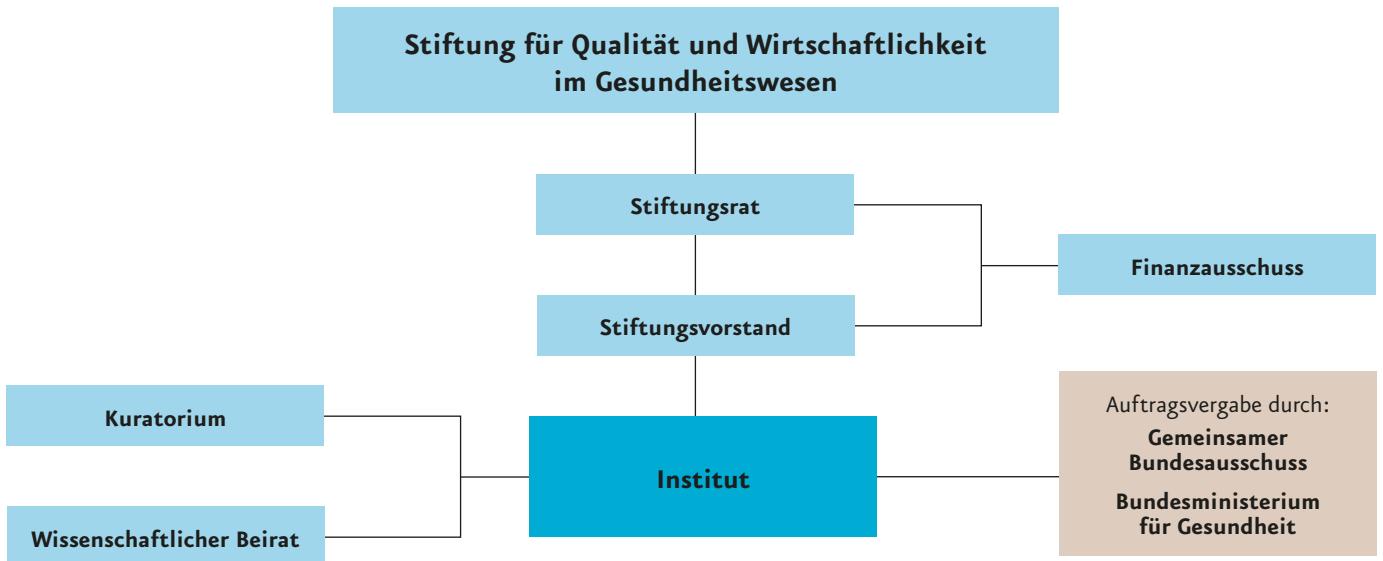
Zentraler Ansprechpartner für Anfragen von Nutzerinnen und Nutzern der IQWiG-Websites und von Medienvertretern ist das Ressort Kommunikation. Die Mitarbeiterinnen verantworten die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit für das Institut und informieren über die wissenschaftlichen Arbeitsergebnisse. Dafür nutzen sie neben Pressemitteilungen die Website IQWiG.de und weitere Informationsmaterialien, z. B. den Jahresbericht. Ob Patiententag, Herbst-Symposium oder IQWiG im Dialog: Organisation und Durchführung der Veranstaltungen des Instituts liegen in der Regel ebenfalls in Händen des Ressorts. Auch die Pflege von Kontakten zu Multiplikatoren und Meinungsbildnern (z. B. Journalisten, Politikern, Interessenvertretern), Hintergrundgespräche und die Organisation von Pressekonferenzen zählen zu seinen Aufgaben.

Die Mitarbeiterinnen unterstützen die anderen Ressorts beim Verfassen und Überarbeiten von englischsprachigen wissenschaftlichen Texten wie Fachartikeln, Kongressbeiträgen etc. (Medical Writing) und übersetzen die Kurzzusammenfassungen der IQWiG-Berichte und die Texte auf IQWiG.de ins Englische. Über das Intranet stellen sie ihren Kolleginnen und Kollegen institutsinterne Informationen über neue Regelungen, aktuelle Ereignisse und Entwicklungen in der Gesundheitspolitik zur Verfügung.

Darüber hinaus übernimmt das Ressort Kommunikation bisweilen Sonderaufgaben wie die Konzeption und Organisation des Fotowettbewerbs (siehe S. 43) oder interner Schulungen in Sachen „gutes Schreiben“.

## Organe der Stiftung und beratende Gremien des Instituts

Das IQWiG ist eine Einrichtung der Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und ist allein im Auftrag des G-BA oder des Bundesgesundheitsministeriums tätig. Stiftungsrat und Vorstand haben die Funktion von Aufsichtsorganen, ein Kuratorium und ein wissenschaftlicher Beirat beraten das Institut. Die Satzung der Stiftung findet sich auf der Website IQWiG.de – Über uns – Aufgaben und Ziele – Gesetzliche Grundlagen.



### Organe

Der Stiftungsrat repräsentiert die Trägerverbände der Stiftung: Die zwölf Mitglieder sind je zur Hälfte Vertreter des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und der Leistungserbringer, das heißt der niedergelassenen Ärzte (KBV), Zahnärzte (KZBV) und Kliniken (DKG). Der Stiftungsrat genehmigt den Haushaltsplan des Instituts und bestellt vier Mitglieder des Vorstands.

Als höchstes Exekutivorgan der Stiftung wickelt der Vorstand die laufenden Geschäfte ab und führt die Aufsicht über die ordnungsgemäße Geschäftsführung. Unter anderem beschließt er über die Grundsätze der Organisationsstruktur und die Mittelverwendung. Er stellt den Haushaltsplan auf und erstellt den Jahresabschluss. Bei allen seinen Entscheidungen hat er die wissenschaftliche und fachliche Unabhängigkeit des Instituts zu beachten. Vier der fünf Vorstandsmitglieder bestellt der Stiftungsrat für die Dauer von vier Jahren. Ein weiteres Mitglied wird vom BMG benannt.

In finanziellen Fragen berät der sechsköpfige Finanzausschuss die Organe der Stiftung und die Institutsleitung. Er prüft den Haushaltsplan und den Jahresabschluss des Instituts.

### Gremien

Das Kuratorium besteht aus 30 Mitgliedern, darunter fünf Repräsentantinnen und Repräsentanten von Patientenorganisationen sowie die oder der Patientenbeauftragte der Bundesregierung. Die übrigen Mitglieder werden von maßgeblichen Organisationen der nicht im G-BA vertretenen Leistungserbringer und der Sozialpartner und von den Selbstverwaltungsorganen der Trägerorganisationen des G-BA entsandt.

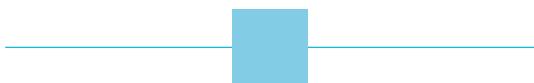
Der Wissenschaftliche Beirat wird im Einvernehmen mit der Institutsleitung vom Vorstand bestellt und besteht aus nationalen und internationalen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, denen die Institutsleitung grundsätzliche Fragen zur Beratung vorlegen kann.

Die Mitglieder der Organe und Gremien sind auf der Website aufgeführt: IQWiG.de – Über uns – Struktur des Instituts – Organe und Gremien.





## ANHANG



## Arbeitsergebnisse 2012

Im Jahr 2012 wurden 46 Aufträge abgeschlossen und in 10 Abschlussberichten, 11 Rapid Reports und 25 Dossierbewertungen auf der IQWiG-Website dokumentiert. Außerdem wurden 13 Berichtspläne und 7 Vorberichte veröffentlicht. Der G-BA erteilte in diesem Zeitraum 24 neue Aufträge.

Seit seiner Gründung bis Ende 2012 hat das Institut insgesamt 206 Aufträge erhalten, von denen 153 bereits abgeschlossen sind. Der G-BA hat 16 Aufträge zurückgenommen, acht sind derzeit zurückgestellt.

Alle wissenschaftlichen Arbeitsergebnisse des Jahres 2012 können Sie auf unserer Website IQWiG.de – Projekte & Ergebnisse – Projekte einsehen, wenn Sie im Feld „Jahr“ 2012 auswählen. Die Ergebnisliste können Sie nach dem federführenden Ressort, dem Projektstatus (z. B. „abgeschlossen“) und dem Thema (z. B. „Atemwege“) filtern.

Wenn Sie Dokumente zu einem Projekt suchen, dessen Nummer Sie kennen, so geben Sie die Projektnummer im Stichwort-Feld ein, und zwar in Anführungszeichen (also z. B. „A10-01“).

## Publikationen 2012

Im Jahr 2012 sind 85 wissenschaftliche IQWiG-Publikationen erschienen. Dazu zählen neben Berichtsplänen, Vorberichten, Abschlussberichten, Rapid Reports und Dossierbewertungen auch ein Arbeitspapier und mehrere Dokumentationen und Würdigungen von Anhörungen. Sie können unter IQWiG.de – Projekte & Ergebnisse – Publikationen – Jahr: 2012 eingesehen werden.

Auch die Jahresberichte und Stellungnahmen des IQWiG zu wissenschaftlichen und gesundheitspolitischen Themen sind auf der IQWiG-Website unter Publikationen dokumentiert. Die Stellungnahmen des Jahres 2012 werden im vorliegenden Jahresbericht auf S. 36 vorgestellt.

## Publikationen der IQWiG-Mitarbeiter

Hinweise auf Veröffentlichungen, Poster und Vorträge von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sind unter IQWiG.de – Projekte & Ergebnisse – Publikationen – Veröffentlichungen der Mitarbeiter zu finden. Ausgewählte Mitarbeiterpublikationen haben wir Ihnen in den Meilensteinen dieses Jahresberichts in Infokästen vorgestellt.

## Ehrungen und Ernennungen

Jörg Lauterberg wurde im Oktober 2012 in eine Expertengruppe berufen, die für das „Forum Gesundheitsziele Deutschland“ ([www.gesundheitsziele.de](http://www.gesundheitsziele.de)) für die Auswahl des nächsten nationalen Gesundheitsziels den Vorschlag „Patientensicherheit“ ausarbeitet. Das Forum wird getragen von der Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e. V. (GVG) mit Sitz in Köln.

Jürgen Windeler wurde am 3. November 2012 für eine weitere (vierte) Amtsperiode in den wissenschaftlichen Beirat des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) berufen.

## Tätigkeiten in wissenschaftlichen Gremien

Lars Beckmann, Ulrich Grouven, Corinna Kiefer, Stefan Lange, Christoph Schürmann und Sibylle Sturtz waren 2012 Gutachter für das BMBF/DFG-Förderprogramm „Klinische Studien“.

Ralf Bender war 2012 Gutachter für die Förderpreise der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS). Er ist seit August 2012 Mitglied im Subcommittee „Statistics in Regulatory Affairs“ der International Society for Clinical Biostatistics (ISCB) und seit Oktober 2012 stellvertretender Leiter des Fachbereichs „Medizinische Biometrie“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.

Stefan Sauerland begutachtete als „Validator“ den HTA-Bericht des belgischen KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre) zum Thema „Katheterablation bei Vorhofflimmern“. Ferner war er am Nationalen Strategieprozess „Innovationen in der Medizintechnik“ der Bundesregierung beteiligt.

## **Organisation von Workshops, Kongressen, Symposien**

Bender R, Janicki A, Hamacher, S. IQWiG im Dialog 2012: Unsicherheit in Nutzenbewertungen, 22.06.2012; Köln, Deutschland

Droste S, Hofmann B. Methodology in Ethics for HTA: Tower of Babel or Harmonization? (INAHTA / HTAi-Workshop im IQWiG), 19.- 20.01.2012; Köln, Deutschland.

Gerber-Grote A. Analytic Hierarchy Process und Conjoint-Analyse (Panel). European Conference on Health Economics (ECHE), 18.–21.07.2012; Zürich, Schweiz

Hauschke D, Bender R, Leverkus F, Schmoor C. Methodische Aspekte bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln (Workshop). 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) und 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik (GI), 18.09.2012; Braunschweig, Deutschland

Hausner E. Text analysis tools for information retrieval (Workshop zur Verwendung von Textanalyseprogrammen bei der Erstellung systematischer Literaturrecherchen). 13. EAHIL-Konferenz, 02.–03.07.2012; Brüssel, Belgien

Hausner E. Systematische Literaturrecherche – Aufbaukurs (Workshop). Vortrag: Suche in Studienregistern, Ablauf und Dokumentation; Übungseinheit. Deutsches Cochrane Zentrum, 16.–17.04.2012; Freiburg, Deutschland

Hausner E. Systematische Literaturrecherche (Vertiefungsworkshop). Blöcke: Suche nach hochwertiger Evidenz / Generierung eines Testsets, Erstellung einer Suchstrategie, Verwendung von Suchfiltern, Qualitätssicherung, weitere Suchquellen (Studienregister). Österreichische Cochrane Zweigstelle (ÖCZ), 24.–25.04.2012; Krems, Österreich

Koch K, Anhäuser M, Wormer H. Qualitätsstandards im Medizinjournalismus: Wie der Medien-Doktor journalistische Beiträge bewertet (Workshop). Komplexe Interventionen – Entwicklung durch Austausch. 13. Jahrestagung Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V., 15.03.2012; Hamburg, Deutschland

Schwarzer R, Rüther A, Grouven U, Stollenwerk B. Medizinprodukte im Brennpunkt: Medizin, Regulation und Ökonomie – Versuch einer differenzierten Betrachtung. Gemeinsamer Workshop der GMDS-AGs „HTA“ und „Methodik Systematischer Reviews“, des Vereins „HTA.de“ und des Fachbereichs „HTA“ der DNEbM, 28.11.2012; Köln, Deutschland

Waffenschmidt S, Hausner E, Janzen T, Lampert U. Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung in systematischen Übersichten am Beispiel der frühen Nutzenbewertung (Workshop). Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), 17.03.2012; Hamburg, Deutschland

# Abkürzungsverzeichnis

AHP	Analytical Hierarchy Process	EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
AMG	Arzneimittelgesetz	EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes	EUPATI	Europäische Patientenakademie zu Therapeutischen Innovationen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungs- verordnung	G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
AK-Stents	Antikörperbeschichtete Stents	G-I-N	Guidelines International Network
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	GFR	Gesundheitsforschungsrat
BMG	Bundesgesundheitsministerium	GKV	gesetzliche Krankenversicherung
BSG	Bundessozialgericht	GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials	GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
CRD-HTA	Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessment	HAS	Haute Autorité de santé
CT	Computertomografie	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
DECIDE	Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence	HPV	Humane Papillomaviren
DES	drug-eluting stents	HTA	Health Technology Assessment
DMP	Disease-Management-Programm	HTAi	Internationale Fachgesellschaft für Health Technology Assessment
DNB	Deutsche Nationalbibliothek	IBS-DR	Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
EbM	evidenzbasierte Medizin	INAHTA	Internationales Netzwerk der öffentlichen HTA-Agenturen

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>JA2</b>	Joint Action 2
<b>KCE</b>	Belgian Health Care Knowledge Centre
<b>KFRG</b>	Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz
<b>KNB</b>	Kosten-Nutzen-Bewertungen
<b>LSG</b>	Landessozialgericht Berlin
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLM</b>	National Library of Medicine
<b>PET</b>	Positronenemissionstomografie
<b>RCT</b>	randomisierte kontrollierte Studie
<b>RevMan</b>	Review Manager
<b>SGB V</b>	Sozialgesetzbuch (Fünftes Buch)
<b>TEP</b>	Totalendoprothese
<b>UPD</b>	Unabhängige Patientenberatung Deutschland
<b>vfa</b>	Verband forschender Arzneimittelhersteller
<b>VStG</b>	Versorgungsstrukturgesetz

# Register

- A** Analytical Hierarchy Process (AHP) 29  
Anhaltspunkt 3, 8, 9, 15, 26-27, 50  
Antidepressivum 3, 17-19  
Arzneimittelgesetz (AMG), 16. Novelle 10, 36  
Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) 3, 8-12, 18, 42-43, 47, 49, 50, 51  
Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) 8
- B** Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) 22, 58  
Brustkrebs 13, 52  
Bundesgesundheitsministerium (BMG) 9, 52, 55  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 14, 20, 58
- C** Cabazitaxel 13  
Cochrane Collaboration 34, 35  
Computertomografie (CT) 15, 16, 20  
Conjoint-Analyse 29, 59
- D** Darmkrebs 15  
DECIDE 35  
Disease-Management-Programm (DMP) 42, 51  
Dossier 3, 8-12, 13, 29, 38, 39, 48-51, 58  
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) 36, 58, 59
- E** Effizienzgrenze 17-18, 30  
Eierstockkrebs 15  
European Medicines Agency (EMA) 38  
Endpunkt, patientenrelevanter 8-10, 13-16, 17-18, 20, 25, 29  
Eribulin 13  
European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 3, 34-35, 49, 51  
Europäische Patientenakademie zu Therapeutischen Innovationen (EUPATI) 31  
Evidenzbasierte Medizin (EbM) 4, 31-32, 59
- F** Früherkennung 15, 32-33, 36-37, 50, 52  
Frühgeborene, Versorgung 24-25
- G** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 3, 8-12, 13, 15, 17, 22-26, 29, 34, 42, 45, 47, 49-52, 55, 58  
Generalauftrag 26-27  
Gesundheitsforschungsrat (GFR) 21  
GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) 42, 50  
GKV-Spitzenverband 9, 18, 31, 50-51, 55  
Glaukom 32-33  
GRADE Working Group 34-35
- H** Haute Autorité de Santé (HAS) 34, 36  
Herbst-Symposium 14, 32, 54
- I** Internationale Biometrische Gesellschaft (IBS) 36  
Ipilimumab 13  
IQWiG im Dialog 26, 53
- K** Kniestotalendoprothese (Knie-TEP) 24-25  
Kosten-Nutzen-Bewertung (KNB) 3, 11, 17-19, 50  
Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) 36
- L** Leitlinie 34-35, 42, 51  
Linagliptin 10, 12
- M** Melanom 13, 15, 16  
Medizinprodukt 3, 14, 20-23, 36, 58-59  
Meta-Analyse 19-20, 28, 35-36  
Mindestmengen-Regelung 24-25  
Multiples Myelom 15-16, 37
- N** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 34  
Nutzen, patientenrelevanter 8, 13, 15-16  
Nutzenbewertung, frühe 3, 8-10, 13, 39
- O** Onkologikum 10, 14  
Orphan Drug 8-9, 14
- P** Patiententag 30-31, 53-54  
Positronenemissionstomografie (PET) 15-16, 20, 50  
Prostatakrebs, metastasierender 13  
Publication Bias 37-38
- R** Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) 16, 20-22, 27, 36  
Richtigkeitsgewähr 47  
Rivastigmin-Pflaster 26
- S** Schilddrüsenkarzinom 13  
Screening 15, 33, 50  
SGB V §35 8, 10, 50  
SGB V §137 22, 24  
SGB V §139a 26  
Stammzelltransplantation 16, 27, 37  
Stent 3, 22-23, 36  
Surrogatendpunkt 8-10
- T** Telaprevir 27  
Test auf Humane Papillomaviren (HPV-Test) 15
- U** Unabhängige Patientenberatung Deutschland (UPD) 31
- V** Vandetanib 13  
Vemurafenib 13  
Vergleich, indirekter 10, 19, 36, 53  
Vergleichstherapie 8-11, 13, 27, 29, 50  
Versorgungsstrukturgesetz (VstG) 25
- Z** Zusatznutzen 3, 8-13, 17-18, 27, 36-37, 39, 50

## Abbildungsverzeichnis

### Fotos:

S. 4 (Jürgen Windeler) Jürgen Seidel, [www.juergen-seidel.de](http://www.juergen-seidel.de)  
S. 30 (Patiententag) Natalie Masche  
S. 39 (Daniel Bahr) [www.coelln-coloer.de](http://www.coelln-coloer.de)

### Infografiken:

Fkk .design gmbh, [www.fkk-design.de](http://www.fkk-design.de)

# Impressum

## Herausgeber

Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, rechtsfähige  
Stiftung des bürgerlichen Rechts, Trägerin des Instituts für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
D-50670 Köln

## Vertretungsberechtigt

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler (Institutsleiter)  
Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Lange (Stellvertretender Institutsleiter)  
Vorstand der Stiftung

Tel: +49 (0)221 – 35685-0  
Fax: +49 (0)221 – 35685-1  
E-Mail: info@iqwig.de  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) und [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)

## Verantwortliche Redakteurin

Dr. rer.-soc. Anna-Sabine Ernst  
c/o IQWiG  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
D-50670 Köln

## Redaktion

Susanne Breuer, Pia Esser, Anna-Sabine Ernst, Andrea Kamphuis, Beatrice Wolter

## Konzeption und Gestaltung

Fkk .design gmbh, [www.fkk-design.de](http://www.fkk-design.de)

## Druck

Medien Synergie Renate Weyler, [www.medien-synergie.de](http://www.medien-synergie.de)



