



Stellungnahme der DGPharMed e. V. zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 8.0

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Der Entwurf der Allgemeinen Methoden 8.0 enthält an mehreren Stellen Änderungen, die unter methodischen Aspekten für die pharmazeutische Medizin von Bedeutung sind.

Die für uns relevanten Änderungen beziehen sich auf das Kapitel 10, Abschnitt 10.3.7, zur Ergänzung des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe Bayesscher Methoden.

Darüber hinaus empfehlen wir dringend eine Anpassung der Allgemeinen Methoden an die Prozesse und Methoden des EU-HTA sowie eine Würdigung, die über die knappe Anmerkung in der Einführung unter „Was ist neu?“ hinausgeht.

Wir weisen an dieser Stelle darauf hin, dass es in der AWMF mehrere methodische Fachgesellschaften, wie auch die DGPharMed e.V., gibt, die sich unter anderem mit den Methoden der Nutzenbewertung beschäftigen und die regelhaft in die methodischen Diskussionen einbezogen werden sollten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Kapitel/Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
--	--



iii Anmerkung zu
EU-HTA

Anmerkung:

Seit dem 08.03.2025 ist die [Verordnung](#) zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung in Kraft. Sie setzt vor allem die Vorgaben der Verordnung ([EU](#)) 2021/2282 zum Europäischen HTA auf nationaler Ebene um, insbesondere die Verwendung der auf Europäischer Ebene eingereichten Daten und der Europäischen Berichte für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Die geänderten gesetzlichen Rahmenbedingungen haben damit auch einen Einfluss auf die Arbeit des IQWiG und sollten daher in die Allgemeinen Methoden des IQWiG aufgenommen werden. Hier steht die Nutzung der auf Europäischer Ebene eingereichten Daten sowie der Ergebnisse der gemeinsamen klinischen Bewertungsberichte im Vordergrund.

Auch wenn das Thema EU-HTA an die Umsetzung der zugehörigen EU-Roadmap gebunden ist und Konkretisierungen

ggf. erst im nächsten Methodenpapier folgen können, sollte dies bereits jetzt erwähnt werden https://health.ec.europa.eu/document/download/397b2a2e-1793-48fd-b9f5-7b8f0b05c7dd_en

Der aktuelle Kommentar in den Anmerkungen sollte daher zielführender formuliert werden:

Vorgeschlagene Änderung:

*Zur Europäischen Nutzenbewertung für neue Arzneimittel:
Die Methodik der 2025 neu startenden Nutzenbewertungen im Rahmen von EU-HTA findet keinen Eingang in dieses Dokument, da sie auf Europäischer Ebene verortet wird. Die Nutzung und Einbindung der Ergebnisse der Nutzenbewertungen/JCA im Rahmen von EU-HTA in die nationale Bewertung wird nach Veröffentlichung und Umsetzung der entsprechenden europäischen Leitlinien in die Methoden des IQWiG aufgenommen*

Kapitel 10
Abschnitt 10.3.7.
Metaanalysen,
Bayessche
Metaanalyse

Anmerkung:

das IQWiG schlägt bei einer geringen Anzahl von Studien Alternativen zu der REM nach Knapp- Hartung vor. Insbesondere wird bei 2 Studien ein FEM vorgeschlagen, bei 3-4 Studien ein mithilfe einer Bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitäts-parameter τ gemäß Lilienthal et al. vor.

Diese Vorgehensweise ist generell zu begrüßen.

Insbesondere, dass bei 2 Studien, ein FEM als Standard gesehen wird.

Bei der Ableitung der A-priori Verteilung für tau, verwenden die Autoren alle Metanalysen mit pharmakologischen und nicht pharmakologischen Endpunkten, die beim IQWiG eingereicht wurden.

Nicht Pharmakologische Studien weisen eine höhere Heterogenität auf als Pharmakologische Studien.

Es bleibt fraglich, ob dieser Datensatz repräsentativ für die Studien der Nutzenbewertung ist.

Zudem gingen alle Endpunkte in der Analyse ein. Gerade bei dem für die Nutzenbewertung wichtigen Parameter Mortalität zeigt in der Arbeit von Turner(2), der 14866 Metanalysen der Cochrane Database untersucht, eine geringere Heterogenität der Studien als andere Endpunkte.

Der Heterogenitätsparameter ist in der Mehrzahl der betrachteten Fälle gleich Null. Der Heterogenitätsparameter tau wird sehr konservativ angesetzt: „*The halfnormalprior offers the advantage of being a simple model with only one scale parameter. Its short upper tail prevents too extreme heterogeneity values while not placing too much probability mass on near-zero values compared to the other distributions. This avoids an increased risk of under-coverage due to an increased risk of underestimation of the between-study variability*“ [1].

Vorgeschlagene Änderung:

In der Arbeit von Lilienthal et all (1) wird eine valide Ableitung der A-priori Verteilung von tau gegeben. Es bleiben aber noch wichtige Fragen offen wie nach Repräsentativität für die Nutzenbewertung und Auswirkung des konservativen Ansatzes die weitere wissenschaftliche Forschung benötigen.

Empfehlung:

Wir freuen uns, dass das Thema vom IQWiG aufgegriffen wird. Für eine weitere Diskussion empfehlen wir dringend den zeitnahen Austausch mit den methodischen Fachgesellschaften sowie mit allen weiteren relevanten Stakeholdern.



Literaturverzeichnis

[1] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.

[2] Turner RM, Jackson D, Wei Y, Thompson SG, Higgins JP. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med.* 2015; 34(6): 984-998. doi:10.1002/sim.6381

Berlin, den 28.04.2025

Friedhelm Leverkus, Dr. Simone Bretkopf für den Fachbereich HTA