



gm^{ds}

Deutsche Gesellschaft für
Medizinische Informatik,
Biometrie und
Epidemiologie e.V.

GMDS e.V. · Industriestraße 154 · D-50996 Köln

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Per E-Mail: methoden@iqwig.de
s-iqtig@awmf.org

28. Januar 2020

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 6.0

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

wir bedanken uns für die Möglichkeit über die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) eine Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden, Version 6.0, abgeben zu können.

Die Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR) und die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V. haben die Stellungnahme im Rahmen der gemeinsamen Präsidiumskommission "Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTIG" angefertigt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Alfred Winter
- Präsident der GMDS -

Prof. Dr. Werner Brannath
- Präsident der IBS-DR -

Prof. Dr. Tim Friede
- Leiter der PK Methodenaspekte in
der Arbeit des IQWiG und IQTIG -

GMDS Geschäftsstelle

Industriestraße 154
D-50996 Köln

Telefon: +49 (02236) 33 19 958
Telefax: +49 (02236) 33 19 959

E-Mail: info@gm^{ds}.de
Internet: www.gm^{ds}.de

Geschäftsführung

Beatrix Behrendt

Präsident und Vize-Präsidenten

Prof. Dr. Alfred Winter
(Leipzig), Präsident

Prof. Dr. Harald Binder
(Freiburg), 1. Vizepräsident

Prof. Dr. Andreas Stang, MPH
(Essen), 2. Vizepräsident

IBS-DR Geschäftsstelle

Heike Krubert
c/o Institut für Biometrie, Epidemiologie und
Informationsverarbeitung
Tierärztliche Hochschule
Hannover
Bünteweg 2
D-30559 Hannover

Telefon: +49 (0) 511 953 79 51
Telefax: +49 (0) 511 953 79 74

E-Mail: biometrische-gesellschaft@tho-hannover.de

IBS-DR - Präsident und Vizepräsident

Prof. Dr. Werner Brannath
(Bremen), Präsident

Prof. Dr. Andreas Faldum
(Münster), Vizepräsident

Anlage: - Formblätter GMDS und IBS-DR
- Gemeinsame Stellungnahme GMDS / IBS-DR

Deckblatt
zur Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden
Version 6.0

Kontakt Daten einer Ansprechperson (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Prof. Dr. Tim Friede (Leiter der Präsidiumskommission "Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTiG" von IBS-DR und GMDS)
Tel./Fax-Nr.:	0551/394990 / 0551/394995
E-Mail-Adresse:	tim.friede@med.uni-goettingen.de

Formale Anforderungen an Ihre Stellungnahme

1. Die Stellungnahme muss in deutscher Sprache abgefasst sein.
2. Die Volltexte der in der Stellungnahme zitierten Literatur müssen eingereicht werden.
3. Die Angaben zur Verfasserin / zum Verfasser der Stellungnahme wurden in diesem Dokument (S. 1) gemacht.
4. Die auf der Internetseite des IQWiG angegebene Frist ist einzuhalten. Ausschlaggebend für die fristgerechte Abgabe einer Stellungnahme sind Datum und Uhrzeit des Eingangs der Unterlagen im IQWiG.

Hinweise zur Veröffentlichung durch das IQWiG

Das Institut hat gemäß § 139a Abs. 4 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) regelmäßig über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten.

Die Stellungnahmen werden daher durch das im Wortlaut unter Nennung des/der stellungnehmenden Person(en) sowie des Namens der Institution/Organisation oder der Angabe, dass die Stellungnahme als Privatperson abgegeben wurde, mit der finalen Version der Allgemeinen Methoden (Version 6.0) auf der Internetseite des IQWiG in einem Dokument mit dem Titel „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden (Version 6.0)“ veröffentlicht. Zudem wird dieses Dokument ohne das Deckblatt und diese Hinweise (S. I-II) an die Organe der Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und das Kuratorium weitergegeben (Details siehe Dokument Informationen zum Datenschutz).

Sofern wir es für notwendig erachten, werden wir in den Stellungnahmen zitierte und uns übermittelte bisher nicht veröffentlichte Literatur/Dokumente im Volltext auf der Internetseite des IQWiG in einem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden (Version 6.0)“ veröffentlichen. Durch die Einreichung dieser Dokumente räumen Sie dem IQWiG das inhaltlich, zeitlich und örtlich unbegrenzte, nicht ausschließliche Veröffentlichungs-, Vervielfältigungs-, Verbreitungsrecht sowie das Recht der

öffentlichen Wiedergabe, das Archivierungs- und Datenbankenrecht ein und versichern, dass Sie hierzu befugt sind. Zudem stellen Sie das IQWiG von möglichen Ansprüchen Dritter wegen der Wahrnehmung der vorgenannten Rechte durch das IQWiG frei, wozu auch etwaige Rechtsverteidigungskosten des IQWiG zählen.

Es erfolgt **keine** Veröffentlichung der auf dem Deckblatt des vorliegenden Dokuments (S. I-II) eingetragenen Kontaktdaten oder einer die Stellungnahme begleitenden E-Mail bzw. eines begleitenden Briefs.

Es liegt in Ihrer Verantwortung als Verfasserin / Verfasser, dafür zu sorgen, dass Sie uns mit Ihrer Stellungnahme keine personenbezogenen Daten von Dritten offenbaren.

Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>z. B. 3.4 (S.16)</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

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

Literaturverzeichnis

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



**Stellungnahme zum Entwurf der Version 6.0 des IQWiG-Papiers
„Allgemeine Methoden“
durch die gemeinsame Präsidiumskommission
„Methodenaspekte in der Arbeit des IQWiG und IQTiG“ der GMDS und IBS-DR**

Im „Allgemeinen Methodenpapier“ werden die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen der Arbeit am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erläutert. Die derzeit gültige Fassung ist die Version 5.0 vom 10.07.2017. Am 5. Dezember 2019 hat nun das IQWiG einen Entwurf der neuen Version 6.0 vorgelegt. In der Version 6.0 wurden im Vergleich zur Version 5.0 neben redaktionellen Modifikationen auch inhaltliche Änderungen durchgeführt. Grundlegende Überarbeitungen erfolgten in den Kapiteln zur *Nutzenbewertung medizinischer Interventionen* (Kapitel 3), *Bewertung der Versorgung* (Kapitel 5), *HTA-Berichte* (Kapitel 6) und *Informationsbewertung* (Kapitel 9). Aus biometrischer Sicht sind insbesondere einige Änderungen in den Kapiteln 3 und 9 relevant. Auf diese gehen wir unten näher ein.

Die Kommission begrüßt die regelmäßige Überarbeitung der „Allgemeinen Methoden“. Die stetige Fortentwicklung relevanter Methoden macht dies unerlässlich. Wie aus den spezifischen Kommentaren unten deutlich wird, gibt es einige Abschnitte, die einer Aktualisierung bedürfen. Die Kommission ist offen für eine fachliche Diskussion mit dem IQWiG in Bezug auf geeignete Methoden und unterstützt das IQWiG in dieser Hinsicht gerne.

Die Kommission hat zu den folgenden speziellen Punkten des Papiers Kommentierungen durchgeführt:

Abschnitt 3.3.3 Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Der Abschnitt 3.3.3 widmet sich der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. Unter Punkt D) werden Schwellenwerte für die Ausmaßbestimmung für stetige oder quasistetige Zielgrößen mit jeweils vorliegenden standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) behandelt. Diese sind in der Tabelle 6 zusammengefasst. Aus Sicht der Kommission ist dies eine sinnvolle Erweiterung. Allerdings ist der folgende Satz unverständlich: „Man kann zeigen, dass die für ein bestimmtes Ausmaß wünschenswerte Effektstärke ungefähr halbiert werden muss, um den entsprechenden Schwellenwert abzuleiten.“ Hier wünscht sich die Kommission eine nachvollziehbare Begründung. Dies könnte z.B. durch eine Erweiterung des Anhangs A im Hinblick auf SMD geschehen.

Abschnitt 9.3.8 Metaanalysen

Im Abschnitt 9.3.8 wird das Vorgehen bei Metaanalysen detailliert. Unter anderem wird hier festgestellt, dass bei Vorliegen einer ausreichenden Anzahl von Studien (interpretiert als wenigstens fünf Studien) die Knapp-Hartung-Methode für Metaanalysen mit zufälligen Effekten zur Anwendung kommen sollte. Bei der Knapp-Hartung-Methode werden zur Konstruktion von Konfidenzintervallen t-Quantile und ein skaliertes Varianzschätzer verwendet. Die Skalierung des Varianzschätzers kann in seltenen Fällen dazu führen, dass das Konfidenzintervall beruhend auf der Knapp-Hartung-Methode kürzer ist als die Intervalle, die z.B. aus einer Metaanalyse mit festen Effekten oder eine Metaanalyse

der DerSimonian-Laird-Methode resultieren. Hier kann man sich mit einer einfachen ad hoc Korrektur behelfen, indem der Skalierungsfaktor für den Varianzschätzer auf einen Bereich von 1 oder größer beschränkt wird. Diese ad hoc Korrektur wurde von Hartung und Knapp im Kontext mit Metaregressionen beschrieben (Referenz [421]). Die Kommission hat keine Einwände in Bezug auf die Verwendung dieser ad hoc Korrektur. Allerdings ist die Kommission der Meinung das einige Formulierungen in dem Absatz beginnend mit „Bei Anwendung der Knapp-Hartung-Methode für Metaanalysen mit zufälligen Effekten“ (Seite 183) potentiell irreführend sind. So ist es z.B. sachlich nicht richtig, dass Knapp und Hartung in dem zitierten Aufsatz die Anwendung dieser Korrektur für die beschriebene Situation vorgeschlagen haben. Zudem ist der Hinweis auf die „Knapp-Hartung-Methode mit Varianzkorrektur“ nicht eindeutig, da diese Methode verglichen z.B. mit der DerSimonian-Laird-Methode immer eine Varianzkorrektur beinhaltet. Dies sollte eindeutiger formuliert werden, z.B. durch die Verwendung eines Begriffs wie „ad hoc Korrektur“ mit einem eindeutigen Bezug auf die Literatur.

Unter Punkt D) im Abschnitt 9.3.8 finden sich Erläuterungen zu Metaanalysen von Studien zur diagnostischen Güte. Aus Sicht der Kommission sollte dieser Punkt dringend aktualisiert werden, da einige methodische Entwicklungen der letzten Jahre sich hier leider nicht wiederfinden und sich somit Widersprüche zu Empfehlungen z.B. der Cochrane Collaboration ergeben. Dies betrifft insbesondere die Berechnung von summarischen ROC (SROC)-Kurven, sowie die Verwendung von getrennten Modellen zur Schätzung der Sensitivität und Spezifität.

Für die Berechnung von SROC-Kurven ist eine entsprechende Datengrundlage notwendig, die Angaben zu allen in den Einzelstudien geschätzten Sensitivitäten und Spezifitäten enthält. Die unter Punkt D) genannten statistischen Verfahren erlauben zwar Metaregressionen, gehen aber davon aus, dass jeweils ein diagnostischer Schwellenwert pro Studie selektiert wird. Damit sind sie für die komplexere Situation von mehreren Schwellenwerten auf Studienebene nicht geeignet. Hinzu kommt, dass die resultierenden SROC-Kurven nur schwer interpretierbar sind (Arends et al, 2008). Hierfür gibt es neuere statistische Verfahren, die zitiert werden sollten (Steinhauser et al, 2016; Hoyer et al, 2018; Jones et al, 2019). Weiterhin wird unter Punkt D) aufgeführt, dass zur metaanalytischen Zusammenfassung getrennte Modelle für Sensitivität und Spezifität verwendet werden können. Der Hinweis auf diese Möglichkeit ist insofern irreführend, als dass er im Gegensatz zu den Empfehlungen der Cochrane Collaboration steht, welche die Verwendung von bivariaten bzw. hierarchischen Modellen nahelegt (Macaskill et al, 2010).

Abschnitt 9.3.12 Umgang mit unvollständigen Daten

Im Abschnitt 9.3.12 wird der Umgang mit unvollständigen Daten behandelt. Hierbei werden konkrete Verfahrensregeln festgelegt. Diese sehen vor, dass Studien, in denen weniger als 70% der eingeschlossenen Patienten (d.h. der Intent-to-Treat-Population) zur Auswertung beitragen oder der Anteil der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen sich um mindestens 15 Prozentpunkte unterscheiden, nicht berücksichtigt werden. Aus Sicht der Kommission fehlt eine Rationale für die festgelegten Grenzen von 70% und 15 Prozentpunkten. Zudem werden auch keine belastbaren Referenzen genannt. Die Kommission empfiehlt darüber hinaus, Formulierungen zu verwenden, die Ausnahmen zulassen. Zum Beispiel könnte sich eine Situation ergeben, in der unter Standardtherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen sehr viele Patienten vorzeitig die Studie beenden, während dies im experimentellen Arm nicht der Fall ist. Dann würde hier u.U. die experimentelle Therapie zu Unrecht bestraft. Diese Situationen sind in der Darstellung im Nutzendossier bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Effektschätzer und den zugrundeliegenden Estimand zu diskutieren. Insbesondere ist aus Sicht der Kommission eine grundlegende Überarbeitung

dieses Abschnitts dringend geboten, da dieser der aktuellen Estimand-Diskussion und neueren Literatur nicht gerecht wird (siehe z.B. Referenz [699]).

Abschnitt 9.3.13 Umgang mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern

Der Abschnitt 9.3.13 behandelt den Umgang mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern. Die Kommission begrüßt, dass dieser Abschnitt um neuere Entwicklungen bei der Analyse von unerwünschten Ereignissen ergänzt wurde. So ist nun z.B. ein Verweis auf den kürzlich erschienenen Artikel von Unkel et al. enthalten (Referenz [699]), in dem Ergebnisse einer gemeinsamen Projektgruppe von GMDS und IBS-DR zur Auswertung von unerwünschten Ereignissen bei variierenden Nachbeobachtungszeiten und konkurrierenden Ereignissen zusammengetragen wurden. Allerdings sieht die Kommission als problematisch an, dass hier lediglich die Situation unterschiedlicher mittlerer Beobachtungszeiten zwischen Behandlungsgruppen behandelt wird. Auch im Falle unterschiedlicher individueller Beobachtungszeiten innerhalb einer Behandlungsgruppe können ungeeignete Analysemethoden zu verzerrten Schätzungen der Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis innerhalb der Behandlungsgruppe führen. Dies kann einerseits zu einer falschen Beurteilung von Sicherheitsrisiken innerhalb der Behandlungsgruppen und andererseits ebenfalls zu Verzerrungen bei der Betrachtung von Gruppenunterschieden führen. Des Weiteren sollte aus Sicht der Kommission unbedingt betont werden, dass konkurrierende Ereignisse (wie Tod oder vorzeitiges Ende der Nachbeobachtung bzgl. unerwünschter Ereignisse) in der Analyse durch adäquate Methoden berücksichtigt werden müssen. Ein globaler Verweis auf Techniken der Überlebenszeitanalyse ist nicht ausreichend. Dieser globale Hinweis ist sogar irreführend, da der häufig verwendete Kaplan-Meier-Schätzer (d.h. 1 – Kaplan-Meier-Kurve zum entsprechenden Zeitpunkt) die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses bei Vorliegen konkurrierender Ereignisse überschätzt. Darüber hinaus sieht die Kommission als besonders problematisch an, dass in der Dokumentvorlage für das Dossier zur Nutzenbewertung (Version vom 21.02.2019) explizit die Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven gefordert wird. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass bei Vorliegen von konkurrierenden Ereignissen der Aalen-Johansen-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses zu verwenden ist.

Referenzen

- Allignol A, Beyersmann J, Schmoor C (2016) Statistical issues in the analysis of adverse events in time-to-event data. *Pharmaceutical Statistics* 15: 297-305
- Arends LR, Hamza TH, van Houwelingen JC, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MGM, Stijnen T (2008) Bivariate Random Effects Meta-Analysis of ROC Curves. *Medical Decision Making* 28: 621-638
- Steinhauser S, Schumacher M, Rücker G (2016) Modelling multiple thresholds in meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Medical Research Methodology* 16: 97
- Hoyer A, Hirt S, Kuss O (2018) Meta-analysis of full ROC curves using bivariate time-to-event models for interval-censored data. *Research Synthesis Methods* 9: 62-72
- Jones HE, Gatsonis CA, Trikalinos TA, Welton NJ, Ades AE (2019) Quantifying how diagnostic test accuracy depends on threshold in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 38: 4789-4803
- Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy* Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>