

KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

IQWiG -Fragliche Nutzenbewertungen von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Eine Bewertung von Dr. med. Claus Kori-Lindner, München

Die Unabhängigkeit der Wissenschaft bürdet allen in der Wissenschaft Handelnden große Verantwortung auf. Dabei darf Unabhängigkeit nicht als Freiheit im Sinne von Methodenfreiheit oder gar Rechtsfreiheit aufgefasst werden.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde im Juni 2004 als „fachlich unabhängiges wissenschaftliches Institut“ (Dr. jur. Rainer Hess, Vorsitzender des G-BA, im Mai 2005) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), einem Gremium der gemeinsamen Selbstverwaltung von Ärzten, Krankenkassen und Krankenhäusern, gegründet – unabhängig in dem Sinne, seine wissenschaftliche Arbeit von politischen oder sonst welchen Einflüssen freizuhalten. Es wird durch eine Stiftung finanziert und erhält seine Aufträge vom G-BA oder vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG).

IQWiG-Auftrag

„Zu den Instituts-Aufgaben gehört unter anderem die Bewertung von Operations- und Diagnoseverfahren, Arzneimitteln sowie Behandlungsleitlinien“, so die IQWiG-Selbstdarstellung. Das IQWiG, „das den Nutzen medizinischer Leistungen für den Patienten untersucht“ (IQWiG-Selbstdarstellung), ist also beauftragt, in wissenschaftlich-systematischer und transparenter Vorgehensweise Nutzenbewertungen durchzuführen.

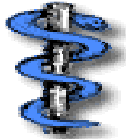
Von der Idee her ist das IQWiG mit Institutionen in anderen europäischen Ländern vergleichbar, wie etwa dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und dem schwedischen Pharmaceutical Benefit Board (LFN). Die Arbeit von NICE und LFN ist durch einen ausgiebigen Diskurs mit allen Beteiligten ausgezeichnet, der vor dem Start einer Nutzenbewertung beginnt und u.a. Ärzte aus Klinik und Praxis, Gesundheits- und Sozialwissenschaftler, Pharmazeuten, Biometriker, Pflegeexperten und selbstverständlich auch Hersteller einbezieht. Charakteristisch für die differenzierte Vorgehensweise dieser beiden Institute sind der weite Blickwinkel und das Bemühen, auch Aspekte der Versorgung zu berücksichtigen, die sich einer exakten Messung entziehen.

Eine detaillierte Darstellung der Methoden zur vergleichenden Nutzenbewertung pharmazeutischer Produkte, dabei insbesondere das Health Technology Assessment (HTA), bietet die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) auf ihren Internetseiten (www.dimdi.de/static/de/hta/index.htm).

Nutzenbewertung als 4. Hürde

Auch in Deutschland wird die Nutzenbewertung große Bedeutung erlangen, bildet sie doch die so genannte 4. Hürde der Zulassung eines Arzneimittels für die Erstattung durch die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Vollzogen wird dies vom G-BA, der die IQWiG-Nutzenbewertungen über die Hebel der GKV als „Wirtschaftlichkeitsinstrument“ einsetzen kann und die Teilnahme einer Therapie oder Diagnostik an der GKV-Erstattung regelt.

Insofern hat der G-BA als wichtigstes Gremium der Selbstverwaltung in der GKV erheblichen Einfluss auf das Leistungsgeschehen. Tatsächlich wird der G-BA mitunter als der „kleine Gesetzgeber“ der Gesundheitspolitik beschrieben. Doch trotz dieser Machtfülle



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

unterliegt der G-BA keiner rechtsstaatlichen Kontrolle (Schimmelpfeng-Schütte, Vorsitzende Richterin am Landessozialgericht Niedersachsen-Bremen beim 4. Europäischen Gesundheitskongress in München 2006).

Im Übrigen sind „Berichte und Empfehlungen des IQWiG kein verbindlicher Maßstab für ärztliche Verordnungen. Anders lautende Bekanntgaben der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) stehen rechtlich auf tönernen Füßen.“ (Prof. Dr. med. Dr. jur. Christian Dierks in der Ärzte Zeitung vom 2.11.2005).

Wer die Macht hat über Begriffe, hat Macht über Menschen

Begriffe können Zeichen sein und Wünsche (Golda Meir, erste Premierministerin Israels). Im Titel des IQWiG finden sich zwei elementare Begriffe: Qualität und Wirtschaftlichkeit.

Zur Qualität

Qualität ist die Gesamtheit der charakteristischen Eigenschaften, Beschaffenheit und Güte einer Sache oder Person (Brockhaus 2000). Die Qualitätsprüfung, hier zur Überprüfung der Nützlichkeit, hat gültigen wissenschaftlichen Standards und anerkannten wissenschaftlichen Methoden zu folgen.

Zum Vergleich: Auch die Klinische Prüfung hat in Übereinstimmung mit den ethischen und wissenschaftlichen Standards zu erfolgen. Insbesondere muss sie die Forderung nach Good Clinical Practice (GCP) erfüllen sowie den Richtlinien für das Indikationsgebiet und den Regularien des Landes, in dem sie durchgeführt wird, genügen. Ferner sind Verständlichkeit und Transparenz für die Klinische Prüfung gefordert: Die Begründung der Studie, das Design, die Prozeduren und die Patientenaufklärung müssen klar und präzise beschrieben sein, so dass verschiedene Prüfer die Studie auf die gleiche Weise durchführen, damit die Experten am Ende die Ergebnisse vergleichen können. Die Qualität der Ergebnisse einer Klinischen Prüfung hängt unmittelbar von der Erfüllung aller dieser Forderungen ab.

Auch für das IQWiG muss der Anspruch auf die größte mögliche Qualität seiner Arbeit und Methoden zur Nutzenbewertung eine Selbstverständlichkeit sein.

Zur Wirtschaftlichkeit

Wirtschaftlichkeit ist die Beschaffenheit einer Ware oder Dienstleistung nach ihren Unterscheidungsmerkmalen gegenüber anderen Waren oder Dienstleistungen hinsichtlich ihren Vorzügen oder Mängeln (Brockhaus 2000). Wirtschaftlichkeit bedeutet im engeren Sinn das Verhältnis aus monetär quantifizierbaren Kosten und Nutzen. Damit ist eine Maßnahme wirtschaftlich, wenn die Nutzen innerhalb eines bestimmten Betrachtungszeitraums höher sind als die Kosten (www.uni-protokolle.de).

Der Auftrag an das IQWiG, nämlich die „Erstellung von wissenschaftlichen Ausarbeitungen, Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen unter Berücksichtigung alters-, geschlechts- und lebenslagenspezifischer Besonderheiten“, wird von allen Stiftungsmitgliedern immer wieder heruntergespielt bzw. in Abrede gestellt. Der G-BA-Vorsitzende Hess beschrieb die Rolle des IQWiG 2005 wie folgt: Der Abschlussbericht des IQWiG (zum Nutzen) sei nicht verbindlich für den G-BA, sondern stelle eine Beratungsunterlage oder Empfehlung dar. Wenn es um die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gehe, müsse das IQWiG die Kostenfrage außen vor lassen. Der G-BA sei aber stets gehalten, die Frage der Wirtschaftlichkeit mit zu berücksichtigen. Im Einzelfall könne es durchaus sein, dass man in einem streng wissenschaftlichen Kontext Bewertungen erarbeite, die sich deutlich von denen unterscheiden, die unter Berücksichtigung der politischen und ökonomischen Rahmenbedingungen zustande gekommen wären. (Deutsches Ärzteblatt 29.08.2005, 102/34-35:A-2277)



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Zum Nutzen

Nutzenbewertungen im Auftrag des G-BA zu erstellen – ist unstrittig die primäre Aufgabe des IQWiG.

Der therapeutische Nutzen setzt nach den Arzneimittel-Richtlinien (AMR, 2005) eine Nutzen-Risiko-Abwägung mit günstigem Ergebnis voraus. Er besteht in einem nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse relevanten Ausmaß der Wirksamkeit bei einer definierten Indikation.

Der HTA-Bericht zu Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte (DAHTA027, vom DIMDI publiziert im November 2005; www.dimdi.de und weiter über die Menüpunkte „HTA“, „HTA-Berichte suchen“, „Beichte mit methodischen Inhalten“; siehe auch DGPharMed News 1/2006, Seite 7) weist darauf hin, dass in allen elf untersuchten Ländern der zusätzliche klinisch-therapeutische Nutzen zu Behandlungsalternativen das Hauptkriterium ist, um Medikamente zu bewerten. Für die Klassifikation eines Arzneimittels als therapeutischer Fortschritt ist ein verbessertes Wirksamkeits- bzw. Risikoprofil nachzuweisen, also eine Überlegenheit gegenüber therapeutischen Alternativen in relevantem Ausmaß. Ein größerer Nutzen für den Patienten ist bereits eine Verbesserung der Lebensqualität. Darauf haben sich die Zulassungsstellen in Australien, Neuseeland und Großbritannien festgelegt. Die Länder berücksichtigen darüber hinaus weitere Merkmale wie pharmakologische Vorteile (z.B. Darreichungsform), innovative Eigenschaften (z.B. neues Wirkprinzip) oder andere Merkmale (z.B. Geschmack).

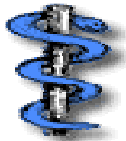
Ausschlag gebend für die Qualität einer Nutzenbewertungen ist, ob die Bewertungsmethoden und Prozeduren bzw. die Nützlichkeitskriterien robust, konsistent, nachvollziehbar und für alle Bewertungen einheitlich sind.

Dazu stellte der Leiter des IQWiG, Professor Dr. med. Peter T. Sawicki lapidar fest, dass es keine Definition des Nutzens gäbe und man deshalb „frei sei, je nach Bedarf Kriterien“ – die nirgends genannt sind – „für Empfehlungen heranzuziehen.“ Auch lässt Sawicki wissen, „es seien ja nur unverbindliche Empfehlungen“. G-BA-Vorsitzender Hess verteidigte die Rolle des IQWiG 2005 vehement: „Das IQWiG ist wirklich unabhängig, es wird uns noch viel Freude machen – vor allem wegen seiner Unabhängigkeit.“ (Euroforum „Zwischenbilanz IQWiG“, 7. und 8. Dezember 2005, Köln; Thomas Gerst, Deutsches Ärzteblatt 29.08.2006, 102/34-35:A-2277; Ärzte Zeitung, 15.02.2006; Diskussion beim 4. Europäischen Gesundheitskongress, München, 2005).

Widersprüche, Zweifel und Kritik

Die Qualität der IQWiG-Arbeit orientiert sich nicht an objektiven, allgemein anerkannten und nachvollziehbaren Bewertungsmethoden, wie sie beispielsweise vom DAHTA beschrieben werden, sondern folgt einem eigenen, nicht gänzlich nachvollziehbaren Methodenpapier. Dieses wird bei den einzelnen Bewertungen noch nicht einmal konsequent eingehalten (Kulp W, Greiner W, Graf von der Schulenburg J-M. „Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am Beispiel der Statine“ Perfusion 2005, 18:316-320; siehe auch DGPharMed News 1/2006 Seite 5) und eine Nutzendefinition bewusst und tunlichst ausklammert.

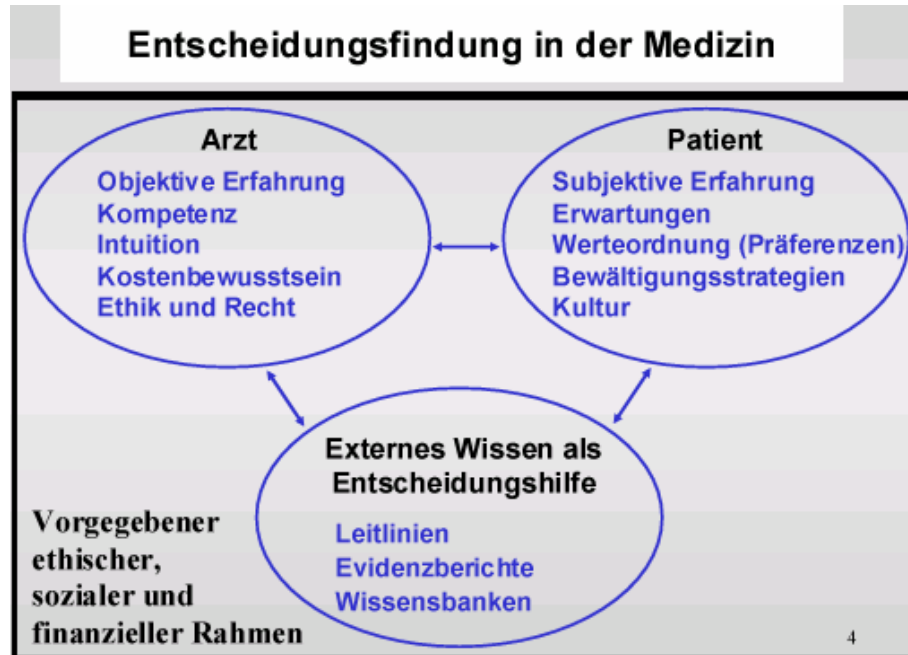
Das IQWiG wird von unterschiedlichsten Organisationen und Experten wegen seiner Vorgehensweise und Methodik kritisiert und in Frage gestellt wie dem Office of Health Economics, London, England, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), Professor Dr. Harald G. Schweim, Leiter des Spezialgebiets Drug Regulatory Affairs der Pharmazie der Universität Bonn, Professor Dr. Heinz Letzel, Arzt und Biometriker aus München, Professor Dr. Barbara Sickmüller, Hauptgeschäftsführerin des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) Berlin, und vielen anderen.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

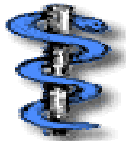
Auch anlässlich des 22. DGPharMed-Jahreskongresses 2006 Anfang März in Köln erhoben sich allseits Zweifel an der Unabhängigkeit, Objektivität und Seriosität der IQWiG-Arbeit, die sich von den Arbeitsweisen vergleichbarer Institutionen (NICE etc.) in anderen Ländern erheblich unterscheidet. „Dem IQWiG an sich geht es anscheinend nicht um eine wissenschaftlich nüchterne und seriöse Bewertung moderner Arzneimittel, mit der der Gemeinsame Bundesausschuss rationale Entscheidungen treffen kann“ (Ärzte Zeitung, 27.02.2006).



Methoden

„Unterschiedliche Arten von Studien u.a. Fallbeobachtungen, Querschnitts-, Fallkontroll-, Kohorten- und randomisierte kontrollierte Studien haben für bestimmte medizinische Fragestellungen ihre Berechtigung. Für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sind jedoch die randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu präferieren“ (Professor Dr. Peter T. Sawicki, Leiter des IQWiG, PMS, 2005). B.M. Maasen, Fachanwalt für Verwaltungsrecht in Brüssel stellt fest: „das IQWiG-Methodenpapier bleibt im Allgemeinen und vermeidet tunlichst präzise Festlegungen“ (MedR, 2006, Heft 1, S. 32).

An dem Verfahren des IQWiG, sich bei der Bewertung von Gesundheitsleistungen auf randomisierte Studien zu beschränken, übte auch Professor Dr. Franz Porzsolt vom Institute of Clinical Economics in Ulm (2005), heftige Kritik und wies auf die Gefahren hin, wenn das Fehlen von „evidence“ als Begründung für ableitbare Konsequenzen verwendet wird. „Wissenschaftlich sei dies nicht korrekt“, so Porzsolt: „Absence of evidence does not constitute evidence of absence.“ Und weiter: „Eine Bewertung des Nutzens lässt sich mit randomisierten Studien alleine nicht durchführen. Zudem muss man sich bewusst sein, dass die Validität und Präzision wissenschaftlicher Methoden und Instrumente häufig überschätzt werde. Was gestern Dogma war, gelte heute oft schon als Kunstfehler.“ Professor Dr. Bertram Häussler, Geschäftsführer des Instituts für Gesundheits- und Sozialforschung (IGES) merkt zur Methodik des IQWiG an „dass an keiner Stelle eine explizite, in besonderer Weise für Arzneimittel gültige Regelung bzw.



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Vorgehensweise beschrieben werde. Insbesondere fehle eine Konkretisierung des Nutzenbegriffs" (CSG – Clinische Studien Gesellschaft mbH, 2005).

Die Arbeitsgruppe um Professor Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg (Kulp W, et al., siehe weiter oben) hält dazu vor: „Es besteht nach den ersten Erfahrungen der IQWiG-Nutzenbewertung der Statine noch Nachholbedarf. Dieser bezieht sich sowohl auf den Stellenwert gesundheitsökonomischer Fragestellungen innerhalb des Bewertungsprozesses als auch auf die medizinische Methodik. Die methodische Kritik bezieht sich insbesondere auf die einbezogenen Studienformen wie auch auf die Wahl der Endpunkte, denn die Methodik der evidenzbasierten Medizin umfasst mehr als RCTs (Randomized Clinical Trials) und Mortalitätsdifferenzen sowie die Anwendung und Umsetzung eigener methodischer Vorgaben. Aus gesundheits-ökonomischer Sicht werden Lebensqualitätseffekte und wirkstoffspezifische Nebenwirkungen, die wichtige Aspekte einer Bewertung im Rahmen von HTA darstellen, nicht adäquat berücksichtigt. Sowohl in Bezug auf international etablierte Methoden des HTA als auch der veröffentlichten Methodik des IQWiG konnte noch Nachholbedarf bei der Nutzenbewertung festgestellt werden“. („Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das IQWiG am Beispiel der Statine“. *Perfusion* 2005, 18:316-320; siehe auch *DGPharMed News* 1/2006 Seite 5)

Zusammenfassend fällt an der IQWiG-Arbeitsweise folgendes auf:

- Für das Hauptkriterium „Nutzen“ wird nicht einmal im Ansatz eine Definition, Beschreibung oder Erklärung zur Orientierung gegeben. Die Zielkriterien bleiben damit im Dunkeln.
- Auch die Kriterien zur Bewertung der verfügbaren Evidenzen, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollen, sind vor dem Start einer Bewertungsphase unbekannt.
- Es werden Daten verlangt, die über die üblichen, definierten Anforderungen der Zulassungsbehörden (FDA, EMA, BfArM u.a.) hinausgehen.
- Es werden Outcome-Daten aus Langzeitstudien gefordert, die zum Zeitpunkt der arzneimittelrechtlichen Zulassung und der Ausbietung in der Regel nicht vorliegen können.
- Allgemein verfügbare und dem IQWiG von Herstellern und anderen Organisationen vorgelegte Studien werden unter Ausschluss der Öffentlichkeit anscheinend nach willkürlichen, rigiden Kriterien (RCT, Mortalität) selektiert.

Fachliche Qualität

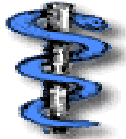
Fachliche Qualität beinhaltet generell: Kompetenz, Integrität, Seriosität, Glaubwürdigkeit, Wahrheit und Klarheit im Umgang mit Daten und Quellen.

Die fachliche Qualität der bisher erarbeiteten IQWiG-Nutzenbewertungen wurde von anerkannten Fachgesellschaften, Fachexperten und Klinikern mit erheblichen Bedenken zur Kenntnis genommen, erheblichen fachlichen Einwänden versehen und im Kern oft als unqualifiziert verworfen.

Beispiel 1: Statine

„Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.“ So heißt es im Fazit der IQWiG „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ vom 15. August 2005.

„Spätestens hier folgen die Verantwortlichen des IQWiG nicht mehr den Regeln evidenzbasierter Medizin und werden damit unglaubwürdig. Sind koronare Morbidität und koronare Mortalität nicht patientenrelevant? Nationale und internationale Fachgesellschaften konstatieren übereinstimmend, dass die LDL-Cholesterinsenkung geeignet ist, die koronare Morbidität und Mortalität sowie andere atherosklerotisch bedingte Gefäßerkrankungen, wie zum Beispiel den Schlaganfall, zu reduzieren. Ein niedriges LDL-Cholesterin reduziert das individuelle koronare Risiko ...“ – so



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

kommentierte Professor Dr. Heiner Greten, Hanseatische Herzzentrum Hamburg, die IQWiG Bewertung. Weiter schrieb er im Deutschen Ärzteblatt (11.11.2005, 102/45:A-3076) „Die vom IQWiG salopp und unter Missachtung evidenzbasierter Daten getroffene Äußerung gefährdet Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Dies kann im Interesse verantwortungsbewusster ärztlicher Tätigkeit nicht akzeptiert werden. Jedermann, und auch das IQWiG, ist berechtigt, medizinische Zusammenhänge zu hinterfragen, nicht zuletzt im Interesse optimaler Patientenversorgung. Dies muss jedoch verantwortungsbewusst und den Regeln evidenzbasierter Medizin folgend geschehen. Im Interesse unserer Patienten und nicht zuletzt auch im Interesse der Wirtschaftlichkeit.“

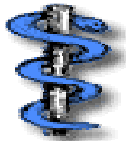
„Abgesehen von der dargelegten Diskrepanz zwischen veröffentlichten Kriterien für HTA-Studien und ihrer Anwendung in dem vorliegenden HTA-Bericht einerseits und der Diskrepanz der aktuellen Fachmeinung und den Schlussfolgerungen der IQWiG-Studie, stellen wir fest, dass das IQWiG mit seiner Studie ein wichtiges Zulassungskriterium von Statinen und die LDL-Senkung als wichtiges Instrument zur Therapiekontrolle indirekt in Frage stellt“ – so fasst die Arbeitsgruppe aus der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung der Universität Hannover und der Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Universität Bielefeld zusammen (Kulp W, et al., siehe weiter oben).

„Entgegen den selbst gestellten Regeln wurde vorab (Anmerkung der Redaktion: zur IQWiG-Nutzenbewertung der Statine) kein ‚Berichtsplan‘ aufgestellt und auch kein ‚Vorbericht‘ zur Stellungnahme durch Experten publiziert. Damit war rein willkürliches Vorgehen möglich. Diese Willkür bezieht sich z.B. auf die Beschränkung auf die Sekundär-Prävention, sonst hätten die anonymen Autoren (ist das „Transparenz“?) des Berichtes nämlich z.B. die Endpunkt-orientierten „CARDS“- (Lancet 2004; 364: 685–96) und „ASCOT“-Studien (Lancet 2003; 361: 1149–58) angeben müssen. Beide schlossen mehrere Tausend Patienten ein und mussten vorzeitig wegen der großen Überlegenheit von Atorvastatin abgebrochen werden. Insofern dienen die 479 Zitate im Literaturverzeichnis (Umfang ca. ein Drittel des Berichts), von denen jedoch nur 67 tatsächlich im Berichtstext zitiert werden, eher der Desinformation: Die große Zahl von zitierten Arbeiten (die ein einzelner Mensch gar nicht alle überprüfen kann) täuscht wissenschaftliche Exaktheit vor, maskiert aber gleichzeitig, was gar nicht berücksichtigt wurde.“ (Professor Dr. Heinz Letzel, Deutsches Ärzteblatt 21.10.2005, 102/42:A-2861).

Beispiel 2: kurzwirksame Insulin-Analoga

Die Nutzenbewertung „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ des IQWiG (Abschlussbericht vom 15.12.2005) wurde inzwischen ebenfalls von Diabetologen und dem betroffenen Arzneimittelhersteller als methodisch unzureichend kritisiert. Dabei wird insbesondere bemängelt, „daß das Institut (IQWiG) ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien für die Bewertung des Nutzens berücksichtigt habe. Solche Studien hätten nichts mit dem Alltag in Arztpraxen, also der Versorgungsrealität, zu tun. Das IQWiG habe dabei auch gegen seine eigenen, im Methodenpapier niedergelegten Maßstäbe verstoßen. Denn: Die Perspektive der Patienten und deren Therapietreue werde in der Nutzenbewertung nicht ausreichend berücksichtigt.“ (Ärzte Zeitung, 27.02.2006).

„Arbeit das IQWiG mit unsauberen Methoden?“ – so fragt die Ärzte Zeitung weiter (27.02.2006). Und unter der Überschrift „Zu wenig Wissenschaft, zu viel Kreuzzug“ heißt es in einem Kommentar der gleichen Ausgabe: „Dem IQWiG geht es anscheinend nicht um eine wissenschaftlich nüchterne und seriöse Bewertung moderner Arzneimittel, mit der der Gemeinsame Bundesausschuß rationale Entscheidungen treffen kann. Wie schon bei der Bewertung der Statine drängt sich jetzt erneut der Verdacht auf, daß es sich hier mehr um eine Mission, gar eine Art Kreuzzug gegen moderne Arzneimittel und ihre Hersteller handeln könnte. Dieser Verdacht entsteht, weil das Institut schon mit der Wahl der Gutachter das Ergebnis der Bewertung vorweggenommen hat; und weil das



KOLI

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Gutachten dann auch die kaum noch überraschende Tendenz erkennen läßt, die Insulin-Analoga-Studien so zu interpretieren, wie es anscheinend erwünscht ist. Vor allem entsteht der Verdacht aber, weil der Leiter des Instituts mehrfach bereits vor der Analyse der Studien zu den Insulin-Analoga (wie auch bei den Statinen und Atorvastatin) ein Negativ-Urteil gefällt hat, das Ergebnis der Analyse also offensichtlich schon gekannt hat.“

Schwere methodische Mängel wird dem IQWiG auch von dem Endokrinologen PD Dr. Thomas Kunt aus Annweiler und dem Münchner Diabetologe Dr. Rolf Renner vorgeworfen: „Es sei richtig, dass es zum Nachweis des besonderen Nutzens der Analoga im Vergleich zu Humaninsulin keine randomisierten kontrollierten Langzeitstudien (RCT) gebe, die belegten, dass es bei Einsatz von Analoga weniger Herzinfarkte, Schlaganfälle, Nierenversagen und Amputationen gebe. Ein solcher Nachweis sei mit Studien, die dem höchsten Evidenzgrad genügten, weder ethisch noch methodisch zu führen. RCT werden immer unter Idealbedingungen, also auch unter idealer Compliance, gemacht. Patienten, die Humaninsulin bekommen, werden in solchen Studien in ein optimiertes, weil kontrolliertes Therapieschema gezwängt; eine derart künstlich gesteigerte Compliance führe zu Therapieeffekten, die in der Versorgungswirklichkeit nicht zu erwarten seien. Die Therapie mit Humaninsulin wird deshalb zu positiv bewertet. Die Ärzte halten es für einen methodischen Fehler des IQWiG, realitätsnahe Versorgungsstudien nicht einbezogen zu haben.“

Heftig wird kritisiert, dass das IQWiG gegen seine eigenen Maßstäbe verstößt. „Nach dem Instituts-eigenen Methodenpapier kann Nutzen nur individuell und subjektiv festgestellt werden – diese Patientenperspektive fehle bei der Nutzenbewertung der Analoga.“ (Ärzte Zeitung, 27.02.2006).

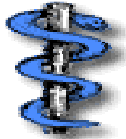
Beispiel 3: 7.092 Vioxx-Geschädigte in Deutschland

Jüngst stellte der IQWiG-Leiter Sawicki gemeinsam mit Kollegen aus dem IQWiG und dem Wissenschaftlichen Institutes der AOK (WIdO) die Ergebnisse einer sich selbst gestellten Aufgabe vor, namentlich der Versuch einer Berechnung, wie viele kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse nach der Einnahme des Schmerzmittels Rofexocib (Vioxx) in Deutschland aufgetreten seien (Medizinische Klinik 2006, 101:191-197). Unabhängig von allen sachlichen Einwänden gegen die Methodik dieser Schätzung stellt sich Frage, ob diese Ausarbeitung dem Institutsauftrag entspricht oder eine Verschwendung von Ressourcen darstellt, denn es wurde mit keinem Wort dargelegt, wem diese IQWiG-Arbeit nützt.

„Durch Einnahme des Schmerzmittels Vioxx sind in Deutschland schätzungsweise 7.092 Patienten erkrankt oder verstorben“ – so lautete der erste Satz einer IQWiG-Mitteilung, der sich dann in der Apotheker Zeitung (20.03.2006) als Schlagzeile wieder fand.

Grundlage der IQWiG-Berechnung sei die VIGOR-Studie (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) gewesen und Verordnungsdaten des WIdO. Aus den in Deutschland zwischen Januar 2001 und November 2004 verschriebenen Tagesdosen wurde einfach die Zahl der unter Vioxx aufgetretenen Herzinfarkte und Schlaganfälle hochgerechnet. Das IQWiG räumt zwar ein, dass diese Schätzung nur bedingt zuverlässig sei, doch gleichzeitig wird in der IQWiG-Mitteilung der IQWiG-Leiter Sawicki zitiert: „Wir haben sehr zurückhaltend geschätzt.“ Konkret heißt es dazu: „Mit hoher Sicherheit liegt die tatsächliche Zahl der unmittelbar durch Vioxx Geschädigten zwischen 2.004 und 15.416.“ Die IQWiG-Berechnungen bezögen sich nur auf gesetzlich Versicherte; dazu Sawicki: „Wenn wir davon ausgehen, dass die Privatversicherten eher häufiger mit dem teuren neuen Medikament behandelt wurden, so dürfte die Zahl der potenziell Geschädigten wohl noch rund 20 Prozent höher liegen.“

Was genau bedeutet „mit hoher Sicherheit“ für eine Schätzung, in der Zahlen zwischen 2.004 und 15.416 als Vioxx-Geschädigte allein unter den gesetzlich Versicherten angegeben wird und diese Spanne um 20 Prozent erhöht wird, wenn privat versicherte



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Patienten mit ins Kalkül gerechnet werden? Und wie kann nach dieser Schätzung dann an erste Stelle die Zahl 7.092 für erkrankte oder verstorbene Patienten genannt werden?

Keiner der Sawicki-Schlüsse erscheint nachvollziehbar, erklärt Professor Dr. Kay Brune, Direktor der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg und international anerkannter Experte, in einem Kommentar zu den die IQWiG-Berechnungen (IQWiG – quo vadis? Ärzte Zeitung 28.03.2006). Brune, der zu solchen Berechnungen bereits in einem Vortrag beim 7. Jahreskongress für Klinische Pharmakologie im November 2005 in Dresden Position bezog, fasst in seinem Kommentar zusammen: „Die Diskussion über das CV-Risiko der Coxibe und tNSAR ist wichtig und beschäftigt uns alle. Nach Anhörung von Fachleuten haben FDA und EMEA klare Schlüsse gezogen: Alle, Coxibe und tNSAR, eventuell mit Ausnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und hoch dosiertem Naproxen, erhöhen das CV-Risiko! Daher: Zykllooxygenasehemmer so kurzzeitig und so niedrig dosiert wie möglich; bei CV-Risiko eher t-NSAR, bei GI-Risiko eher Coxibe.“

„Den Rat der EMEA, mit Zykllooxygenasehemmern vorsichtig umzugehen, kann man Herrn Sawicki nur nahelegen. Anscheinend hat er nicht mit Fachleuten, sondern nur mit Kollegen von der AOK Köln diskutiert. Schade, daß sie die vielen Irrtümer und Fehler der Arbeit nicht bemerkt haben!“ – so kommentiert Brune, der zu Recht fragt: „Dürfen Direktoren von Aufsichtsbehörden ihre subjektive Bewertung von Arzneimitteln öffentlich äußern? Professor Reinhard Kurth, Direktor des BfArM, überzeugt durch seine ruhigen, distanzierten und objektiven Aussagen. Kollege Peter Sawicki, Direktor des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), wagt die subjektive Meinungsäußerung – gegebenenfalls auch unter Negierung der Fakten (Medizinische Klinik, 2006, 101).“

Es drängt sich die Frage auf, was wird durch derartige „Schätzungen“ aus dem IQWiG bewirkt, und was ist die Intention dahinter und welchem Zweck dienen sie?

Fazit:

Von allen Kritikern des In- und Auslands wird nicht das IQWiG als Institution in Frage gestellt, vielmehr werden dessen Vorgehensweisen und Methoden zur Bewertung von Nutzen und Wirtschaftlichkeit therapeutischer Maßnahmen kritisiert. Dem entsprechend wird die Qualität der Ergebnisse dieser Bewertungen in Frage gestellt.

Dabei könnte das IQWiG auch für Deutschland im Kern nützliche Bewertungen zu Nutzen und Wirtschaftlichkeit therapeutischer Maßnahmen liefern, so wie es andere Institutionen in anderen Ländern bereits tun.

Dazu müssten allerdings die IQWiG-Arbeitsweisen und -Methoden transparent und nachvollziehbar, die Anhörungen aller betroffenen Parteien in einem fairen Prozess sichergestellt und die Ergebnisse begründet sein.

„Alles muss zum Nutzen derer geführt werden, die ihm anvertraut sind, nicht zum Nutzen derer, denen er anvertraut ist.“

(Marcus Tullius Cicero, 106-43 vor Christus). □