

Deckblatt
zur Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden
Version 8.0

Kontakt Daten einer Ansprechperson (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Karsta Sauder
Tel./Fax-Nr.:	+49 (0)30-30833660
E-Mail-Adresse:	sauder@ebm-netzwerk.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 IQWiG 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 8.0) auf der Internetseite des IQWiG in einem Dokument mit dem Titel „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden (Version 8.0)“ 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 8.0)“ 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

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 8.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Siemens, Waldemar; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (EbM-Netzwerk)
<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)

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.

Das Netzwerk Evidenzbasierte Medizin begrüßt die Änderungen in der Version 8.0 der „Allgemeinen Methoden“ des IQWiGs insgesamt. Besonders positiv hervorzuheben ist die Ergänzung des neuen Kapitels 8 zur Einbindung von Betroffenen, das einen wichtigen Schritt in Richtung partizipativer Forschung darstellt.

#1

Optimierungsmöglichkeit hinsichtlich der Transparenz von Änderungen

Im Rahmen der Überprüfung der Aktualisierungen im Dokument „Allgemeine Methoden“ möchten wir auf eine Optimierungsmöglichkeit hinsichtlich der Transparenz von Änderungen hinweisen.

1. Übersichtlichkeit von Änderungen

Aktuell sind Anpassungen nicht direkt als solche erkennbar, was eine effiziente Kommentierung erschwert. Um die Nachvollziehbarkeit zu verbessern, wäre es hilfreich, wenn neue Passagen farblich hervorgehoben (z. B. gelb hinterlegt) und gelöschte Passagen durchgestrichen würden. Dadurch könnten Leser*innen die Änderungen schneller identifizieren und gezielt kommentieren.

2. Beispiele für schwer erkennbare Änderungen

Besonders bei folgenden Aktualisierungen wäre eine explizite Kennzeichnung wünschenswert:

- Aktualisierung des Abschnitts 10.1.5 zu kombinierten Endpunkten
- Aktualisierung des Abschnitts 10.3.8 zu indirekten Vergleichen

In diesen Fällen wäre eine klare Markierung der überarbeiteten Inhalte vorteilhaft, um gezielt auf methodische Anpassungen eingehen zu können.

#2

Ergänzung eines neuen Kapitels 8 zur Einbindung von Betroffenen

Wir möchten ausdrücklich das neue Kapitel „Einbindung von Betroffenen“ in der aktuellen Entwurfsfassung der Allgemeinen Methoden des IQWiG hervorheben und positiv bewerten. Die umfassende und differenzierte Darstellung unterstreicht das große Engagement des Instituts für eine patientenzentrierte Bewertung von Gesundheitstechnologien und evidenzbasierter Information.

Besonders gelungen sind folgende Aspekte:

Strukturierte Herleitung der Relevanz von Betroffenen einbindung

Die ausführliche Einbettung in den internationalen Kontext (HTA, regulatorische Prozesse, klinische Forschung) verdeutlicht, dass die systematische Einbindung von Patient*innen nicht nur an Bedeutung gewinnt, sondern als anerkannter Standard gilt. Die Bezugnahme auf zentrale Akteure wie HTAi, INAHTA und EUnetHTA stärkt die wissenschaftliche Fundierung.

Vielfältige Methoden der Einbindung

Die detaillierte Beschreibung der verschiedenen direkten (z. B. Betroffenenengespräche, Nutzertestungen) und indirekten (z. B. qualitative Forschungsergebnisse, Patientenwege) Einbindungsformen zeigt ein sehr ausgewogenes und praxistaugliches Methodenspektrum. Besonders positiv hervorzuheben ist die Flexibilität, mit der die verschiedenen Ansätze je nach Fragestellung und Arbeitsfeld kombiniert werden können.

Berücksichtigung ethischer und praktischer Herausforderungen

Die Reflexion über mögliche Belastungen der Betroffenen, Herausforderungen bei der Rekrutierung sowie die Grenzen von Repräsentativität und Diversität in der Patientenbeteiligung zeigt wichtige Ziele und zugleich eine realistische Einschätzung der Machbarkeit und der Limitationen.

Klare Verankerung in den Arbeitsprozessen des IQWiG

Die tabellarische Übersicht über die Anwendung der Einbindungsformen in den verschiedenen Arbeits- und Produktbereichen des Instituts sorgt für Transparenz (Tabelle 10). Dies verdeutlicht, dass die Einbindung von Betroffenen nicht nur eine theoretische Zielsetzung, sondern eine fest integrierte Komponente der IQWiG-Arbeit ist.

Zukunftsorientierte Weiterentwicklung

Die Verknüpfung mit nationalen und internationalen Entwicklungen sowie die systematische Evaluation der eingesetzten Methoden unterstreichen den fortlaufenden Lernprozess. Die Bereitschaft zur methodischen Weiterentwicklung, etwa durch Pilotprojekte und Kooperationen mit anderen Institutionen, ist besonders hervorzuheben.

Insgesamt stellt dieses neue Kapitel einen wichtigen Meilenstein dar, um den Stellenwert der Betroffenenperspektive in der gesundheitswissenschaftlichen Bewertung weiter zu stärken. Die differenzierte und praxisorientierte Ausgestaltung könnte als Vorbild dienen.

**Aktualisierung von Kapitel 10 zur Informationsbewertung (vorher Kapitel 9):
Ergänzung des Umgangs mit der Situation, dass eine sehr große Zahl an Studien für eine Fragestellung zur Verfügung steht in Abschnitt 10.1.1:**

#3

„Falls zu einer Fragestellung absehbar eine sehr große Zahl relevanter Studien verfügbar ist, ist es aus Aufwandsgründen sinnvoll, die Bewertung auf eine kleinere Zahl von Studien einzugrenzen. In solchen Fällen werden geeignete Kriterien zur Studienauswahl festgelegt, z. B. eine Mindeststudiengröße, eine (längere) Mindeststudiedauer oder eine Mindeststudienqualität. Die Festlegung der Auswahlkriterien sollte hierbei prospektiv – zumindest aber in Unkenntnis der Studienergebnisse – erfolgen.“

Die Ergänzung zum Umgang mit einer sehr großen Zahl an verfügbaren Studien in Abschnitt 10.1.1 adressiert ein relevantes praktisches Problem. Dennoch möchten wir einige Anmerkungen zu dieser Passage äußern.

Unklare Definition der „sehr großen Zahl“ an Studien

Es wird nicht spezifiziert, ab welcher Anzahl an Studien eine Begrenzung der Bewertung als notwendig oder sinnvoll angesehen wird. Eine genauere Operationalisierung wäre hilfreich, um Transparenz zu schaffen und eine konsistente Anwendung der Methodik sicherzustellen.

Möglicher Ausschluss relevanter Evidenz

Die vorgeschlagene Einschränkung auf eine kleinere Anzahl von Studien könnte dazu führen, dass potenziell wichtige Evidenz unbeachtet bleibt. Besonders problematisch wäre dies, wenn neuere oder methodisch innovative Studien ausgeschlossen werden, weil sie nicht den festgelegten Kriterien (z. B. Studiedauer oder Mindestgröße) entsprechen.

Gefahr einer Verzerrung durch Selektionskriterien

Die vorgeschlagene Eingrenzung anhand von Kriterien wie Mindeststudiedauer oder Mindeststudiengröße könnte systematische Verzerrungen in die Bewertung einführen. Beispielsweise sind kleinere Studien oft die ersten, die zu einem neuen Thema publiziert werden, sodass eine Beschränkung auf größere Studien relevante frühe Evidenz ausblenden könnte.

Fehlende Abwägung alternativer Strategien

Statt eine Bewertung bestimmter Studien gänzlich auszuschließen, könnten alternative Ansätze wie gestaffelte Analysen (z. B. zuerst eine Bewertung der methodisch hochwertigsten Studien mit nachgelagerter Einbeziehung weiterer Evidenz) in Betracht gezogen werden.

Transparenz der Studienauswahl

Zwar wird darauf hingewiesen, dass die Auswahlkriterien prospektiv oder in Unkenntnis der Studienergebnisse festgelegt werden sollen. Dennoch wäre eine explizite Dokumentation der ausgeschlossenen Studien und der Gründe für deren Ausschluss essenziell, um eine methodisch nachvollziehbare Entscheidung sicherzustellen.

Zusammenfassend wäre eine präzisere Definition des Begriffs „sehr große Zahl“ sowie eine kritischere Auseinandersetzung mit den potenziellen Auswirkungen der

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.

vorgeschlagenen Einschränkungen wünschenswert. Andernfalls besteht das Risiko, dass die Bewertung systematisch unvollständig oder verzerrt ausfällt.

#4

Ergänzung einer Erläuterung zu entscheidungsanalytischen Modellierungen in Abschnitt 10.1.3

„Entscheidungsanalytische Modellierungen können – wie in Abschnitt 4.9 erläutert – nicht per se als empirische Evidenz angesehen werden und haben daher eine höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit. Sie eignen sich somit nicht, um den Nutzen oder Schaden einer Intervention nachzuweisen; sie können aber bei geeigneter Modellstruktur, Datengrundlage und Validierung in Verbindung mit klinischen Studienergebnissen den Nachweis von Nutzen oder Schaden unterstützen“

Die Einordnung der entscheidungsanalytischen Modellierungen in Bezug auf ihre geringe Ergebnissicherheit und ihren eingeschränkten Stellenwert für den Nachweis von Nutzen oder Schaden einer Intervention ist aus methodischer Sicht nachvollziehbar und zu begrüßen.

Klare Abgrenzung von empirischer Evidenz

Der Feststellung, dass Modellierungen nicht als empirische Evidenz betrachtet werden können und nur eine sehr geringe Ergebnissicherheit aufweisen, stimmen wir zu. Diese Differenzierung ist essenziell, um den methodischen Status solcher Analysen klar zu kennzeichnen.

Sinnvolle Ergänzung zu klinischen Studien

Die Betonung, dass Modellierungen – bei geeigneter Struktur, solider Datengrundlage und Validierung – dennoch eine wertvolle Ergänzung zu klinischen Studien darstellen und den Evidenznachweis unterstützen können, ist adäquat.

Stärkung der methodischen Transparenz

Durch die klare Abgrenzung wird das Risiko minimiert, dass entscheidungsanalytische Modellierungen als gleichwertige Alternative zu empirischen Studiendaten missinterpretiert werden. Dies fördert die methodische Transparenz und trägt dazu bei, realistische Erwartungen an deren Aussagekraft zu formulieren.

Insgesamt unterstützt diese Passage eine wissenschaftlich fundierte Bewertung von Modellierungen und deren Rolle in der evidenzbasierten Medizin. Die differenzierte Darstellung ist sachlich korrekt und trägt zur methodischen Klarheit bei.

#5

Ergänzung des Standardvorgehens für Metaanalysen bei sehr wenigen Studien mithilfe bayesscher Methoden in Abschnitt 10.3.7

„3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [549]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen (siehe Abschnitt 3.1.4). Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.“

Die Ergänzung zur Anwendung bayesscher Methoden für Metaanalysen mit sehr wenigen Studien (3 bis 4) stellt eine methodisch fundierte Erweiterung dar. Die Nutzung nicht informativer A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativer A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [549] erscheint plausibel, insbesondere zur Stabilisierung der Schätzungen bei begrenzter Datenlage. Dennoch möchten wir einige methodische Überlegungen zur vorgeschlagenen Vorgehensweise ergänzen.

Kohärenz mit dem Cochrane-Framework

Es ist zu beachten, dass im methodischen Framework von Cochrane die Verwendung der HKSJ-Methode bereits ab 3 Studien in Erwägung gezogen werden kann (Cochrane Framework, siehe Abbildung unten). Für Metaanalysen mit weniger als 3 Studien wird auf die Wald-type 95%-KI-Methode verwiesen. Eine Abstimmung mit diesen etablierten Empfehlungen könnte die methodische Konsistenz mit international anerkannten Standards stärken.

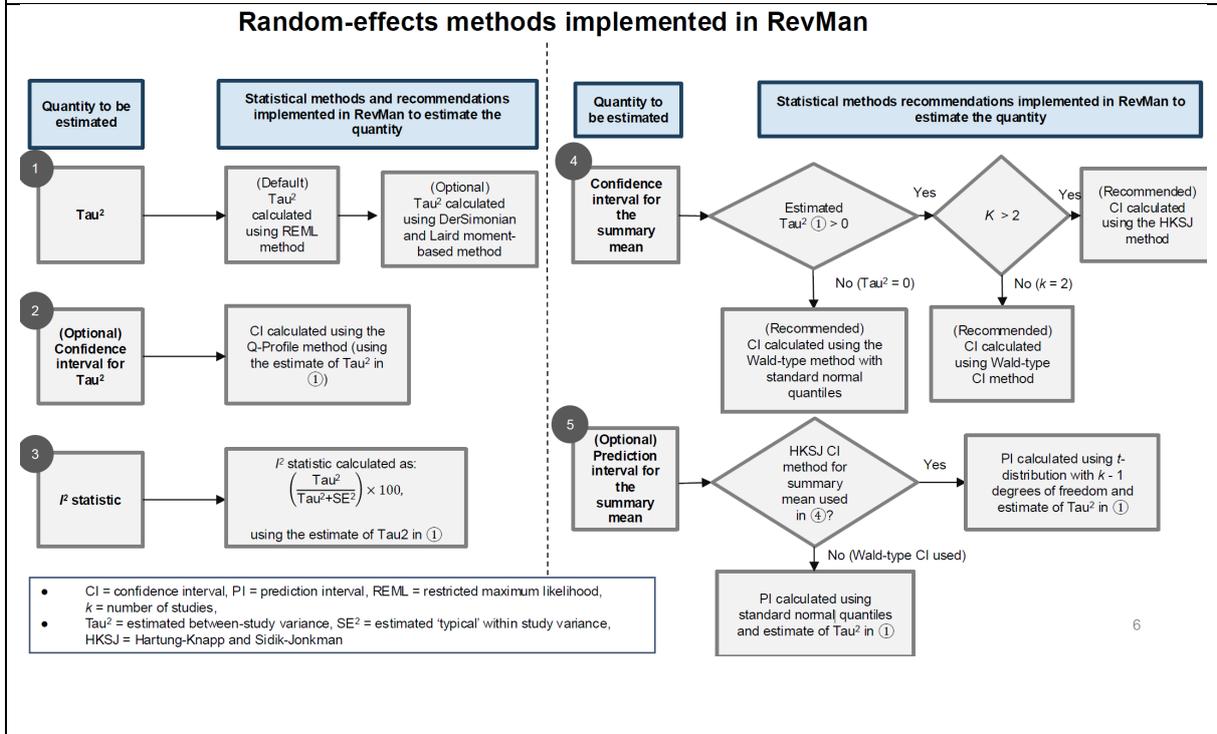
Transparenz und Sensitivitätsanalysen

Um die Robustheit der Ergebnisse sicherzustellen, könnte es hilfreich sein, neben der vorgeschlagenen bayesschen Analyse Sensitivitätsanalysen durchzuführen, bei denen verschiedene Metaanalyse-Methoden (z. B. DL, HKSJ) verglichen werden. So könnten mögliche Unterschiede in den Ergebnissen dokumentiert und besser interpretiert werden.

Insgesamt stellt die Ergänzung zur Anwendung bayesscher Methoden eine wertvolle methodische Erweiterung dar.

Abbildung: Framework von Cochrane: Verwendung von HKSJ bereits ab 3 Studien möglich. Bei <3 wird auf die Wald-type 95% KI Methode verwiesen

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.



#6

„5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode [452,848,850]. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [452,848,850] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet.“

Die vorgeschlagene Methodik zur Metaanalyse mit zufälligen Effekten bei 5 oder mehr Studien ist gut begründet und entspricht anerkannten statistischen Standards. Allerdings könnte es sinnvoll sein, zusätzlich zu Paule-Mandel auch die Restricted Maximum Likelihood (REML)-Methode als weitere Option zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ aufzunehmen. Da Cochrane bereits REML als geeignete Methode zur Heterogenitätsabschätzung anerkennt, könnte die Aufnahme von REML in das methodische Repertoire des IQWiG zu einer besseren Vergleichbarkeit und Kompatibilität mit internationalen Metaanalyse-Standards beitragen. Vgl. Cochrane Handbook, Deeks et al.: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-4-4>

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.

#7

„In der Regel wird von einer statistischen Zusammenfassung abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,05 liefert“

Die Formulierung wirft methodische Bedenken auf.

Datengetriebene Entscheidungsfindung vermeiden

Die Entscheidung, ob eine Metaanalyse durchgeführt wird, sollte idealerweise auf Protokollebene getroffen und nicht retrospektiv anhand des p-Werts eine Heterogenitätstest bestimmt werden.

Missverständliche Interpretation des Heterogenitätstests

Falls sich diese Passage auf den Chi²-Test für Heterogenität (Cochran's Q-Test) bezieht, ist anzumerken, dass dieser Test aufgrund seiner bekannten Limitationen – insbesondere der geringen Power bei wenigen Studien und (zu) hohen Power bei vielen Studien – nicht als verlässliches Entscheidungskriterium für die Durchführung oder den Abbruch einer Metaanalyse geeignet ist (Higgins et al., 2003).

Wahl des Modells (Cochrane Handbook)

Das Cochrane Handbook weist explizit darauf hin, dass die Wahl zwischen Fixed-Effect- und Random-Effects-Modellen nicht auf Grundlage eines Tests auf Heterogenität erfolgen sollte. Vgl. Cochrane Handbook, Deeks et al.:

“The choice between a fixed-effect and a random-effects meta-analysis should never be made on the basis of a statistical test for heterogeneity.”

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10#section-10-10-4-1>

Dies impliziert bereits, dass ein signifikanter Heterogenitätstest kein Grund ist, eine Metaanalyse nicht durchzuführen, sondern vielmehr zur sorgfältigen Untersuchung der Ursachen der Heterogenität anregen sollte (z. B. durch Subgruppenanalysen oder Meta-Regression).

Empfehlung zur Überarbeitung

Es wäre sinnvoll, den Satz zu überarbeiten oder zu streichen.

(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>

(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.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557. PMID: 12958120; PMCID: PMC192859.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, McKenzie JE, Veroniki AA (editors). Chapter 10: Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses [last updated November 2024]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.