

Übertragbarkeit eines HTA-Berichts des IQWiG auf die Schweiz – Eine Untersuchung am Beispiel von Ezetimib bei Hypercholesterinämie



Bericht vom 31. Dezember 2012

Expertenrat Swiss Medical Board:

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, Dr.(PhD, Nursing Sciences), dipl. Hebamme, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Extraordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. Dr. med., Professor in klinischer Epidemiologie, Universität Bern
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

Geschäftsstelle Swiss Medical Board:

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Renato L. Galeazzi, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Andreas U. Gerber, Prof. Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

Impressum

Swiss Medical Board
Geschäftsstelle
Zollikerstrasse 65
8702 Zollikon

info@medical-board.ch
www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

Ziel des vorliegenden Berichts ist die Darstellung der Arbeitsweise und der Methodik des IQWiG¹ im Vergleich zum Swiss Medical Board (SMB) im Hinblick auf mögliche Synergien. Um diesen Vergleich zu illustrieren und zu konkretisieren, wird die Übertragbarkeit eines kürzlich vom IQWiG erarbeiteten Berichts zur Fragestellung eines konkreten Medikaments (Ezetimib) für die Therapie der Hypercholesterinämie auf schweizerische Verhältnisse geprüft.

Unter Hypercholesterinämie versteht man eine Gruppe von Krankheiten, welche mit einem andauernd pathologisch erhöhten Cholesterinspiegel im Blut einhergehen. Dieser Zustand begünstigt zusammen mit weiteren Faktoren Lipoproteinablagerungen (Plaques) in den Arterieninnenwänden (Atheromatose). Die Folge sind schwerwiegende chronische, aber auch akute Durchblutungsstörungen (Ischämien) wie z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Berichte des IQWiG auf das sogenannte "Assessment" und darin auf den Aspekt des patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. -schadens fokussieren. Für die Bestimmung des Zusatznutzens bzw. -schadens wird im vorliegenden Bericht ausschliesslich auf "Randomised Controlled Trials" (RCT) abgestellt. Die Berichte des IQWiG schliessen nicht mit Handlungsempfehlungen, sondern mit einer Schlussfolgerung, ob für die untersuchte Intervention ein Hinweis oder ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen (oder Schaden) besteht.

Bezogen auf die Verwendung von Berichten des IQWiG als Grundlage für Berichte des Swiss Medical Board führen die dargestellten Überlegungen zu folgenden Empfehlungen:

- **Die Berichte des IQWiG können als Grundlage für die Erarbeitung des Kapitels "Medizinische Wirkungen" in den Berichten des Swiss Medical Board genutzt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:**
 - **Übereinstimmung der Fragestellung des SMB und jener des IQWiG-Berichts.**
 - **Der IQWiG-Bericht ist aktuell, d.h. es liegen keine Hinweise vor, dass sich an der Datenlage etwas geändert hat.**
 - **Es liegen ausreichende Daten aus RCT mit patientenrelevanten Endpunkten vor, so dass der Einbezug anderer Informationsquellen (z.B. Beobachtungsstudien) nicht erforderlich ist.**
- **Die Kapitel Kosten, Kosten-Wirksamkeit, ethische und rechtliche Überlegungen sowie die Gesamtbeurteilung und Empfehlungen sind zusätzlich zu erarbeiten.**

¹ Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut, das Nutzen und Schaden medizinischer Massnahmen für Patienten untersucht. Es arbeitet im Auftrag des sogenannten "Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)", der entscheidet, welche Leistungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erbracht werden dürfen.

Abrégé

Le présent rapport a pour but de présenter le fonctionnement et la méthodologie de l'IQWiG² en comparaison avec le Swiss Medical Board (SMB) en vue de possibles synergies. Pour illustrer et concrétiser cette comparaison, on a examiné si un rapport récemment élaboré par l'IQWiG concernant la problématique d'un médicament précis (l'Ezetimibe) pour le traitement de l'hypercholestérolémie peut être appliqué à un contexte suisse.

On entend par hypercholestérolémie un groupe de maladies qui s'accompagnent d'un taux de cholestérol sanguin continuellement et pathologiquement élevé. Cet état favorise, avec d'autres facteurs, les dépôts de lipoprotéines (plaques) sur les parois internes des artères (athéromatose). Les conséquences en sont de graves troubles vasculaires chroniques, mais aussi aigus (ischémies), tels que infarctus du myocarde ou AVC.

En résumé, on peut noter que les rapports de l'IQWiG mettent l'accent sur ce que l'on appelle l'"assessment" et sur l'aspect de la valeur ajoutée et des inconvénients pour les patients. Le présent rapport s'est penché exclusivement, pour déterminer la valeur ajoutée et les inconvénients, sur des essais contrôlés randomisés (ECR). Les rapports de l'IQWiG ne se terminent pas par des recommandations d'actions, mais concluent en se demandant s'il existe, pour l'intervention examinée, une indication ou une preuve de valeur ajoutée (ou d'inconvénients) pour le patient.

En ce qui concerne l'utilisation des rapports de l'IQWiG comme base pour établir les rapports du Swiss Medical Board, les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes.

- **Les rapports de l'IQWiG peuvent être utilisés comme base pour l'élaboration du chapitre "Effets médicaux" des rapports du Swiss Medical Board si les conditions suivantes sont remplies.**
 - **Concordance entre la problématique du SMB et celle du rapport de l'IQWiG.**
 - **Le rapport de l'IQWiG est d'actualité, c'est-à-dire qu'il n'y a aucun élément indiquant que l'état des données a changé.**
 - **Il existe suffisamment de données provenant des ECR avec des critères pertinents pour les patients pour que la prise en compte d'autres sources d'information (comme les études d'observation) ne soit pas nécessaire.**
- **Les chapitres sur les coûts, le rapport coût-efficacité et les réflexions éthiques et juridiques, ainsi que l'appréciation globale et des recommandations restent à élaborer.**

² L'Institut allemand pour la qualité et la rentabilité du système de santé publique (IQWiG) est un organisme scientifique indépendant qui examine les avantages et inconvénients des mesures médicales pour les patients. Il travaille à la demande du Comité fédéral conjoint (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA), qui décide quelles prestations doivent être réalisées en Allemagne à la charge du régime légal d'assurance-maladie.

Summary

The aim of this report is to present the style of work and methodology of the IQWiG³ by comparison to the Swiss Medical Board [SMB] with regard to possible synergy effects. In order to illustrate this comparison and provide specific details, the possibility of transfer to Swiss circumstances will be examined in a recently prepared report by the IQWiG for a specific drug (Ezetimib) for the treatment of hypercholesterolaemia.

The term hypercholesterolaemia is understood to refer to a group of disorders which involve an ongoing pathologically high level of cholesterol in the blood. This condition, together with a number of other factors, favours the formation of deposits of lipoproteins (plaques) on the inner walls of arteries (atheromatosis). This results in serious blood permeation disorders (ischaemia), which can be chronic but also acute, such as cardiac infarct or stroke.

To summarise, it can be said that the reports by the IQWiG focus on what is termed the assessment and, in this, on the aspect of the relevant supplementary benefit or harm for the patient. To determine the supplementary benefit or harm, this report only refers to the concept of "Randomised Controlled Trials" (RCT). The reports by the IQWiG do not conclude with recommendations for action, but with a conclusion as to whether, with regard to the intervention reviewed, there is an indication or proof for a patient-relevant benefit (or harm).

With regard to the use of reports from the IQWiG as the basis for reports by the Swiss Medical Board, the considerations presented lead to the following recommendations:

- **The reports by the IQWiG can be used as a basis for the preparation of the "Medical Effects" section in the reports by the Swiss Medical Board, when the following preconditions are fulfilled:**
 - **Consistency in the question raised by the SMB and that of the IQWiG report.**
 - **The IQWiG is up to date; i.e. there is nothing to indicate that anything has changed with regard to the data situation.**
 - **There is adequate data available from RCT with patient-relevant conclusions, so that the inclusion of other sources of information (such as observational studies) is not required.**
- **The section on costs, cost effectiveness, ethical and legal considerations, and the overall assessment and recommendations require additional attention.**

³ The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) is an independent scientific institute that investigates the benefits and harms of medical interventions for patients. It operates on behalf of the Federal Joint Committee (G-BA), which specifies which services in medical care are to be reimbursed by the statutory health insurance funds (GKV) in Germany.

Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 30. April 2009)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden (www.swissmedicalboard.ch).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervereins. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägerverein ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Übertragbarkeit eines HTA-Berichts des IQWiG auf die Schweiz – Eine Untersuchung am Beispiel von Ezetimib bei Hypercholesterinämie " wurde im Zeitraum von Mai bis Dezember 2012 erarbeitet. Der Fokus des vorliegenden Berichts liegt in der Prüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse und Erkenntnisse des IQWiG auf die Schweiz. Die inhaltliche Beurteilung der Verwendung von Ezetimib bei Hypercholesterinämie ist dementsprechend nicht Gegenstand des Berichtes. Deshalb wurden auch keine externen Fachspezialisten in die Bearbeitung miteinbezogen. Die Formulierung des Berichts erfolgte durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von zwei Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im Workshop vom 6. Dezember 2012 verabschiedet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ausgangslage.....	1
1.2	Hypercholesterinämie und Ezetimib.....	2
1.3	Zu Grunde liegende Dokumente des IQWiG.....	4
2	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Berichts von Ezetimib bei "Hypercholesterinämie".....	5
2.1	Ziel der Untersuchung und Studienauswahl.....	5
2.2	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
2.3	Charakterisierung der in die Untersuchung eingeschlossenen Studien.....	7
2.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	9
3	Gegenüberstellung des methodischen Vorgehens des IQWiG und des SMB am Beispiel des Ezetimib-Berichts.....	12
3.1	Das IQWiG im gesundheitspolitischen Kontext Deutschlands.....	12
3.2	Methoden und Vorgehen des IQWiG.....	13
3.3	Diskussion von Gemeinsamkeiten und Unterschieden.....	14
4	Folgerungen und Empfehlungen.....	20
4.1	Folgerungen.....	20
4.2	Empfehlungen.....	21

Anhang

A1	Quellennachweis	
----	-----------------	--

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Health Technology Assessment (HTA) ist ein Verfahren zur systematischen Untersuchung und Bewertung von Leistungen im Gesundheitswesen unterschiedlicher Art. Die Untersuchungen und Bewertungen sollen neutral und insbesondere möglichst unabhängig von den Leistungserbringern jeglicher Art erfolgen. HTA-Berichte verfolgen primär das Ziel, eine neutrale und solide Basis für die politische Entscheidungsfindung zu schaffen, welche medizinischen Leistungen im Interesse der Gesellschaft von den nationalen gesetzlichen Versicherungen resp. vom Staat getragen werden sollen.

Der Anstoss zur Bildung von Institutionen zu einem unabhängigen Technologie-Assessment kam ursprünglich aus den USA und wurde ebenda mit dem 1972 gegründeten "Congressional Office of Technology Assessment" (OTA) konkretisiert. In den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden in den meisten Ländern Europas ähnliche Institutionen ins Leben gerufen. Ebenso wurden TA-Institutionen mit Fokus auf das Gesundheitswesen gegründet, so zunächst in Schweden (1987), den Niederlanden (1988), Frankreich (1990), England (NICE, 1991), etwas später auch in Deutschland (IQWiG, seit 2004) und schliesslich mit dem Medical Board ab 2008 auch in der Schweiz.⁴

Das Swiss Medical Board hat sich während der Methodenentwicklung über die Ansätze in anderen Ländern (insbesondere England und Deutschland) informiert. Zurzeit wird primär in der Anfangsphase der Bearbeitung einer Fragestellung nach kürzlich publizierten und aktuell bearbeiteten Fragestellungen dieser Institutionen gesucht.

Im Wissen um die Besonderheiten des Schweizerischen Gesundheitswesens, aber mit dem Blick auf mögliche Synergien mit HTA-Institutionen anderer Länder, stellten sich folgende Fragen:

Gibt es ausländische Berichte, welche vollständig oder wenigstens teilweise von der Schweiz übernommen resp. auf die schweizerischen Verhältnisse angepasst werden könnten? Welches wären solche Teile und welche Bedingungen müssten diese erfüllen? Könnten sich Aspekte des Vorgehens und der Methodik ausländischer HTA-Institutionen allenfalls als lehrreich für die zukünftige Arbeit des Swiss Medical Board erweisen?

Übergeordnetes Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Darstellung der Arbeitsweise und der Methodik des IQWiG⁵ im Vergleich zum Swiss Medical Board im Hinblick auf mögliche Synergien. Um diesen Vergleich zu illustrieren und zu konkretisieren, wird die Übertragbarkeit

⁴ 1993 wurde das INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, <http://www.inahta.net/>) gegründet, dessen Ziel die Förderung des internationalen Informationsaustausches und der Zusammenarbeit der nationalen HTA-Institutionen ist.

⁵ Das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut, das Nutzen und Schaden medizinischer Massnahmen für Patienten untersucht. Es arbeitet im Auftrag des sogenannten "Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)", der entscheidet, welche Leistungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erbracht werden dürfen.

eines kürzlich vom IQWiG erarbeiteten Berichts zur Fragestellung eines konkreten Medikaments für die Therapie der Hypercholesterinämie auf schweizerische Verhältnisse geprüft. Darauf aufbauend werden die theoretischen und praktischen Aspekte diskutiert, ob und allenfalls welche Teile des ausländischen Berichts übernommen werden können, welche Bedingungen solche Berichtsteile erfüllen müssen und wo sich diesbezüglich Schwierigkeiten und Grenzen der Übernahme abzeichnen. Im Zentrum steht also die Frage, welche HTA-Aspekte des IQWiG im Sinne von Synergieeffekten vom Swiss Medical Board künftig genutzt werden können.

Entsprechend dieser Aufgabenstellung weichen die Struktur und der Inhalt des vorliegenden Berichts von einem üblichen Fachbericht des Swiss Medical Board (SMB) ab. Konkret gliedern sich die weiteren Kapitel wie folgt:

- Kurze Einführung zu Hypercholesterinämie und Ezetimib (Kap. 1.2)
- zu Grunde liegende Dokumente des IQWiG (Kap. 1.3)
- Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Berichts "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" (Kap. 2)
- Gegenüberstellung des methodischen Vorgehens des IQWiG und des SMB am Beispiel des Ezetimib-Berichts, mit
 - Kurzdarstellung der Methodik des IQWiG (Kap. 3.1)
 - Diskussion von Gemeinsamkeiten und Unterschieden (Kap. 3.2)
- Folgerungen und Empfehlungen (Kap. 4)

1.2 Hypercholesterinämie und Ezetimib

Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen. Zudem stellt Cholesterin die Vorstufe bei der Synthese von Gallensäuren und verschiedenen Hormonen dar. Der grössere Teil des Cholesterins wird vom Körper selbst produziert, Cholesterin wird aber auch über die Nahrung aufgenommen.

Unter einer Hypercholesterinämie versteht man einen pathologisch erhöhten Cholesterinspiegel⁶ im Blut. Es handelt sich dabei nicht um eine einheitliche, einfach zu definierende Krankheit und man spricht deshalb besser von "den Hypercholesterinämien". Je nach Ursache unterscheidet man die primären und die sekundären Hypercholesterinämien, wobei eine scharfe Abgrenzung schwierig ist. Bei den primären Formen beruhen die Störungen im Fettstoffwechsel auf genetisch bedingten Defekten. Sekundäre Hypercholesterinämien treten als Folge anderer Grunderkrankungen auf wie z.B. bei Diabetes mellitus und verschiedenen Leber- und Nierenerkrankungen. Eine sekundäre Hypercholesterinämie kann aber auch durch die Einnahme von bestimmten Arzneimitteln induziert werden.

⁶ Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es unter Fachleuten umstritten ist, ab welchem Wert der Cholesterinspiegel als "pathologisch erhöht" anzusehen ist. Da es im vorliegenden Bericht nicht primär um die Behandlung von erhöhten Cholesterin-Blutwerten geht, wird im Folgenden nicht vertieft darauf eingegangen.

Ein erhöhter Cholesterinspiegel verursacht bei den Betroffenen zunächst keine klinischen Symptome oder Beschwerden. Bei dauerhaft erhöhten Cholesterinwerten im Blut kommt es fast ausnahmslos zu schwerwiegenden Lipoproteinablagerungen (Plaques) in den Arterieninnenwänden (Atheromatose). Die Folge sind chronische, aber auch akute Durchblutungsstörungen (Ischämien) wie z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall.

In der Schweiz versterben pro Jahr rund 22'000 Personen an den Folgen von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Dies stellt mit rund 36 % aller Todesfälle die häufigste Todesursache dar [BFS, 2009]. Gut die Hälfte davon ist auf Herzinfarkte und andere ischämische Herzkrankheiten sowie zerebrale Ischämien zurückzuführen.

Insgesamt betrachtet sind die Hypercholesterinämien somit ein Hauptfaktor, der zu ischämischen vaskulären Erkrankungen beiträgt. Dies insbesondere bei Personen, welche zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, Rauchen oder übermässigen Alkoholgenuss aufweisen.

Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit erhöhten Cholesterin-Blutwerten zielt auf die Reduktion möglichst aller kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu gehören neben der Änderung des Lebensstils und der optimalen Behandlung von allfälligem Diabetes und Hypertonie, gewichts- und lipidsenkende Diäten mit einer Fett- und Cholesterinrestriktion. In den häufigen Situationen, da diese Massnahmen nicht zu einer Normalisierung der Cholesterinwerte führen, ist eine cholesterinsenkende medikamentöse Therapie angezeigt.

Für die medikamentöse Behandlung der Hypercholesterinämien stehen verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Eine wichtige Gruppe von Medikamenten in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen sind derzeit die Statine. Die Wirkstoffe dieser Gruppe werden auch als Cholesterinsynthese-Hemmer bezeichnet.

Ezetimib hemmt im Gegensatz zu den erwähnten Statinen nicht die Synthese, sondern die Aufnahme des Cholesterins im Darm (Cholesterinresorptions-Hemmer). Es lagert sich im Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut an und hemmt die Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung.

Ezetimib ist in der Schweiz zugelassen und wird gemäss Arzneimittelkompendium von der Firma MSD Merck Sharp & Dohme AG als Monopräparat unter dem Handelsnamen Ezetrol®, bzw. als Kombinationspräparat mit einem Cholesterinsynthese-Hemmer unter dem Handelsnamen Inegy® vertrieben. Ersteres wurde am 1.1.2003, Letzteres am 1.1.2006 in die Spezialitätenliste aufgenommen.

1.3 Zu Grunde liegende Dokumente des IQWiG

Die Originaldokumente des IQWiG, auf denen die vorliegende Untersuchung basiert, können unter den folgenden URL eingesehen werden (vgl. auch Anhang A1):

- Der Abschlussbericht des IQWiG 2011-Nr. 90 "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" vom 18.7.2011; 134 Seiten, deutsch.
Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/A10-02_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)
- Die Kurzfassung des Abschlussberichts des IQWiG 2011-Nr. 90 "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" vom 18.7.2011; 4 Seiten, deutsch.
Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/A10-02_Kurzfassung_Abschlussbericht_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)
- Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 2011-Nr. 90 "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" vom 18.07.2011; 9 Seiten deutsch. Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/A10-02_DWA_VB_Ezetimib_bei_Hypercholesterinaemie.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)
- Der IQWiG-Bericht "Allgemeine Methoden, Version 4.0" vom 23.9.2011; 185 Seiten, deutsch. Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)
- Der IQWiG-Bericht "Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten, Version 1.0" vom 12.10.2009; 74 Seiten, deutsch. Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/Methodik_fuer_die_Bewertung_von_Verhaeltnissen_zwischen_Kosten_und_Nutzen.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)
- Der IQWiG-Bericht "Kosten und Nutzen in der Medizin. Die Analyse von "Effizienzgrenzen": Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten, Version 1.0" vom 19.10.2009; 16 Seiten, deutsch. Einsehbar unter https://www.iqwig.de/download/Allgemeinverstaendliche_Zusammenfassung_Kosten_und_Nutzen_in_der_Medizin.pdf (letzter Zugriff 11.7.2012)

2 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Berichts von Ezetimib bei "Hypercholesterinämie"

2.1 Ziel der Untersuchung und Studienaushwahl

Das Ziel der Untersuchung des IQWiG lautet wie folgt [Lit. 1, S. 5, Anhang A1]:

"Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen bei Patienten mit Hypercholesterinämie hinsichtlich patientenrelevanter⁷ Endpunkte."

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Einschlusskriterien von Studien in die Untersuchung des IQWiG:

E1	Patienten mit Hypercholesterinämie
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Ezetimib in der Monotherapie, in der freien Kombination mit einem Statin oder in der fixen Kombination mit Simvastatin
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo, Lipidsenkern (ausser Ezetimib) oder nichtmedikamentösen Behandlungsformen
E4	Patientenrelevante Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Vaskuläre Mortalität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Mortalität) • Vaskuläre Morbidität (kardiale, zerebrale sowie nichtkardiale und nichtzerebrale vaskuläre Morbidität) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ⁸
E7	Studiendauer \geq 1 Jahr

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss gemäss IQWiG-Bericht [Lit. 1, S. 10, Anhang A1]

⁷ Gemeint ist dabei im IQWiG-Bericht "relevant für den klinischen Krankheitsverlauf"

⁸ "Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht." [Lit. 1, S. 10, Anhang A1]

Die Informationsbeschaffung gliederte sich in eine bibliographische Literaturrecherche und der Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien [Lit. 1, S. 11ff, Anhang A1].

Die bibliographische Literaturrecherche umfasste zwei Teile:

- Suche nach Primärstudien in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematischer Übersichten, HTAs): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Für die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende Quellen verwendet:

- Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern (z.B. ClinicalTrials.gov, Studienportal der WHO)
- Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen
- Anfrage an die Hersteller

Die Selektion der relevanten Studien wurde durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen in der Selektion wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die relevanten Studien wurden zusätzlich bezüglich ihres Verzerrungspotenzials mit "niedrig" oder "hoch" beurteilt.

2.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche und des -screenings des IQWiG. Demnach wurden von den ursprünglich knapp 3'000 identifizierten Dokumenten lediglich 10 (3 %) als relevant eingestuft. Diese zehn Publikationen beinhalteten Ergebnisse aus lediglich zwei Studien. Nur diese erfüllten die in Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien.

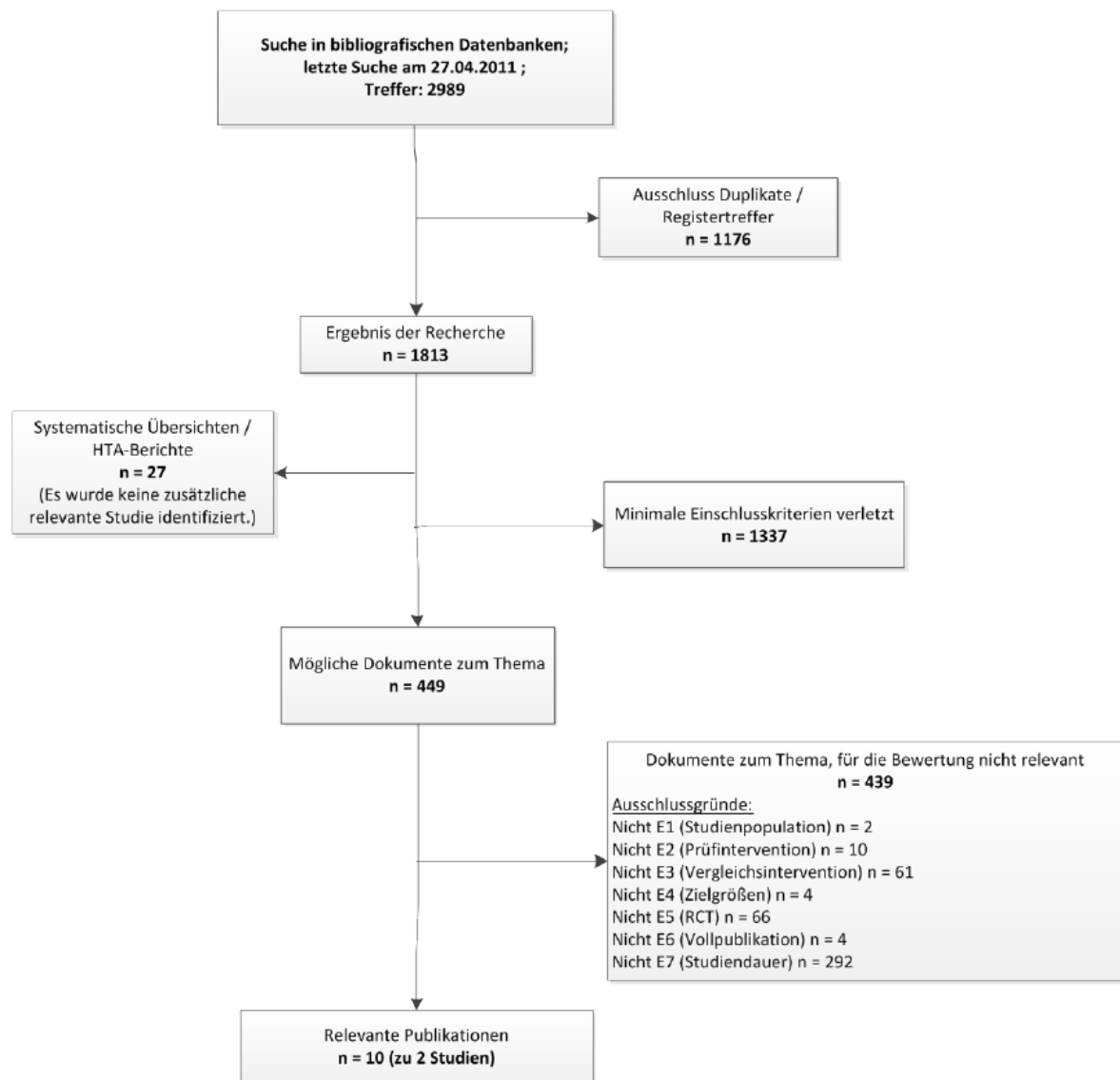


Abbildung 1: Ergebnis der bibliographischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings gemäss IQWiG-Bericht [Lit. 1, S. 22, Anhang A1]

Die Suche des IQWiG nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien (Studienregister, Zulassungsunterlagen, Herstellerangaben) führte zu keinen weiteren als relevant eingestuft Studien.

2.3 Charakterisierung der in die Untersuchung eingeschlossenen Studien

In den beiden vom IQWiG als relevant identifizierten Studien wurde Ezetimib in der Kombinationstherapie untersucht. Relevante Studien zu einer Ezetimib-Monotherapie wurden durch das IQWiG nicht identifiziert. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das Design der beiden Studien.

- Die Studie ENHANCE war eine placebokontrollierte Studie mit einer Studiendauer von 24 Monaten und mit 720 Patientinnen und Patienten. Der einen Gruppe wurde Ezetimib in Kombination mit Simvastatin verabreicht, der anderen Gruppe ausschliesslich Simvastatin.
- Die ARBITER-6-HALTS Studie umfasste 363 Patientinnen und Patienten und dauerte 14 Monate. Es wurde die Gabe von Ezetimib und einem Statin mit der Gabe von Nicotinsäure und einem Statin verglichen.

Aus Tabelle 2 ist ebenfalls ersichtlich, dass in beiden Studien die primären Endpunkte die Änderung der Intima-Media-Dicke der Karotisarterie während der Behandlung waren. Die vom IQWiG definierten patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien – zumindest teilweise – lediglich als sekundäre Endpunkte im Sinne von unerwünschten Ereignissen definiert. Das IQWiG konnte demnach keine Studie in die Untersuchung einschliessen, bei der die patientenrelevanten Endpunkte gemäss Tabelle 1 als primäre Endpunkte gemessen wurden.

Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien*
ENHANCE	RCT, parallel, doppelblind a) Ezetimib/Simvastatin 10/80 mg b) Simvastatin 80 mg	24 Monate	gesamt: 720 a) 357 b) 363	18 Zentren (davon 10 in Europa, 4 in Kanada, 3 in Südafrika, 1 in USA) 08 / 2002 – 05 / 2006 ^b	Primär: mittlere Intima-Media-Dicke der Karotisarterie (Änderung bei Studienende im Vergleich zum Studienbeginn; Messung mittels Ultraschall) Sekundär: unerwünschte Ereignisse, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand, koronare Revaskularisierung)
ARBITER-6-HALTS	RCT, parallel, offen, verblindete Endpunktbewertung a) Ezetimib 10 mg b) Nicotinsäure 500 mg (Initialdosis); Titration bis zu einer maximal tolerierten Dosis (maximal 2 g / Tag)	14 Monate ^c	gesamt: 363 a) 176 b) 187	2 Zentren in USA 11 / 2006 – 06 / 2009	Primär: mittlere Intima-Media-Dicke der Karotisarterie (Änderung nach 14 Monaten Studiendauer im Vergleich zum Studienbeginn) Sekundär: kombinierter Endpunkt aller als schwer („major“) eingestuft kardiovaskulären Ereignisse (Todesfälle aufgrund koronarer Herzerkrankungen, Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisierung, Krankenhauseinweisung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms), Studienabbrucher aufgrund unerwünschter Ereignisse; Lebensqualität (EQ-5D)
<i>Kurziv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschliesslich Angaben zu relevanten, verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.					
b: Laut Publikation Kastelein 2008 [60] war das Studienende im April 2006.					
c: Interimsauswertung geplant, nachdem 60 % der geplanten Fallzahl von 300 Patienten (= 180 Patienten) die Studie beendet haben.					

Tabelle 2: Übersicht zum Studiendesign der relevanten Studien [Lit. 1, S. 30, Anhang A1]

Das IQWiG hat zusätzlich das Verzerrungspotenzial einerseits auf Studienebene und andererseits auf Endpunktebene eingeschätzt. Auf Studienebene wurden insgesamt sechs Aspekte geprüft: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz; Verdeckung der Gruppenzuteilung; Verblindung der Patienten und Behandler; Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich; und Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können. Die Überprüfung des Verzerrungspotenzials folgt allerdings keiner veröffentlichten und validierten Checkliste. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hat zum Ziel, eine Aussage bezüglich Zuverlässigkeit eines in einer Studie beobachteten Effekts oder das Fehlen eines Effekts zu machen. Zusammenfassend kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass bei beiden betrachteten Ebenen die

ENHANCE-Studie ein niedriges und die ARBITER-6-HALTS-Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist.

2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse zur Mortalität der Patientinnen und Patienten in den relevanten Studien. In der ENHANCE-Studie starben innerhalb der Studiendauer von 24 Monaten zwei Personen (0,6 %) in der Ezetimib+Simvastatin-Gruppe, beide infolge von kardialen Ereignissen. In der Simvastatin+Placebo-Gruppe starb eine Person (0,3 %), ebenfalls infolge eines kardialen Ereignisses. Damit zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied für die Zielgrössen Gesamtmortalität und vaskulärer Mortalität.

In der ARBITER-6-HALTS-Studie starben sieben Personen (4,0 %) in der Ezetimib+Statin-Gruppe, davon fünf infolge kardialer Ereignisse. In der Kontrollgruppe mit der Gabe von Nicotinsäure+Statin starb lediglich eine Person infolge eines kardialen Ereignisses. Trotz dieses statistisch signifikanten Unterschieds (eigene Berechnung des IQWiG mittels unbedingten exakten Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato), hat das IQWiG daraus keinen Nachteil zuungunsten von Ezetimib abgeleitet, da das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch bewertet wurde. Dies, weil unklar blieb, ob die Studienabbrecher (14 % in der Nicotinsäure-Gruppe, 5 % in der Ezetimib-Gruppe) in der Auswertung berücksichtigt worden waren (Unsicherheit bezüglich einer Intention-to-Treat-Analyse).

Studie Vergleich	N	Gesamt- mortalität n (%)	kardial n (%)	zerebral n (%)	nichtkardial und nichtzerebral n (%)
ENHANCE					
Ezetimib + Simvastatin	357	2 (0,6) ^a	2 (0,6) ^a	0 (0)	0 (0)
Placebo + Simvastatin	363	1 (0,3) ^a	1 (0,3) ^a	0 (0)	0 (0)
Gruppenunterschied		p = 0,578 ^b	p = 0,578 ^b	p > 0,999 ^b	p > 0,999 ^b
ARBITER-6-HALTS					
Ezetimib + Statin	176	7 (4,0)	5 (3,0) ^{a,c}	k. A.	k. A.
Nicotinsäure + Statin	187	1 (0,5)	1 (0,6) ^{a,c}	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied		p = 0,028 ^b	p = 0,110 ^b	k. A.	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: Prozentzahlen beruhen auf eigener Berechnung.					
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [70]).					
c: Angaben lagen lediglich für 165 Patienten in der Ezetimibgruppe und 160 Patienten in der Nicotinsäuregruppe vor. Dies entspricht den randomisierten Patienten ohne Studienabbrecher und ohne die aufgrund nichtkardiovaskulärer Ereignisse verstorbenen Patienten.					
k. A.: keine Angaben; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis					

Tabelle 3: Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität gemäss relevanter Studien [Lit. 1, S. 38, Anhang A1]

Zusammenfassend schliesst das IQWiG aus der vorliegenden Datenlage, dass es für die Zielgrössen Gesamtmortalität und vaskuläre Mortalität weder einen Hinweis noch einen Beleg für einen Nutzen⁹ von Ezetimib gegenüber Placebo noch einen Hinweis oder einen Beleg für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen von Ezetimib im Vergleich mit Nicotinsäure gibt.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der relevanten Studie für den Endpunkt Vaskuläre Morbidität. Soweit überhaupt Ergebnisse aus den beiden Studien vorlagen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den zwei Studien. Entsprechend lautet auch die Schlussfolgerung des IQWiG analog zur Mortalität, dass nämlich kein Nutzen bzw. Zusatznutzen für Ezetimib aufgezeigt werden kann.

Studie Vergleich	N	kardial n (%)	zerebral n (%)	nichtkardial und nichtzerebral n (%)		
ENHANCE						
		<u>Mvokard- infarkt</u>	<u>Revaskulari- sierung</u>	<u>Herz- stillstand^b</u>	<u>Schlag- anfall</u>	
Ezetimib + Simvastatin	357	3 (1)	6 (2)	0 (0) ^b	1 (0,28) ^c	k. A.
Placebo + Simvastatin	363	2 (1)	5 (1)	0 (0) ^b	1 (0,28) ^c	k. A.
Gruppenunterschied		p = 0,666 ^a	p = 0,789 ^a	p > 0,999 ^a	p > 0,999 ^a	k. A.
ARBITER-6-HALTS						
		<u>Mvokard- infarkt</u>	<u>Revaskulari- sierung</u>	<u>Koronar- syndrom^f</u>		
Ezetimib + Statin	165 ^d	k. A. ^e	3 (1,8)	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotinsäure + Statin	160 ^d	k. A. ^e	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied		k. A. ^e	p = 0,091 ^a	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>						
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [70]).						
b: Wiederbelebung nach Herzstillstand. Angaben wurden nach schriftlicher Anfrage von der Firma MSD erhalten.						
c: Prozentzahlen beruhen auf eigener Berechnung.						
d: Entspricht den randomisierten Patienten ohne Studienabbrecher und der aufgrund nichtkardiovaskulärer Ereignisse verstorbenen Patienten.						
e: Im Appendix zu Taylor 2009 [71] werden 3 Ereignisse in der Ezetimibgruppe und 1 Ereignis in der Nicotinsäuregruppe genannt. Es ist jedoch unklar, ob dies nichttödliche Ereignisse waren.						
f: Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms.						
k. A.: keine Angaben; N: ausgewertete Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Tabelle 4: Vaskuläre Morbidität gemäss relevanter Studien [Lit. 1, S. 40, Anhang A1]

Zusätzlich untersucht wurden anhand der beiden Studien die kombinierten patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei keinem dieser Endpunkte konnten erwünschte bzw. unerwünschte Wirkungen von Ezetimib aufgezeigt werden. So kommt das IQWiG insgesamt zu folgender Schlussfolgerung [Lit. 1, S. 46, Anhang A1]:

⁹ Das IQWiG verwendet die Begriffe Nutzen und Schaden wie folgt [Lit. 3, S. 30, Anhang A1]: "Mit dem Begriff "Nutzen" werden kausal begründete positive Effekte, mit dem Begriff "Schaden" kausal begründete negative Effekte einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte bezeichnet". Beim Swiss Medical Board lautet die entsprechende Terminologie "erwünschte Wirkungen" (anstelle von "Nutzen") und "unerwünschte Wirkungen" (anstelle von "Schaden") [Lit. 8, S. 11ff, Anhang A1].

"Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen grösseren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nicht medikamentösen Behandlungsformen. Beide Aussagen gelten sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie."¹⁰

Im Diskussionsteil des IQWiG-Berichts (Kapitel 6, [Lit. 1, S. 48ff, Anhang A1]) wird u.a. vertieft auf die primär untersuchten Endpunkte in den beiden Studien (Intima-Media-Dicke, LDL- und HDL-Cholesterin-Werte), auf aktuell laufende Studien (IMPROVE-IT, Abschluss 2013), auf Gründe für den Ausschluss von verschiedenen Studien (u.a. SEAS-Studie, SHARP-Studie) sowie die Krebsinzidenz bei der Gabe von Statinen sowie Ezetimib eingegangen. Keiner dieser Aspekte ändert etwas an der oben genannten Schlussfolgerung des IQWiG.

Im IQWiG-Bericht werden die Themen Kosten, Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis sowie ethische und rechtliche Abwägungen nicht behandelt. Damit fehlt die Basis für einen Vergleich mit den Berichten des Swiss Medical Board bezüglich dieser Aspekte.

¹⁰ Es sei darauf hingewiesen, dass das IQWiG seine Schlussfolgerungen entsprechend des Auftrages auch auf die Monotherapie mit Ezetimib bezieht. Dabei folgt das IQWiG der Logik, dass bei fehlenden, als relevant einzustufenden Studien kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden vorläge.

3 Gegenüberstellung des methodischen Vorgehens des IQWiG und des SMB am Beispiel des Ezetimib-Berichts

3.1 Das IQWiG im gesundheitspolitischen Kontext Deutschlands

In Deutschland ist die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung Aufgabe des Bundes. Wesentliches Steuerungselement des deutschen Gesundheitswesens ist der "Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)". In diesem Gremium sind die Leistungserbringer (Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte) und Krankenversicherer paritätisch vertreten. Der G-BA entscheidet, welche Leistungen zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden dürfen. Grundlage für die Entscheidung ist das Sozialgesetzbuch (SGB), fünftes Buch (V), insbesondere der § 12 (1), nach dem "Leistungen ausreichend, zweckmässig und wirtschaftlich sein (müssen); sie dürfen das Mass des Notwendigen nicht überschreiten".

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit Sitz in Köln wurde im Rahmen einer Gesundheitsreform im Jahre 2004 als "fachlich unabhängiges, rechtsfähiges, wissenschaftliches Institut" gegründet

Aufgabe des IQWiG ist es u.a. Gutachten und Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen zu erstellen. Das IQWiG soll damit die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses unterstützen. Auf Grundlage der Gutachten des IQWiG entscheidet der G-BA zum Beispiel darüber, welche medizinischen Leistungen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Aufträge für Gutachten kommen hauptsächlich vom G-BA, aber auch das Bundesgesundheitsministerium kann Gutachten anfordern. Darüber hinaus kann das IQWiG auch in eigener Verantwortung wichtigen Fragen der Gesundheitsversorgung nachgehen.

Das IQWiG erarbeitet je nach Aufgabenstellung unterschiedliche Produkte:

- Ausführliche Berichte, insbesondere zur Nutzenbewertung (Bsp. "Ezetimib bei Hypercholesterinämie") oder zur Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses
- Schnellberichte ("Rapid Reports")
- Dossierbewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln
- Addenda zu abgeschlossenen Berichten, Rapid Reports oder Dossierbewertungen
- Gesundheitsinformationen (allgemein verständliche Informationen für Bürger und Patienten)
- Arbeitspapiere zu versorgungsrelevanten Entwicklungen im Gesundheitswesen sowie zur methodischen Arbeit des Instituts

Das IQWiG verfügt aktuell (2012) über einen Personaletat von 132 Stellen und ein Jahresbudget von 17.5 Millionen Euro. Es wird aus den Beiträgen der Mitglieder aller Gesetzlichen Kranken-

versicherungen (GKV) finanziert. Das IQWiG hat seit seiner Gründung im Jahr 2004 143 Aufträge abgeschlossen, 26 Aufträge sind aktuell in Bearbeitung.

3.2 Methoden und Vorgehen des IQWiG

Die Methoden des IQWiG wurden seit 2004 mehrfach angepasst. Im Bericht "Allgemeine Methoden, Version 4.0" vom 23.9.2011 [Lit. 3, Anhang A1] sind die Grundsätze und Abläufe beschrieben. Zwei weitere Berichte befassen sich detailliert mit der Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten [Lit. 4, 5, Anhang A1].

Das IQWiG orientiert sich bei der Bewertung des Nutzens einer medizinischen Leistung an der "Evidence Based Medicine" (EBM)¹¹. Die Nutzenbewertung gemäss EBM umfasst folgende vier Schritte, welche systematisch durchgeführt werden und damit reproduzierbar sind:

- Formulierung der Fragestellung nach dem PICO-Schema: **P**atient, **I**ntervention, **V**ergleichsintervention (**C**omparison), **Z**ielgrösse (**O**utcome)
- Recherche in der medizinischen Fachliteratur
- Informationsextraktion und -bewertung: Beschreibung der Methoden und Ergebnisse der recherchierten Studie oder Informationssynthese, Zuordnung der recherchierten Studien zu den Evidenzstufen, methodische Bewertung der Studien bezüglich der Durchführungsqualität und der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität
- Synthese und abschliessende Beurteilung aller berücksichtigten Unterlagen.

Das IQWiG fokussiert in seiner bisherigen Arbeit sehr stark auf diese "Nutzenbewertung", verstanden als die Summe der erwünschten und unerwünschten patientenrelevanten Wirkungen. Eine ökonomische Beurteilung im Sinne eines Kosten-Nutzen-Verhältnisses wurde bisher noch bei keiner Fragestellung vorgenommen. Die Methodik des IQWiG sieht eine ökonomische Beurteilung nur dann vor, wenn die neue Therapie gegenüber der Vergleichstherapie einen patientenrelevanten Zusatznutzen aufweist. Unter welchen Umständen über die Nutzenbewertung hinaus auch eine ökonomische Beurteilung durchgeführt wird, ist gesetzlich geregelt¹². Generell ist dazu eine spezifische Beauftragung des IQWiG durch den G-BA vorgesehen.

Abbildung 2 zeigt den Ablauf für die Erarbeitung eines ausführlichen Berichts des IQWiG. Er besteht im Wesentlichen aus den drei Arbeitsschritten "Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung(en)", "Informationsbeschaffung und wissenschaftliche Bewertung" sowie "Zusammenführung und Bewertung der Stellungnahmen und des externen Reviews; Aktualisierung der Informationen". Diese drei Arbeitsschritte sind auch die zentralen Bestandteile der Zwischen-

¹¹ Es sei darauf hingewiesen, dass das IQWiG diesen Begriff in sonst unüblicher Weise sehr eng definiert (d.h. beschränkt auf die Information aus publizierten Studien).

¹² Vgl. dazu die Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV) und das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) vom 22.12.2010.

produkte "Berichtsplan" und "Vorbericht" sowie des "Abschlussberichts". Für den Berichtsplan sowie den Vorbericht werden jeweils Anhörungen durchgeführt.

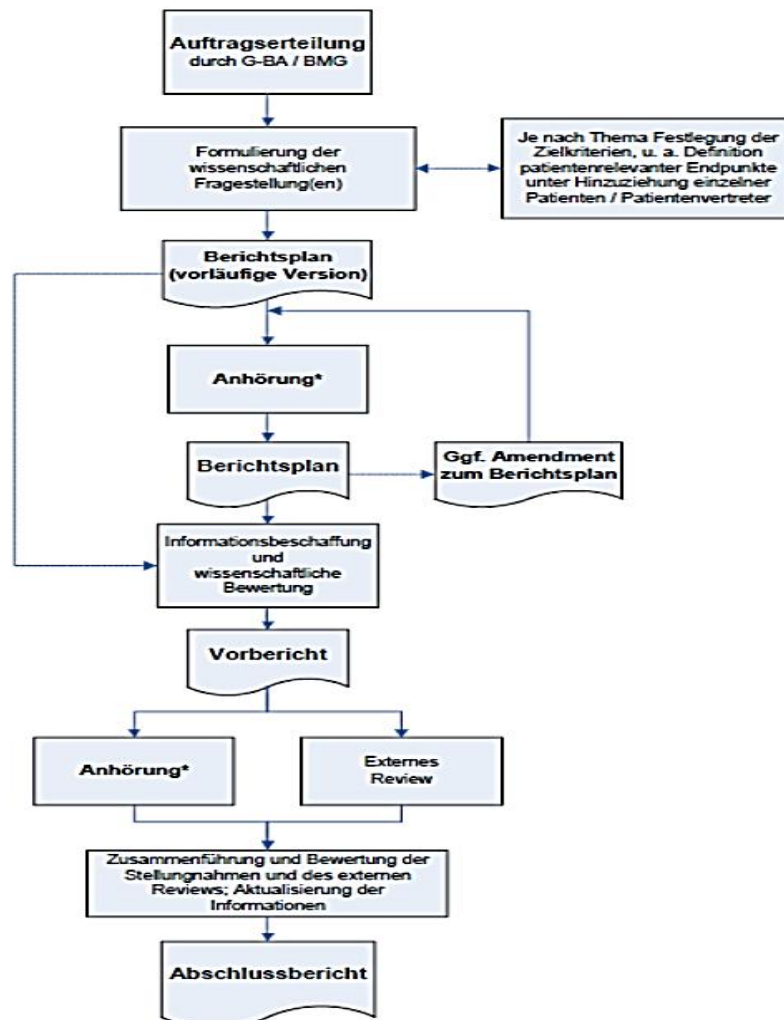


Abbildung 2: Ablaufschema zur Erarbeitung eines ausführlichen Berichts des IQWiG
[Lit. 3, S. 14, Anhang A1]

3.3 Diskussion von Gemeinsamkeiten und Unterschieden

Im Folgenden werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen dem IQWiG und dem Swiss Medical Board herausgeschält. Dabei werden allgemeine Aspekte, die Auswahl der Fragestellungen, der Bearbeitungsablauf und insbesondere auch die methodischen Ansätze beleuchtet. Um die Gemeinsamkeiten und Unterschiede fassbarer zu machen, wird das Vorgehen und die Methodik am Beispiel der Fragestellung "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" diskutiert.

Allgemeine Aspekte

Eine wichtige Gemeinsamkeit ist der Stellenwert der Unabhängigkeit. Sowohl das IQWiG als auch das SMB achten auf die Unabhängigkeit der Berichtsersteller und betonen, wie wichtig dies für die Objektivität ihrer Produkte sei.

Sowohl das IQWiG wie auch das Swiss Medical Board beurteilen medizinische Leistungen bezüglich ihres "Nutzens". Beide orientieren sich dabei an den Grundsätzen der Evidence Based Medicine und stellen die Wirkung am Patienten in den Vordergrund.

Wesentliche Unterschiede zwischen dem IQWiG und dem Swiss Medical Board bestehen in der organisatorischen Einbindung sowie den verfügbaren Ressourcen (bezüglich IQWiG s. Kapitel 3.1). Das Swiss Medical Board wurde anfangs 2008 als Pilotprojekt gestartet und wird seit anfangs 2011 vom Trägerverein Swiss Medical Board getragen. Der Trägerverein besteht aktuell aus folgenden Institutionen:

- Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren (GDK)
- Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH)
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Regierung des Fürstentums Liechtenstein (RFL)

Das Swiss Medical Board verfügt über ein Budget von rund CHF 0.5 Millionen pro Jahr. Die Fachberichte werden durch die Geschäftsstelle erarbeitet. Im Rahmen von Workshops sind die Mitglieder des Expertenrats in die Erarbeitung der Fachberichte eingebunden. Sowohl die Vertreter der Geschäftsstelle als auch die Mitglieder des Expertenrats sind projektbezogen eingebunden und können nur einen Teil ihrer Arbeitszeit für die Aufgaben des Swiss Medical Board einsetzen. Seit seiner Gründung hat das Swiss Medical Board sieben Fachberichte abgeschlossen, drei sind gegenwärtig in Bearbeitung. Die Empfehlungen richten sich an den Trägerverein, welcher über die Umsetzung entscheidet und die entsprechenden Schritte einleitet.

Auswahl der vorliegenden Fragestellung und Ablauf der Bearbeitung

Das IQWiG wurde am 20. Mai 2010 vom Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA mit der Bewertung von Ezetimib (in der Mono- oder Kombinationstherapie) bei Patienten mit Hypercholesterinämie beauftragt. Die Kriterien für die Auswahl einer Fragestellung und die Beauftragung des IQWiG sind aus den konsultierten Unterlagen nicht ersichtlich. Der Abschlussbericht ist datiert vom 18. Juli 2011 und wurde am 20. September 2011 veröffentlicht. Die Bearbeitung dauerte somit rund 14 Monate.

Der Bericht wurde durch vier Mitarbeitende des IQWiG unter Beizug von zwei externen Sachverständigen des Instituts für Pharmakologie des Klinikums Bremen-Mitte GmbH erarbeitet. Sowohl der Berichtsplan als auch der Vorbericht wurden auf der Webseite des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen

Review durch einen Vertreter der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group in der Abteilung für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf unterzogen.

Die Fragestellungen, welche das Swiss Medical Board bearbeitet, werden durch den Trägerverein festgelegt. Auswahlkriterien sind primär die mengen- und kostenmässige Relevanz für die obligatorische Krankenpflegeversicherung und die Umstrittenheit der Wirkung. Die Bearbeitungsdauer der Fachberichte des Swiss Medical Board liegt im Bereich von acht bis zwölf Monaten. Die Erarbeitung der Fachberichte erfolgt, wie erwähnt, durch die Vertreter der Geschäftsstelle, unter Einbezug von zwei bis drei themenspezifischen Fachspezialisten, die auf Vorschlag der FMH benannt werden. Die Berichtsentwürfe werden durch die Mitglieder des Expertenrats geprüft und in drei bis vier Workshops gemeinsam mit den Vertretern der Geschäftsstelle diskutiert. Der Entwurf der medizinischen Teile wird bei den Fachspezialisten einem Review unterzogen. Zusätzlich wird die Literaturliste den Dekanaten der Schweizerischen Medizinischen Fakultäten und den betroffenen Herstellerverbänden zur Prüfung und allfälligen Ergänzung unterbreitet.

Die Erarbeitungsprozesse des IQWiG und des Swiss Medical Board sind somit zu grossen Teilen vergleichbar, wobei das Verfahren beim IQWiG wesentlich formalisierter ist. Ein Unterschied liegt bei den Veröffentlichungen im Laufe der Bearbeitung. Das IQWiG veröffentlicht einen Berichtsplan und einen Vorbericht zur Anhörung. Das Swiss Medical Board veröffentlicht erst die abgeschlossenen Fachberichte und lädt im Sinne eines "Post-Publication-Reviews" zur Kommentierung der Berichte ein.

Fokus und methodischer Ansatz am Beispiel der vorliegenden Fragestellung

Neben Gemeinsamkeiten zeigen sich im Fokus der Berichte und auch im methodischen Ansatz deutliche Unterschiede:

Für die Informationsbeschaffung hat das IQWiG im vorliegenden Fall eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen bibliografischen Datenbanken durchgeführt und relevante Sekundärliteratur gesichtet. Zusätzlich wurden im Internet die öffentlich zugänglichen Studienregister und Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller nach zusätzlichen Studien und Publikationen angefragt. Das Swiss Medical Board sucht die Literatur in bekannten Datenbanken und unterbreitet die erarbeitete Literaturliste zur allfälligen Ergänzung den jeweils beigezogenen Fachspezialisten und via Dekanate den Schweizerischen Medizinischen Fakultäten, welche die (nach Ermessen der Dekanate) hauptsächlich betroffenen Universitätskliniken einbeziehen. Insgesamt ist das Vorgehen vergleichbar und bezüglich Ergebnisse sind kaum relevante Unterschiede zu erwarten. Ein Unterschied besteht darin, dass das IQWiG die ein- und ausgeschlossenen Studien einschliesslich der Begründungen ausführlicher dokumentiert.

Auch das Vorgehen bei der Studiauswahl und der Studienbewertung ist vergleichbar. Sowohl das IQWiG als auch das SMB unterziehen die Studien einer Qualitätsbewertung. Bei den Auswahlkriterien zeigen sich jedoch Unterschiede: Das IQWiG ist in dieser Beziehung sehr rigoros. Insbesondere fokussiert das IQWiG fast ausschliesslich auf "Randomized Controlled

Studies" (RCT). In der vorliegenden Fragestellung hat das IQWiG denn auch nur zehn Publikationen, welche zwei Studien beschreiben als relevant beurteilt. Das Swiss Medical Board hat hier eine etwas andere Haltung und versucht, dort wo nicht ausreichend Informationen aus RCT vorliegen, auch Informationen aus anderen Studientypen wie z.B. Beobachtungsstudien zu berücksichtigen und zwar sowohl bezüglich der erwünschten wie auch der unerwünschten Wirkungen. Dabei wird die geringere Aussagekraft solcher Daten und Informationen bei der Interpretation beachtet.

Des Weiteren ist der Fokus der Berichte des IQWiG vergleichsweise eng. Das IQWiG fokussiert in einer ersten Stufe auf die Frage nach dem patientenrelevanten Zusatznutzen. Dazu werden jeweils fallspezifisch die patientenrelevanten Endpunkte festgelegt; im vorliegenden Fall bezogen auf die Gesamtmortalität und Gesamtmorbidität, die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sowie die unerwünschten (Arzneimittel)wirkungen. Nur dort, wo ein Zusatznutzen belegt ist, soll gemäss Methodikdokument des IQWiG in einer zweiten Stufe eine ökonomische Beurteilung durchgeführt werden. Allerdings ist dabei – wie bereits festgehalten – zu beachten, dass das IQWiG bis heute noch keine ökonomische Analyse vorgelegt hat. Entsprechend beschränkt sich das IQWiG auch bei der vorliegenden Fragestellung auf eine Aussage zum patientenrelevanten Zusatznutzen.

Auch das Swiss Medical Board identifiziert in seinen Berichten in einem ersten Schritt den patientenrelevanten Zusatznutzen, allerdings gemessen in QALY, wobei sowohl die erwünschten Wirkungen als auch allfällige unerwünschte Wirkungen berücksichtigt werden. In vielen Fällen sind die verfügbaren Studiendaten – insbesondere bei einer Einschränkung auf RCT – für eine aussagekräftige Ermittlung der Wirkungen nicht ausreichend. In diesen Fällen trifft das Swiss Medical Board auf der Basis der vorhandenen Informationen Annahmen. Diese stützen sich auf weitere Studiendaten sowie Aussagen der Fachspezialisten. Um die damit verbundenen Unsicherheiten darzustellen, werden – wo notwendig – Szenarien gebildet.

Zusätzlich werden durch das Swiss Medical Board bei jeder Fragestellung die Zusatzkosten abgeschätzt und ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ermittelt. Daran schliessen ethische und rechtliche Überlegungen an. Schliesslich erfolgen eine Gesamtbeurteilung und das Ableiten von Handlungsempfehlungen.

Das IQWiG hat in den vorliegenden Dokumenten zur Methode der ökonomischen Analyse die Dimension "Nutzen" nicht operationalisiert. Es ist also noch offen, wie das IQWiG verschiedene Nutzendimensionen (z.B. Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) quantifizieren und "addieren" möchte. Aufgrund des methodischen Ansatzes des IQWiG ist lediglich eine relative Aussage über die untersuchte Leistung im Vergleich zur betrachteten Alternative (Comparator) möglich. Eine Aussage, welche auch einen Vergleich mit anderen medizinischen Leistungen zulässt, ist hingegen mit der vom IQWiG entwickelten Methode der ökonomischen Beurteilung nicht möglich und vom IQWiG (zumindest zurzeit) auch nicht beabsichtigt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Berichte des IQWiG auf das sogenannte "Assessment" und darin auf den Aspekt des direkten patientenrelevanten Zusatznutzens bzw. –schadens fokussieren (im vorliegenden Fall: Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität, vaskuläre Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Arzneimittelwirkungen). Für die Bestimmung des Zusatznutzens bzw. –schadens wird im vorliegenden Bericht ausschliesslich auf RCT abgestellt. Die Berichte des IQWiG schliessen nicht mit Handlungsempfehlungen, sondern mit einer Schlussfolgerung, ob für die untersuchte Intervention ein Hinweis oder ein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen (oder Schaden) besteht.

Die Fachberichte des Swiss Medical Board haben einen breiteren Blickwinkel: Im Rahmen des "Assessments" werden möglichst alle verfügbaren Informationen für die Ermittlung der Wirkung – gemessen in QALY – genutzt. In einem weiteren Schritt werden die Zusatzkosten ermittelt und es wird ein Kosten-Wirksamkeit-Verhältnis gebildet. Im Weiteren wird ein erstes "Appraisal" unter expliziter Berücksichtigung von ethischen und rechtlichen Aspekten vorgenommen. Schliesslich werden eine Gesamtbeurteilung vorgenommen und Handlungsempfehlungen abgeleitet.

Exkurs: HTA des NICE zu Ezetimib bei Hypercholesterinämie

In einem ebenfalls 2012 erarbeiteten Fachbericht hat das Swiss Medical Board die Übertragbarkeit der Ergebnisse und Erkenntnisse des englischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), das seit vielen Jahren auf dem Gebiet des Health Technology Assessment tätig ist, auf schweizerische Verhältnisse untersucht [Lit. 9]. Da das NICE bereits im Jahr 2007 ein HTA für Ezetimib bei Hypercholesterinämie durchgeführt hat, wird im Folgenden kurz auf die Ergebnisse dieser Arbeit eingegangen [Lit. 7]. Das NICE kam zu differenzierteren Empfehlungen als das IQWiG. Demnach wurde Ezetimib als Monotherapie bei Hypercholesterinämie bei Kontraindikationen für eine Ersttherapie mit Statinen und bei Unverträglichkeit mit einer laufenden Statintherapie sowie als Kombinationstherapie mit Statinen unter gewissen Bedingungen empfohlen.

Die Unterschiede in der Beurteilung sind im Wesentlichen auf zwei Ursachen zurückzuführen:

- Während das IQWiG ausschliesslich Studien berücksichtigt, die direkte Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten (Gesamtmortalität, vaskuläre Mortalität, vaskuläre Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen) enthalten, nimmt das NICE einen breiteren Blickwinkel ein, indem es seine Empfehlungen für die angesprochenen Personengruppen (Kontraindikation oder Unverträglichkeit mit Statintherapie) aus einem zweistufigen Vorgehen ableitet: In einem ersten Schritt analysierte NICE aufgrund von Studiendaten, ob die Kombination von Ezetimib mit einer Statintherapie zu einer zusätzlichen Reduktion der Cholesterinkonzentration gegenüber einer alleinigen Statintherapie führt. In einem zweiten Schritt wurde anhand von Studiendaten mit Statinen untersucht, ob die Beeinflussung des Surrogatparameters (Senkung der Cholesterinkonzentration) zu einer Verbesserung bei den patientenrelevanten Endpunkten (Reduktion von

kardiovaskulären Ereignissen) führt. Da beides gegeben war (zusätzliche Cholesterinsenkung durch Ezetimib-Therapie und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen auf Grund einer Cholesterinsenkung), folgte das NICE, dass Ezetimib einen Zusatznutzen aufweist.

- Während das IQWiG Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als einem Jahr ausschloss, lag bei NICE diese Grenze bei zwölf Wochen. Dies trug dazu bei, dass bei NICE 13 RCT in die Beurteilung einfließen, während es beim IQWiG lediglich zwei waren.

Die Sinnhaftigkeit dieser Schlussfolgerungen ist nicht offensichtlich. Für eine inhaltliche Aussage müsste den Begründungen vertieft nachgegangen und die einzelnen Studien und die vom NICE daraus abgeleiteten Folgerungen detailliert analysiert werden. Es sei darauf hingewiesen, dass Schlussfolgerungen in der Art, wie sie das NICE für eine eingeschränkte Personengruppe macht, im Rahmen der ethischen Abwägungen des Swiss Medical Board differenziert behandelt werden könnten. Da im vorliegenden Bericht der Vergleich der Methodik von IQWiG und Swiss Medical Board im Vordergrund steht, wird auf eine detaillierte inhaltliche Darstellung der Unterschiede zwischen NICE, IQWiG und Swiss Medical Board an dieser Stelle verzichtet.

4 Folgerungen und Empfehlungen

4.1 Folgerungen

Der Abschlussbericht des IQWiG "Ezetimib bei Hypercholesterinämie" kann wie folgt charakterisiert werden:

- Die Literaturrecherche wurde sehr umfassend durchgeführt und dokumentiert.
- Die Studienauswahl erfolgte sehr rigoros, indem insbesondere nur
 - "Randomized Controlled Studies" (RCT),
 - Studien mit Angaben zu klar definierten patientenrelevanten Endpunkten sowie
 - Studien mit einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahreinbezogen wurden.
- Die Suche nach dem patientenrelevanten Nutzen erfolgte sehr sorgfältig und nachvollziehbar, basiert aber – durch die oben genannten Einschränkungen – auf einer sehr strikten Haltung. Informationen und Hinweise aus anderen Quellen wie z.B. Beobachtungsstudien wurden nicht einbezogen. Studien mit Surrogaten als Endpunkte – im vorliegenden Fall die Senkung des Blut-Cholesterinspiegels – wurden nicht einbezogen und nicht zur Diskussion gestellt.
- Der Bericht schliesst mit der Folgerung: "Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder einen Schaden einer Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie mit Ezetimib im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo. Es gibt ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen bzw. einen geringeren Nutzen oder für einen grösseren oder geringeren Schaden von Ezetimib im Vergleich zu anderen Lipidsenkern sowie zu nichtmedikamentösen Behandlungsformen. Beide Aussagen gelten sowohl für die Mono- als auch die Kombinationstherapie." Das heisst, der Bericht endet mit einer Feststellung und enthält im Gegensatz zu den Berichten des Swiss Medical Board keine Handlungsempfehlungen.

Im Vergleich zu den Berichten des Swiss Medical Board nimmt der IQWiG-Bericht insgesamt einen restriktiveren Blickwinkel ein. Dies betrifft zunächst die rigorosen Einschränkungen bei der Studienauswahl. Im Prinzip ist dies zu begrüßen. Da das Swiss Medical Board jedoch primär medizinische Leistungen untersucht, deren Wirkung umstritten und meist schlecht belegt ist, liegen bei einem Grossteil der betrachteten Fragestellungen nicht genügend Daten aus RCTs mit patientenrelevanten Endpunkten vor. In diesen Fällen bezieht das Swiss Medical Board weitere Informationsquellen mit ein (z.B. Beobachtungsstudien, Meinungen von Fachspezialisten). Des Weiteren beschränkt sich das IQWiG auf Aussagen bezüglich Zusatznutzen bzw. Schaden im Vergleich zu etablierten Behandlungen. Mangels einer gemeinsamen Messgrösse (QALY) ist ein Vergleich zu anderen medizinischen Leistungen nicht möglich. In Fachberichten, bei welchen eine (teilweise) Übernahme für die Schweiz ins Auge gefasst würde, wären die Aspekte Kosten,

Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis sowie ethischen und rechtliche Überlegungen gemäss der Methodik des Swiss Medical Board zu ergänzen.

Da die genannten Einschränkungen, insbesondere der vergleichsweise enge Blickwinkel und die Fokussierung auf RCT für die meisten Berichte des IQWiG gelten, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse und Erkenntnisse aus den Berichten des IQWiG nur bedingt möglich und muss sich a priori auf den Teil der medizinischen Wirkungen beschränken.

4.2 Empfehlungen

Bezogen auf die Verwendung von Berichten des IQWiG als Grundlage für Berichte des Swiss Medical Board führen die dargestellten Überlegungen zu folgenden Empfehlungen:

- **Die Berichte des IQWiG können als Grundlage für die Erarbeitung des Kapitels "Medizinische Wirkungen" in den Berichten des Swiss Medical Board genutzt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:**
 - **Übereinstimmung der Fragestellung des Swiss Medical Board und jener des IQWiG-Berichts.**
 - **Der IQWiG-Bericht ist aktuell, d.h. es liegen keine Hinweise vor, dass sich an der Datenlage etwas geändert hat.**
 - **Es liegen ausreichende Daten aus RCT mit patientenrelevanten Endpunkten vor, so dass der Einbezug anderer Informationsquellen (z.B. Beobachtungsstudien) nicht erforderlich ist.**
- **Die Kapitel Kosten, Kosten-Wirksamkeit, ethische und rechtliche Überlegungen sowie die Gesamtbeurteilung und Empfehlungen sind zusätzlich zu erarbeiten.**

A1 Quellennachweis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Ezetimib bei Hypercholesterinämie", Abschlussbericht A10-02, Stand 18.7.2011, IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90.
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Ezetimib bei Hypercholesterinämie", Kurzfassung Abschlussbericht A10-02, vom 18.7.2011, IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Allgemeine Methoden", Version 4.0 vom 23.09.2011.
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten", Version 1.0 vom 12.10.2009.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Kosten und Nutzen in der Medizin. Die Analyse von "Effizienzgrenzen": Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten", Stand: 19.10.2009.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg): "Ezetimib bei Hypercholesterinämie", Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht A10-02, vom 18.7.2011, IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 90.
- [7] National Institute for Health and Clinical Excellence: "Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia", Issue date: November 2007, Review date: August 2010
- [8] Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich: "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz", Stand vom 30. April 2009
- [9] Swiss Medical Board: Computertomographie-Scanner in der Abklärung der koronaren Herzerkrankung auf der Basis eines Assessment Berichtes des National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE), 2012