

# **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



## **Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

**zum Vorbericht A05-09**

(vorläufige Nutzenbewertung)

„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener  
antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der  
ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Version 2.0

Berlin, den 17.10.2008

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hatte am 21.03.2007 zur Methodik und zum Ergebnis des Vorberichtes A05-09 Version 1.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ eine Stellungnahme abgegeben, die neben 35 anderen Stellungnahmen in der Dokumentation und Würdigung des IQWiG aufgeführt wurde. Für die weitere Bearbeitung des Berichtsplanes wurden von der AkdÄ folgende Anregungen gegeben:

- Vergleich der eigenen Metaanalyse mit anderen vergleichenden Übersichten.
- Erweiterung der Einschlusskriterien, so dass zusätzliche Studien berücksichtigt, der Datensatz vergrößert, die Aussage differenziert und der Eindruck vermieden werden könnte, dass die Auswahl mit Blick auf das Ergebnis gezielt getroffen worden sei.
- Subgruppenanalysen, z. B. zu Alter oder Komorbidität, wurden eingefordert.
- Die in den einzuschließenden Studien zu bearbeitenden Endpunkte sollten überdacht und Verträglichkeit sowie Einnahmetreue eingehender gewürdigt werden.
- Es sollten Analysen unter differentialtherapeutischen Erwägungen vorgenommen werden.
- Neue Studien zu noch offenen Fragen sollten angeregt werden.
- Ein Ziel der Nutzenbewertung sollte sein, die Versorgungswirklichkeit zu verbessern.

Anhand der beim IQWiG eingegangenen Stellungnahmen wurde der Berichtsplan geändert. Die Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben. Die vorgenommenen Änderungen bestehen aber nur aus geringen inhaltlichen Veränderungen (eine Studie wurde zusätzlich berücksichtigt), einer ausführlicheren Darstellung der Methodik und einer differenzierteren Beschreibung der Ergebnisse. Die unverändert vorgetragenen Argumente des IQWiG für eine sehr stringente Definition der Einschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien bleiben daher diskussionswürdig und gehen nur unzureichend auf die Anforderungen der praktischen Medizin ein (z. B. Erörterungen zu speziellen Patientengruppen).

Der überwiegende Teil der Änderungsvorschläge der AkdÄ ist in der Version 2.0 des IQWiG nicht berücksichtigt worden. Dies wird im Folgenden detailliert ausgeführt.

## 1. Auswahl der Studien

Die AkdÄ hatte zur Erweiterung der Studienbasis eine Liberalisierung der Eskalationstherapie sowie die Einbeziehung indirekter Vergleiche und placebokontrollierter Studien vorgeschlagen.

Das IQWiG hat den Vorschlag, Studien mit der Eskalationstherapie zu betrachten, aufgenommen, aber zugleich wieder so restriktiv, dass wichtige Studien weiterhin ausgeschlossen blieben. Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien wurden in die Analyse nur dann aufgenommen, wenn nicht mehr als 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe eine solche Therapie erhielten. Das IQWiG hat jedoch keine Begründung geliefert, warum die Begrenzung auf genau 5 % und nicht z. B. auf 25 % der Patientengruppen festgelegt wurde. Hätte man den Wert von 25 % festgelegt, wäre die ANBP2-Studie, die von dem britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) jeweils berücksichtigt wurde, auch in die Analyse des IQWiG einzuschließen gewesen. Wegen der durch das IQWiG willkürlich und unbegründet festgelegten Grenze von 5 % (der Anteil betrug nach Antwort der Autoren der ANBP2-Studie vom 24.01.2008 24 % (8745 Patienten)) wurde die ANBP2-Studie trotz erweiterter Einschlusskriterien weiterhin ausgeschlossen. Schließlich fehlt für die ANBP2-Studie die Angabe, wie viele Patienten der Diuretikagruppe einen ACE-Hemmer erhielten. Für den Fall eines Prozentsatzes von etwa 20 bis 30 würde eine Überkreuztherapie vorliegen, die nach dem Berichtsplan erlaubt war.

Diese Studie ist für die Gesamtanalyse wichtig, da in ihr trotz der zusätzlichen Anwendung von Diuretika in der ACE-Hemmergruppe signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als in der Diuretikagruppe auftraten (695 versus 736 Ereignisse) (Wing et al: N Engl J Med 2003; 348: 583–592). Der Diuretikaanteil in der ACE-Hemmergruppe kann sich also allenfalls nachteilig für die Risikoreduktion in der ACE-Hemmergruppe ausgewirkt haben. Somit besteht aus arzneitherapeutischer Sicht nach wie vor kein Grund, diese auch sonst international hoch eingeschätzte Studie (z. B. durch NICE und CADTH) aus der Nutzenbewertung der Antihypertensiva auszuschließen.

Andererseits hätte das IQWiG nach dem von ihm festgelegten 5 %-Ausschlusskriterium für ungleich geplante Eskalationsschemata auch die ALLHAT-Studie ausschließen müssen, da 6,9 %–16,9 % der Patienten eine andere als die geplante Arzneitherapie erhielten (The ALLHAT Officers and Coordinators: JAMA 2002; 288: 2981–2997). Zwar war a priori

vorgesehen, dass nach ungenügender Blutdruckeinstellung eine Eskalationstherapie erfolgen sollte; für diese war eine begrenzte Anzahl von Antihypertensiva (nicht die Prüfmedikamente) vorgesehen (siehe Tab. 6 in Davis et al., American Journal of Hypertension 1996; 9: 342-362), jedoch stand die Auswahl für den behandelnden Studienarzt frei (*„The choice of second line drug(s) is at the discretion of the treating study investigator“*, S. 348).

Auch die ASCOT-BPLA-Studie wurde vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil die Mehrzahl der Patienten zum Studienende (insgesamt 78 %) mit einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und einem Thiaziddiuretikum bzw. aus einem Kalziumantagonisten und einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Als Begründung für den Ausschluss wurde angegeben, dass *„die Kombinationstherapie zwischen den Gruppen nicht vergleichbar war“*. Warum die beiden Kombinationstherapien pharmakodynamisch nicht vergleichbar sein sollen, wurde vom IQWiG nicht dargestellt. Die Amlodipin-Perindopril-Kombination senkte den Blutdruck nach 5,5 Jahren etwas stärker als die Atenolol-Thiazid-Kombination (um 2,7 bzw. 1,9 mm Hg), jedoch reicht dieser Unterschied nicht aus, um die signifikant stärkere Senkung der Gesamtmortalität um 19 % durch die Amlodipin-Perindopril-Kombination zu erklären (Dahlhöf et al: Lancet 2005; 366: 895–906). Auch in ALLHAT erhielten etwa die Hälfte der Patienten eine Kombinationstherapie (45,6 %–55,7 %). Damit bestätigt sich der Eindruck, dass das IQWiG die Ausschlusskriterien, in diesem Fall für die Kombinationstherapie, zu restriktiv festlegt. Bei der Behandlung der Hypertonie ist die Kombinationstherapie jedoch häufig notwendig.

Die NICS-EH-Studie wurde zwar, wie von der AkdÄ gefordert, von der Analyse ausgeschlossen und dafür die MRC-TMH-Studie aufgenommen, die Gesamtzahl der analysierten Studien blieb aber somit gleich. Dazu anzumerken ist, dass in der MRC-TMH-Studie 48 % der älteren Patienten des Diuretikaarmes und 63 % der älteren Patienten des Betablockerarmes diese Behandlung vorzeitig beendeten. Außerdem stellt der Vorbericht zu dieser Studie fest: *„...bei der MRC-TMH-Studie war nicht sicher auszuschließen, dass das Eskalationsschema in beiden Gruppen im ersten Schritt unterschiedlich war.“*

Der gut begründeten, weitergehenden Empfehlung der AkdÄ, die Art der Eskalationstherapie unberücksichtigt zu lassen, um damit die Möglichkeit zu bekommen, weitere Studien wie ASCOT-BPLA oder INVEST aufnehmen zu können, wurde ebenfalls nicht gefolgt.

Auch der inzwischen erschienene und im neuen Vorbericht zitierte HTA-Bericht der CADTH schloss mit 26 wesentlich mehr Studien ein als der Vorbericht des IQWiG. Die Anzahl der

vom IQWiG berücksichtigten Studien blieb mit 18 (bei Dreifachzählung von ALLHAT) unverändert gegenüber der ersten Version des Vorberichtes.

Das IQWiG ist bei seinen einengenden Kriterien für die Auswahl der einzuschließenden Studien geblieben. Die Datenbasis ist dadurch sehr begrenzt. Viele klinisch relevante Fragen, z. B. Reaktion von Untergruppen, Nebenwirkungshäufigkeiten usw. können damit weniger präzise oder gar nicht beantwortet werden.

Weiterhin hatte die AkdÄ die Einbeziehung indirekter Vergleiche und placebokontrollierter Studien in die Nutzenbewertung vorgeschlagen. Das IQWiG ist darauf überhaupt nicht eingegangen. Placebokontrollierte Studien wurden im Gegensatz zum oben zitierten kanadischen HTA-Bericht und zum Vorgehen des NICE nicht berücksichtigt. Auch in der vorliegenden überarbeiteten Version setzt sich das IQWiG nicht mit dem Problem auseinander, dass in dem von ihm gewählten methodischen Ansatz Monotherapeutika überwiegend anhand ihrer Wirksamkeit in Kombination mit anderen Antihypertensiva bewertet werden.

Die AkdÄ hatte kritisiert, dass das Einschlusskriterium des Vorberichtes, nur Studien einzubeziehen, in denen eine Kombinationsbehandlung mit in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel erfolgte, inkonsistent angewendet wurde. Dieser Kritik begegnete das IQWiG mit dem Ausschluss der NICS-EH-Studie. Wir halten dies für eine unzureichende Korrektur. Im übrigen wirkt der Bezug auf das Kriterium „Verfügbarkeit eines Wirkstoffs“ in Kombinationspräparaten konstruiert, wie aus der Anregung der AkdÄ, das Kriterium der Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt zu korrigieren, hervorgeht. Wenn nach Meinung des IQWiG keine Einzelbewertung von Wirkstoffen vorgenommen werden soll, sondern nur von Wirkstoffgruppen, dann reicht es nach unserer Auffassung aus, wenn eine entsprechende Wirkstoffgruppe am Markt ist.

## **2. Subgruppen**

Auch die Subgruppenanalyse in der Version 2.0 führt nicht zu anderen Ergebnissen als die Analyse der Version 1.0. Die Darstellung der Ergebnisse ist jedoch präziser und mit Tabellen und Abbildungen angereichert. So wird etwa bei der Darstellung der antihypertensiven Behandlung von Diabetikern der Zusatznutzen der Stoffe beim Vergleich miteinander bei den verschiedenen Endpunkten dargestellt, ohne dass sich dadurch die globale Feststellung der Version 1.0 ändert: *„Es kann auf Grund der Angaben keine Aussage darüber getroffen*

*werden, ob unterschiedliche Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vorhanden waren.*“ Ebenso konnte nicht nachgewiesen werden, dass das Alter Therapieeffekte signifikant modifiziert. Bei Schwarzen gibt es einen Unterschied im Vergleich zu Nicht-Schwarzen. Auch dabei bleibt es: Die RAAS-Inhibitoren sind im Vergleich zu Diuretika als auch zu Betablockern unterlegen.

Nach wie vor fehlt der Hinweis, dass alle Ergebnisse wegen der Auswahl der Studien ganz überwiegend für Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahre gelten.

### **3. Endpunkte**

Der Vorschlag der AkdÄ, primäre und sekundäre Endpunkte getrennt zu bewerten, ist in den Vorbericht zumindest teilweise aufgenommen worden.

Die Einbeziehung eines Diabetes mellitus als Endpunkt wurde dagegen wiederum mit rein formalen Argumenten durch das IQWiG abgelehnt. Nach Auffassung des IQWiG ist die prognostische Bedeutung therapieassoziierter Änderungen der Blutzuckerkonzentration unklar. Deshalb wird die Inzidenz eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie zwar erfasst, aber nicht als patientenrelevanter Endpunkt gewertet. Als patientenrelevante Endpunkte werden vom IQWiG nur Komplikationen des Diabetes mellitus interpretiert. Die Auswahl der Endpunkte spiegelt die praktische Arzneitherapie und eine leitliniengemäße Versorgung von Patienten nicht wider, da bei der Behandlung des Diabetes mellitus nicht ausschließlich Komplikationen als therapeutisch relevante Endpunkte angesehen werden.

### **4. Differentialtherapie**

Die Arzneimittelkommission hatte in ihrer Stellungnahme kritisiert, dass Nutzenbewertungen für einzelne Patientengruppen mit Empfehlungen für eine individualisierte Therapie fehlen. Hierzu wurde nicht Stellung genommen. Die AkdÄ regt an, dies zu überprüfen, da andere Institutionen (z. B. NICE) gerade zu diesem Punkt klare Empfehlungen bei der Initialtherapie der Hypertonie gegeben haben.

## Fazit

Der vom IQWiG vorgelegte Vorbericht Version 2.0 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ unterscheidet sich von der Version 1.0 durch ausführlichere Begründungen der Entscheidungen und eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse. Es ist anzuerkennen, dass die Daten sorgfältig aufbereitet und analysiert wurden. Der Bericht lässt aber erkennen, dass das IQWiG weite Teile der Anregungen der AkdÄ zur Überarbeitung nicht berücksichtigt hat. So überrascht auch nicht, dass das Fazit des Berichts unverändert gegenüber der Version 1.0 beibehalten wurde: *“Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten auf.”* Dabei fehlt an dieser Stelle im Gegensatz zur ersten Version der für praktische Konsequenzen wichtige Hinweis, dass in den berücksichtigten Studien ganz überwiegend das lang wirkende Chlorthalidon (Halbwertszeit 50 Stunden) gegeben wurde, auf das in Deutschland nur ca. 1,5 % der verordneten definierten Tagesdosen entfallen, im Gegensatz zu dem Anteil von 69 % des kürzer wirkenden Hydrochlorothiazid (Halbwertszeit 6–8 Stunden).

Die Autoren des Vorberichtes finden sich dabei *„weitgehend bestätigt“* durch einen 2007 erschienenen HTA-Bericht der CADTH in dem festgestellt wird: *„Unter Thiaziden nahmen im Vergleich zu ACE-Hemmern Schlaganfallereignisse ab, im Vergleich zu Kalziumantagonisten war das Auftreten einer Herzinsuffizienz seltener, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse zusammen genommen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich.“* Ähnlich waren die Ergebnisse der Analysen des NICE 2006, wobei jedoch eine gemeinsame Erfassung der kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen bei NICE im Gegensatz zu CADTH fehlt.

Im Kapitel *„6.5 Vergleich des Hypertonieberichts A05-09 IQWiG 2008 mit anderen systematischen Übersichten und der NICE-Leitlinie“* (Seite 214 ff.) wird nicht diskutiert, welche Faktoren dazu führen, dass die CADTH bei den zusammengenommenen Komplikationsraten im Gegensatz zum IQWiG keinen Unterschied feststellt. Wir halten diese Fragestellung für wichtig, ist doch für die Beurteilung einer Wirkstoffgruppe vor allem die Summe der Komplikationen bedeutsam. Über- oder Unterlegenheiten bei einzelnen Organkomplikationen geben dagegen lediglich therapeutisch verwertbare Hinweise für die Differenzialtherapie.

Bei konsequenter, unvoreingenommener Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte an der ersten Version des Vorberichtes und weiterer Vorschläge, die das IQWiG erhalten hat, wären neue Erkenntnisse durchaus zu erwarten gewesen. Des Weiteren fehlt nach Auffassung der AkdÄ eine Reihe von Metaanalysen mit einem vom kanadischen und vom britischen Vorgehen sowie vom Cochrane Review abweichenden methodischen Vorgehen. Selbst bei teststatistischen Bedenken hätte eine Regression von Odds Ratios kardiovaskulärer Komplikationen zu Blutdruckdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen, wenn sie für die Thiazid-basierte Therapie erstellt worden wäre, einen wichtigen deskriptiven Beitrag leisten können, der bisher für Thiazide in der Literatur noch nicht vorliegt.

Zusätzlich sieht sich die AkdÄ veranlasst, die Formulierung eines kurzen Weges von der Deskription von Studienergebnissen zur Präskription künftiger Hochdruckbehandlung zu kritisieren, die der Satz des Vorberichtes impliziert: *„Therapie der ersten Wahl‘ bedeutet, dass die Therapie primär mit jener Wirkstoffgruppe durchgeführt werden sollte, für die in einer vergleichenden Nutzenbewertung der größte patientenrelevante Nutzen gezeigt wird.“* Das NICE widmete 2006 der Umsetzung von der Evidenz zu Empfehlungen ein ganzes Kapitel, in dem unter anderem festgestellt wird: *„...the Guideline Development Group (GDG) gave due primacy to this evidence, but other factors were taken into account. Adverse events data and issues of patient concordance were particularly noted...“* (...die Entwicklungsgruppe für Leitlinien gab dieser Evidenz den gebührenden Vorzug, aber auch andere Faktoren wurden in Betracht gezogen. Insbesondere Daten zu unerwünschten Ereignissen und Fragen der Zustimmung der Patienten wurden mit besonderem Schwergewicht in die Bewertung einbezogen...). Die Chance des IQWiG zu diesen Daten und therapeutisch wichtigen Fragen einen wesentlichen Beitrag zu leisten, wurde auch in dem Vorbericht 2.0 nicht wahrgenommen.

In dem inzwischen publizierten Vorschlag des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Therapien findet sich die Vorstellung, dass Analysen wie die hier vorliegende den Nutzen einer Behandlung erfassen. Dies trifft für den Vorbericht 2.0 nicht zu. Hier werden lediglich anhand von Relationen von Relativwerten einzelne Aspekte von Über- oder Unterlegenheiten erfasst. Diese Relationen müssten aber in Parameter für den Nutzen wie *„gewonnene Lebensjahre“* oder *„qualitätsadjustierte Lebensjahre“* konvertiert werden. Diese Umsetzung fehlt. Insofern erlauben die Resultate der Analyse des Vorberichts 2.0 keine vergleichende Kosten-Nutzen-Bewertung der Therapie mit verschiedenen Antihypertensiva.