

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderungen des 5. Kapitels - Bewertung von pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln

Vom 18. April 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. April 2013 beschlossen, die Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (BAnz Nr. 84a vom 10.06.2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer]), wie folgt zu ändern:

I. Das 5. Kapitel wird wie folgt geändert:

1. In § 5 Absatz 2 Satz 1 werden nach den Wörtern „Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die“ die Wörter „gemäß 4. Kap §§ 19 bis 22 Verfo“ eingefügt.
2. § 9 Absatz 8 wird wie folgt gefasst: „Für Arzneimittel im Sinne des § 5 Absatz 2 Satz 1 ist für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens als therapeutische Verbesserung abweichend von den Absätzen 2 bis 7 die Dossier-Vorlage in Anlage VI zu verwenden.“
3. § 21 wird wie folgt geändert:
 - a) Nummer 1 wird wie folgt gefasst:

„1. Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar sind mit Arzneimitteln, für die eine Festbetragsgruppe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 oder 3 SGB V besteht, werden mit dem Beschluss der jeweiligen Festbetragsgruppe zugeordnet.“
 - b) In Nummer 3 wird die Angabe „23“ durch „19“ ersetzt.

II. Nach der Anlage V des 5. Kapitels wird folgende Anlage VI angefügt:

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V
(für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-
therapeutisch vergleichbare Arzneimittel)**

<<Wirkstoff>> (<<Handelsname>>)

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Stand: <<TT.MM.JJJJ >>

Inhaltsverzeichnis

1	Abschnitt 1 – allgemeine Informationen.....	12
1.1	Patentschutz des Wirkstoffes	14
1.2	Unterlagen der Zulassungsbehörden	15
2	Abschnitt 2 – Begründung der therapeutischen Verbesserung.....	16
2.1	Therapeutische Verbesserung aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit oder einer Verringerung von Nebenwirkungen.....	16
2.2	Referenzliste für Abschnitt 2	17
3	Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung.....	18
3.1	Referenzliste für Abschnitt 3	22
	Anlage 3-a: Studienextraktionsbogen für Einzelstudien	23
	Anlage 3-b: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	25
	Anlage 3-c: Studienextraktionsbogen für systematische Übersichten	36
	Anlage 3-d: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	38
4	Anhang.....	39

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	12
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	12
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 1-5: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-6: Angaben zur Festbetragsgruppe.....	14
Tabelle 3-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in der/den Recherche(n)..	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization

Hinweise zur Erstellung und Einreichung des Dossiers

Gliederung des Dossiers

Das Dossier gliedert sich in drei Abschnitte und einen Anhang. Der erste Abschnitt enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer, zum Zulassungsinhaber, zu dem zu bewertenden Arzneimittel und zu der Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln. Die Abschnitte 2 und 3 beinhalten die Begründung und die entsprechenden Nachweise für die therapeutische Verbesserung des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe.

In den Anlagen sind Dokumente enthalten, die für die Aussagen in den Abschnitten 2 und 3 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers.

Erstellung der Dokumente

Für das Dossier werden die Dokumentvorlagen für das Standardtextverarbeitungsprogramm „Microsoft Word“ auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>) bereitgestellt. Die Dokumentvorlagen sind bei der Erstellung des Dossiers zu verwenden. Die Struktur der Dokumente einschließlich der Benennung der Abschnitte und Tabellen soll nur angepasst werden, wenn an der entsprechenden Stelle in der Dokumentvorlage darauf hingewiesen wird.

Die Dokumente sind in deutscher Sprache zu erstellen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen/Beispiele für den jeweiligen Abschnitt (hellgrau unterlegt mit Rahmen)
- Anweisungen zur Angabe von Informationen (kursiv)
- Platzhalter für vom pharmazeutischen Unternehmer anzugebende Informationen
- Felder auf dem Deckblatt des Dokumentes (grau unterlegt, mit „<<...>>“ abgesetzt)
- Tabellen, in denen die abgefragten Informationen einzutragen sind
- Text „<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>“ (dunkelgrau unterlegt)
- Studienextraktionsbögen und Bewertungsbögen für Studien in Abschnitt 3

Die Elemente sollen bei der Erstellung des Dossiers nicht aus den Dokumenten entfernt werden. Ausnahmen sind Elemente, bei denen in den Dokumentvorlagen selbst an der jeweiligen Stelle darauf verwiesen wird, dass sie fragestellungsbezogen anzupassen sind (z. B. Tabellenüberschriften), und Beispielzeilen in Tabellen (diese sollen überschrieben werden).

Stellen, an denen Platzhalter hinterlegt sind, sind grundsätzlich mit Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu füllen, es sei denn, dass explizit darauf verwiesen wird, dass dies nur in bestimmten Fällen erforderlich ist.

Die Felder auf dem Deckblatt sollen wie folgt gefüllt werden:

- <<Wirkstoff>>: Name des Wirkstoffs des zu bewertenden Arzneimittels
- <<Handelsname>>: Handelsname des zu bewertenden Arzneimittels
- <<Pharmazeutischer Unternehmer>>: Name des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

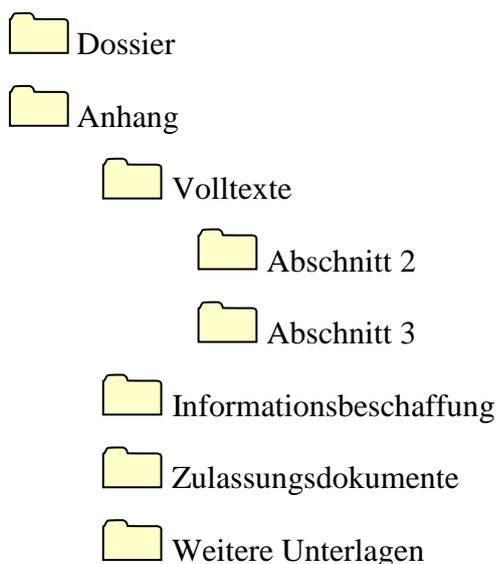
Nach Fertigstellung der Dokumente sind von diesen PDF-Dateien zu erstellen. Die PDF-Dokumente müssen navigierbar sein, d. h., Verweise auf Abschnitte, Abbildungen und Tabellen innerhalb des jeweiligen Dokuments müssen als klickbare Verlinkungen enthalten sein. Auch die Verweise in den Verzeichnissen (Abbildungs-, Inhalts- und Tabellenverzeichnis) müssen klickbare Verlinkungen zu den entsprechenden Abbildungen, Abschnitten bzw. Tabellen darstellen. Bei der Erstellung der PDF-Dateien ist darauf zu achten, dass Seitenzahlen, Beschriftungen von Abbildungen und Tabellen, Querverweise auf Abbildungen und Tabellen sowie Verzeichnisse (Inhaltsverzeichnis, Tabellenverzeichnis, Abbildungsverzeichnis) im PDF-Dokument richtig dargestellt sind. Die PDF-Dateien dürfen keine Wasserzeichen enthalten und nicht geschützt werden; die Dokumente müssen elektronisch kommentierbar und die Inhalte elektronisch entnehmbar sein.

Ablage und Benennung der Dateien

Die Einreichung des Dossiers hat elektronisch zu erfolgen. Als Datenträger ist eine Digital Versatile Disc (DVD) zu verwenden. Die Datenträger dürfen nicht kopiergeschützt sein. Das Dossier ist in zweifacher Ausfertigung einzureichen. Für alle einzureichenden Dateien gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Die Dokumente können in deutscher oder englischer Sprache beigelegt werden. Die Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit ist in deutscher Sprache zu erstellen.

Alle Dokumente (Darlegung der Rechercheergebnisse, Bewertung der relevanten Publikationen, Volltexte) sind in elektronisch lesbarer Form im Word- oder PDF-Format zu übermitteln.

Die DVD enthält zwei Unterverzeichnisse, mit weiteren Unterordnern



Die nachfolgende Liste zeigt in der Übersicht, welche Dokumente in den Unterordnern abzulegen sind.

- Dossier
 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für mit Festbetragsarzneimitteln pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Arzneimittel
- Anhang
 - Volltexte
 - Volltexte der zitierten und in der Referenzliste aufgeführten Quellen (PDF-Dokumente)
 - Referenzliste der zitierten Quellen in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien¹)
 - Die Volltexte und RIS-Dateien sind entsprechend den Abschnitten 2 und 3 in extra Unterordnern abzulegen.
 - Informationsbeschaffung
 - Dokumentation der Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3 (Datenbankrecherche, Leitlinien, HTA-Berichte) in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien). Die Übermittlung der Rechercheergebnisse in Form einer oder mehrerer

¹ RIS: Research Information System Format; ein standardisiertes Dateiformat für die Literaturverwaltung und den Export bibliografischer Daten.

Literaturdatenbanken in elektronischer Form ist erforderlich. Die Literaturdatenbanken müssen sämtliche mit den Recherchen identifizierten Literaturzitate beinhalten, unabhängig davon, ob sie durch die späteren Selektionsschritte als relevant oder als irrelevant erachtet wurden.

- Zulassungsdokumente
 - Öffentlich zugängliche Bewertungsberichte der Zulassungsbehörden für das zu bewertende gemeinsame Anwendungsgebiet (PDF-Dokumente)
 - Positive Opinion
 - Fachinformation
- Weitere Unterlagen
 - Ggf. Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch
 - Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit

Für die Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers wird auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>) eine Dokumentvorlage bereitgestellt, die zu verwenden ist. Nach Fertigstellung der Checkliste ist von dieser eine PDF-Datei zu erstellen.

Es kann notwendig sein, dass einzelne Dokumente an verschiedenen Stellen auf der DVD abgelegt werden müssen. Optional kann auf die Mehrfachablage von Dokumenten verzichtet werden. Das jeweilige Dokument ist dann einmalig an einer korrekten Stelle abzulegen. An den übrigen Stellen sind PDF-Dokumente abzulegen, in denen formlos auf den Ablageort des eigentlichen Dokuments innerhalb der DVD-Struktur verwiesen wird.

Hinweis: Zusätzlich zum Dossier ist das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patentbeschlusses in Papierform einzureichen.

Benennung der Dateien

Volltexte	#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJ#.pdf
Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse	#Kennzeichnung_B-und-G#
Dossier	#JJJ-MM-TT#_Dossier_#Wirkstoff#.pdf Dabei ist „#JJJ-MM-TT#“ jeweils durch den Stand des Dossiers und „#Wirkstoff#“ durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen.
Checkliste	Checkliste-Vollstaendigkeit.pdf
Referenzlisten für Abschnitt 2 und 3	2_Referenzliste.ris 3_Referenzliste.ris
Dokumente der Zulassungsbehörden	#Benennung#_#Wirkstoff#.pdf Dabei ist „#Benennung#“ jeweils durch die entsprechende Benennung und „#Wirkstoff#“ durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen. Benennung z.B. European Public Assessment Report: EPAR, Fachinformation: FI
Informationsbeschaffung	Informationsbeschaffung_alle-Referenzen.ris
Studien	#Studiename#_#Dokumenttyp#.pdf „#Dokumenttyp#“ ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des Typs des jeweiligen Dokuments zu ersetzen (z. B. „Studienbericht“, „Studienprotokoll“, „Appendix1“)

1 Abschnitt 1 – allgemeine Informationen

Abschnitt 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer, zum Zulassungsinhaber, zu dem zu bewertenden Arzneimittel und zu der Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln.

Benennen Sie das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson und den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	
Position:	
Adresse:	
Telefon:	
Telefax:	
E-Mail:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	

Geben Sie den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen des zu bewertenden Arzneimittels, den zugehörigen ATC-Code, die Darreichungsform und die in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels an. Sofern im Abschnitt

„Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Zusätzlich ist das Datum der Zulassungserteilung anzugeben.

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	
Handelsname:	
ATC-Code:	
Darreichungsform:	
in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen):	
Datum der Zulassungserteilung:	

Geben Sie an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-5: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern des zu bewertenden Arzneimittels

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße

Tragen Sie in die nachfolgende Tabelle die in dem Aufforderungsschreiben zur Dossiereinreichung enthaltenen Angaben zur Festbetragsgruppe mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen und zu den gemeinsamen Anwendungsgebieten der Festbetragsgruppe sowie die gemeinsamen Anwendungsgebiete, auf die Sie sich im Hinblick auf den Nachweis der therapeutischen Verbesserung beziehen, ein.

Tabelle 1-6: Angaben zur Festbetragsgruppe

Festbetragsgruppe:	
Gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e) der Festbetragsgruppe laut Aufforderungsschreiben	
Gemeinsame(s) Anwendungsgebiet(e) der Festbetragsgruppe für die eine therapeutische Verbesserung nachgewiesen werden soll	

1.1 Patentschutz des Wirkstoffes

Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 und 3 SGB V sind Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen, deren Wirkungsweise neuartig ist oder die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten. Ausgenommen von der Gruppenbildung nach § 35 Absatz 1a SGB V sind patentgeschützte

Wirkstoffe, die eine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, bedeuten.

Als neuartig gilt ein Wirkstoff, solange derjenige Wirkstoff, der als Erster dieser Gruppe in Verkehr gebracht worden ist, unter Patentschutz steht. Die Neuartigkeit der Wirkungsweise ist nur relevant für Festbetragsgruppen nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 und 3 SGB V.

*Das zu bewertende Arzneimittel ist nur dann aufgrund einer therapeutischen Verbesserung von einer Gruppenbildung ausgenommen, wenn für den Wirkstoff des Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. **Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb zusätzlich zum Dossier das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents einzureichen.** Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.*

1.2 Unterlagen der Zulassungsbehörden

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis

1. der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie
2. unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V).

Neben den in „Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung“ vorzulegenden klinischen Studien sind die aktuellen Fachinformationen und die öffentlich zugänglichen Bewertungsberichte der Zulassungsbehörde für das zu bewertende Arzneimittel beizufügen.

2 Abschnitt 2 – Begründung der therapeutischen Verbesserung

Ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff zeigt im Vergleich zu anderen Arzneimitteln derselben Festbetragsgruppe eine therapeutische Verbesserung i. S. des § 35 Absatz 1 Satz 3 und Absatz 1a Satz 2 SGB V, wenn es einen therapierelevanten höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Entsprechende Bewertungen erfolgen für gemeinsame Anwendungsgebiete der Arzneimittel der Festbetragsgruppe. Eine therapeutische Verbesserung kann sich insbesondere daraus ergeben, dass das Arzneimittel einen therapierelevanten höheren Nutzen hat

1. aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder

2. aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe.

Als Nebenwirkung bezeichnet man eine Reaktion, die schädlich und unerwünscht ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden. Die Nebenwirkungen werden in der Regel der Organklassensystematik der WHO zugeordnet und nach Häufigkeitsklassen (entsprechend der SPC-Guideline) quantifiziert. Art und Ausmaß beschreiben den Schweregrad der Nebenwirkungen. Eine Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn sie tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit führt oder einer Behinderung oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

Für die Anerkennung von „geringeren Nebenwirkungen“ als therapeutische Verbesserung ist erforderlich, dass die Verringerung von Nebenwirkungen quantitativ (Verringerung der Häufigkeit) oder qualitativ (Verringerung des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen) ein therapeutisch relevantes Ausmaß aufweist.

2.1 Therapeutische Verbesserung aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit oder einer Verringerung von Nebenwirkungen

Beschreiben Sie, ob eine therapeutische Verbesserung

1. aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder

2. aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe besteht und das zu bewertende Arzneimittel deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln der Festbetragsgruppe vorzuziehen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der im Abschnitt 3 recherchierten und verwendeten Quellen.

Unveröffentlichte Studien können nur berücksichtigt werden, wenn die unveröffentlichten Studien in einem Format zur Verfügung gestellt werden, die dem PRISMA-Statement genügen. Studienberichte nach ICH E3 genügen i. d. R. diesen Anforderungen. Zudem haben Sie schriftlich zuzustimmen, dass der G-BA diese Studien der Öffentlichkeit durch Einstellung auf der Internetseite des G-BA zur Verfügung stellen kann.

<< Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers >>

2.2 Referenzliste für Abschnitt 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

3 Abschnitt 3 – Nachweise für eine therapeutische Verbesserung

Die Feststellung, ob eine therapeutische Verbesserung dem allgemeinen anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, erfolgt grundsätzlich auf der Basis

1. der arzneimittelgesetzlichen Zulassung nach § 25 AMG unter Berücksichtigung der Angaben der amtlichen Fachinformation sowie
2. unter vorrangiger Berücksichtigung klinischer Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (§ 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V).

Die therapeutische Verbesserung soll in randomisierten, verblindeten und kontrollierten direkten Vergleichsstudien, deren Methodik internationalen Standards entspricht, nachgewiesen sein und ein therapeutisch bedeutsames Ausmaß aufweisen. Sie sollen an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sie sollen gegenüber Standardmitteln der Vergleichsgruppe durchgeführt werden, um die mögliche Überlegenheit der therapeutischen Verbesserung mit ausreichender Sicherheit prüfen zu können.

Liegen direkte Vergleichsstudien nicht vor, ist zu prüfen, ob placebokontrollierte Studien verfügbar sind, die sich für einen indirekten Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eignen und den oben beschriebenen Qualitätsanforderungen entsprechen.

Die vorgelegten Studien sind hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität zu prüfen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist ihre Aussagekraft zur Relevanz der therapeutischen Verbesserung zu bewerten.

In diesem Abschnitt ist anzugeben, auf Basis welcher Nachweise sich eine therapeutische Verbesserung des zu bewertenden Arzneimittels

1. aufgrund einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber Standardmitteln in der jeweiligen Vergleichsgruppe nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse oder

2. aufgrund der Verringerung der Häufigkeit oder des Schweregrades therapierelevanter Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe ergibt und wie diese recherchiert wurden.

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in Tabelle 3-1. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Datenbankrecherche(n):

Für Einzelstudien und systematische Übersichten:

Mindestens eine Suche in der Datenbank Medline mit Darlegung der Suchstrategie, des Datenbankanbieters und des Datums der Recherche, der Treffer, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung der Treffer anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form für die im Volltext gesichteten Publikationen, siehe Tabelle 3-2, Darstellung einer Übersicht in Form eines Flussdiagramms (analog dem PRISMA-Statement: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>)

Für Leitlinien:

Mindestens eine Suche nach deutschen Versorgungsleitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>), bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Suchen mit Angaben des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form. (siehe Tabelle 3-2)

Für HTA-Berichte:

Mindestens eine Suche bei der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) bei DIMDI (<http://www.dimdi.de>) und Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>) und der Cochrane Datenbank für systematische Übersichten (<http://www.thecochranelibrary.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Datenbanken mit Angabe des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form. (siehe Tabelle 3-2)

Einzelne klinische Studien, die nach dem obigen Vorgehen gefunden und als relevant erachtet wurden, sind nach dem beigefügten Bogen (Anlage 3-a) zu extrahieren und systematische Übersichten sind nach dem Bogen Anlage 3-c) zu extrahieren. Alle Treffer sind gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu klassifizieren.

Die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt) sind anhand des Bewertungsbogens (Anlage 3-b) darzustellen.

Studienregister:

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form (siehe Tabelle 3-2).

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Geben Sie dabei auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich.

Alle Suchstrategien sind in Anlage 3-d zu dokumentieren.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in der/den Recherche(n)

Treffer	Bewertung
<i>Treffernummer, Autor, Titel, Quelle</i>	<i>Stichwortartige Angabe zum Ausschlussgrund, ansonsten Angabe „eingeschlossen“</i>

3.1 Referenzliste für Abschnitt 3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte etc.), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Anlage 3-a: Studienextraktionsbogen für Einzelstudien

Nr.	Feld	
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Indikation	
5.	Bezugsrahmen	
6.	Fragestellung / Zielsetzung	
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	
8.	Prüf-Intervention	
9.	Vergleichsintervention	
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	
11.	Design	
12.	Zahl der Zentren	
13.	Details, falls > 1	
14.	Randomisierung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
15.	Concealment	<i>analog Bewertungsbogen</i>
16.	Verblindung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
17.	Beobachtungsdauer	
18.	primäre Zielkriterien*	
19.	sekundäre Zielkriterien*	
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	

26.	Fazit der Autoren	
27.	Bewertung der methodischen Qualität	

**Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

Für quantitative Zielkriterien

Zielkriterium	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD			

Für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum	Kontrolle			

Anlage 3-b: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Verzerrungsaspekte auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anlage 3-c: Studienextraktionsbogen für systematische Übersichten

Nr.	Feld	Hinweise
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Bezugsrahmen	
5.	Fragestellung / Zielsetzung	
6.	Krankheit	
7.	Intervention	
8.	Einschlusskriterien	<i>The selection criteria (i.e. population, intervention, outcome, and study design): methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication</i>
9.	Ausschlusskriterien	
10.	Ergebnis der Recherche	<i>Characteristics of the RCTs included and excluded: qualitative and quantitative findings (i.e. point estimates and confidence intervals); and sub-group analyses</i>
11.	Einführung	<i>The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention and rationale for the review</i>
12.	Beschreibung der Suche	<i>The information sources in detail (e.g. databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, language of publication)</i>
13.	Methodische Beschreibung des Vorgehens	<i>Data abstraction: The process or processes used (e.g. completed independently, in duplicate)</i>
14.	Validität	<i>The criteria and process used (e.g. masked conditions, quality assessment, and their findings)</i>
15.	Charakterisierung der Studien	<i>The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, and how clinical heterogeneity was assessed</i>

16.	Quantitative Ergebnisse der Synthese	<i>The principal measures of effect (e.g. relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; a rationale for any apriori sensitivity and sub-group analyses; and any assessment of publication bias</i>
17.	Darstellung in einem Flussdiagramm	<i>Trial flow: Provide a meta-analysis profile summarising trial flow</i>
18.	Charakterisierung der gefunden Studien	<i>Present descriptive data for each trial (e.g. age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)</i>
19.	Nebenwirkungen	
20.	Schlussfolgerung	<i>The main results</i>
21.	Bewertung der methodischen Qualität	<i>Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in the light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process e.g. publication bias); and suggest a future re-search agenda</i>

Anlage 3-d: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4 Anhang

Als Anhang sind die Dokumente, die für die Aussagen in den Abschnitten 2 und 3 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers beizufügen. Siehe dazu auch die **Hinweise zur Erstellung und Einreichung des Dossiers Seite 6 bis 10)**

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V
(für mit Festbetragsarzneimitteln
pharmakologisch-therapeutisch
vergleichbare Arzneimittel)**

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

<<Wirkstoff>> (<<Handelsname>>)

Checkliste zur Prüfung der formalen
Vollständigkeit des Dossiers

(für mit Festbetragsarzneimitteln
pharmakologisch-therapeutisch
vergleichbare Arzneimittel)

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Abschnitt	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Abschnitt 1	Abschnitt „allgemeine Informationen“ (Tabelle 1-1 bis 1-6) ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Abschnitt 1.1	Beglaubigte Kopie der Patentschrift ist in Papierform eingereicht.	<input type="checkbox"/>	
Abschnitt 1.2	Unterlagen der Zulassungsbehörden sind abgelegt.	<input type="checkbox"/>	
Abschnitt 2.1	„Begründung der therapeutischen Verbesserung“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Abschnitt 2.2	„Referenzliste für Abschnitt 2“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt 2 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/>	
Abschnitt 3	<ul style="list-style-type: none"> - Tabelle Charakterisierung der eingeschlossenen Studien ist ausgefüllt. - Darstellung der Datenbankrecherche in Form eines Flussdiagrammes. - Für jede Literaturrecherche (Datenbankrecherche, Leitlinienrecherche, HTA-Berichte, Studienregister) ist eine Bewertung der Treffer in Tabelle 3-2 eingetragen. - Anlage 3-a (Extraktionsbogen für Einzelstudien) ist ausgefüllt. - Anlage 3-b (Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten) ist ausgefüllt. - Anlage 3-c (Extraktionsbogen für systematische Übersichtsarbeiten) ist ausgefüllt. - Anlage 3-d (Suchstrategie für jede Literaturrecherche) ist ausgefüllt. 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Abschnitt 3.1	„Referenzliste für Abschnitt 3“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt 3 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/>	
Anlagen	Die Anlagen zu Abschnitt 3 enthalten folgende Dokumente:		

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Abschnitt	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	<ul style="list-style-type: none"> - Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 2 genannten Literaturzitate - RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 2 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Anhang	Der Ordner Volltexte zu Abschnitt 2 enthält folgende Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> - Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 2 genannten Literaturzitate - RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 2 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Der Ordner Volltexte zu Abschnitt 3 enthält folgende Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> - Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 3 genannten Literaturzitate - RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 3 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Der Ordner Informationsbeschaffung enthält folgende Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> - RIS-Dateien die Dokumentation der Rechercheergebnisse enthaltend 	<input type="checkbox"/>	
	Der Ordner Informationsbeschaffung enthält die entsprechenden Zulassungs-Dokumente.	<input type="checkbox"/>	
	Der Ordner Studienberichte enthält für jede Studie, für die der Unternehmer Sponsor, einen separaten Unterordner, enthaltend den entsprechenden Studienbericht inklusive Appendizes und das Studienprotokoll der Studie.	<input type="checkbox"/>	
	Der Ordner „weitere Unterlagen“ enthält folgende Dokumente: <ul style="list-style-type: none"> - Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers (ausgefüllt) - Kennzeichnung Betriebs und Geschäftsgeheimnisse - Niederschrift zum Beratungsgespräch 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

III. Die Änderungen der Verfahrensordnung treten am Tage nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. April 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken