

Anlage I - Anforderungsformular

1) Pharmazeutischer Unternehmer	
a) Name des pharmazeutischen Unternehmers	<< >>
b) Anschrift	<< >>
2) Ansprechpartner beim pharmazeutisch	hen Unternehmer
a) Name	<< >>
b) Abteilung und Funktion	<< >>
c) Adresse	<< >>
d) E-Mail	<< >>
e) Telefon- und Faxnummer	<< >>

Informationen zur Art der Beratung

3)	3) Angaben zum Arzneimittel / Wirkstoff		
	a)	Neuer Wirkstoff	Ja/Nein
	b)	Neues Anwendungsgebiet	Ja/Nein
	c)	Bezeichnung des arzneilich wirksamen Bestandteils (INN)	<< >>
	d)	Bezeichnung des Fertigarzneimittels	<< >>
	e)	Darreichungsform	<< >>
	f)	Anwendungsart	<< >>
	g)	Indikation (zugelassene oder geplante Indikation bzw. geplantes neues Anwendungsgebiet)	<< >>
4)	Zu	lassungsstatus des Arzneimittels	
a)	Nic	ht zugelassen	<< >>
	1.	Zulassung beantragt (Zentral/dezentral/national/Verfahren der gegenseitigen Anerkennung)	
	2.	Antrag anhängig in/bei?	
	3.	"Positive Opinion" erteilt? Wann?	
	4.	Zulassungsantrag geplant für?	
	5.	Beratung nach § 35a Absatz 7 SGB V	
		5.1. Beteiligung der Bundesoberbehörde BfArM/PEI: JA/NEIN	



b)	Zugelassen
	 Inverkehrbringen vorgesehen für Datum
	Inverkehrbringen noch nicht geplant
c)	Ist der Wirkstoff in einem anderen Land bereits zugelassen? Wenn ja, wo und für welche Indikation(en)

5)	Anlagen	
1.	Unterlagen und Informationen gemäß § 7 VerfO	
2.	Wenn Beratungsgespräche bei Zulassungsbehörden stattgefunden haben, sind die Protokolle beizufügen.	
3.	Für Studien, auf die in den Fragen Bezug genommen wird, sind Registereinträge in der Anlage zu übermitteln.	

6) Fra	agen, die im Beratungsgespräch erörtert werden sollen	
Begrün	(Hinweis: Zu jeder Frage sollte der pharmazeutische Unternehmer seine Position und ggf. Begründung formulieren. Des Weiteren soll die Dokumentation entsprechend dem Fragenkatalog gegliedert werden.)	
1	<< >>	
2	<< >>	
3	<< >>	
4	<< >>	

(Bitte weitere Felder einfügen sofern benötigt.)

Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards

Stand: 18.04.2013

Inhaltsverzeichnis

			Seite
A	bbild	dungsverzeichnis	2
		rzungsverzeichnis	
		Aufbau des Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	
		Inhalte der Module 1 bis 4 – Übersicht	
	1.2	Inhalt von Modul 5 – Übersicht	5
	1.3	Orphan Drugs	5
2]	Erstellung der Dokumente für die Module 1 bis 4 des Dossiers	6
3		Inhalt von Modul 5 des Dossiers im Detail	
	3.1	Dokumente, die für Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden	8
		.1.1 Studienberichte	
	3.	.1.2 Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden	10
	3.2	Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu	
		Modul 1	10
	3.3	Kennzeichnung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen	10
4]	Hinweise zur elektronischen Einreichung des Dossiers	11
	4.1	Struktur der einzureichenden DVD	11
	4.2	Sonderfälle bei der Einreichung	21
	4.	.2.1 Nicht ausreichende Speicherkapazität bei Verwendung einer einzelnen DVD.	21
	4.	.2.2 Mehrfache Ablage von Dokumenten	21

Anlage 2

Stand: 18.04.2013

Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Abbildungsverzeichnis

S	eite
\sim	

Abbildung 1: Modularer Aufbau des Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V 4

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
ASCII	American Standard Code for Information Interchange	
CTD	Common Technical Document	
DVD	Digital Versatile Disc	
EPAR	European Public Assessment Report	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
ICH	International Conference on Harmonisation	
PDF	Portable Document Format	
RIS	Research Information System	
SGB	Sozialgesetzbuch	

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

1 Aufbau des Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Das Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist modular aufgebaut. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt den modularen Aufbau in der Übersicht.

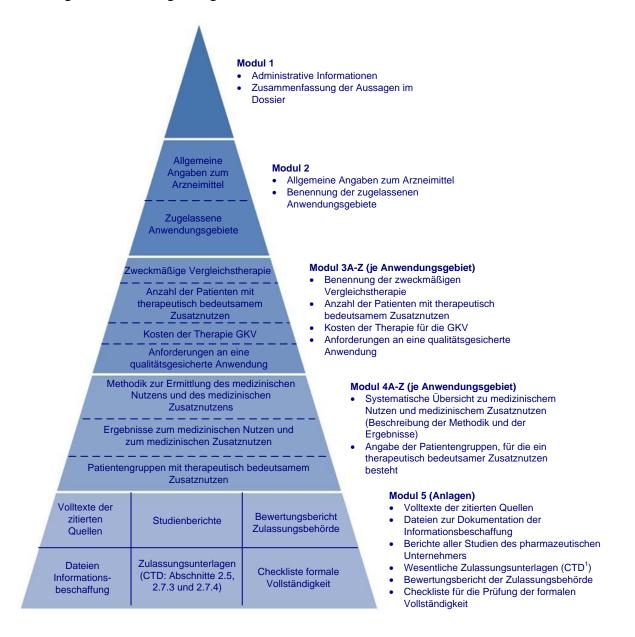


Abbildung 1: Modularer Aufbau des Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

1.1 Inhalte der Module 1 bis 4 – Übersicht

Die Module 1 bis 4 bestehen aus Dokumenten, die auf Basis bereitgestellter Dokumentvorlagen für diese Module zu erstellen sind (siehe Kapitel 2).

¹ Das Common Technical Document (CTD) ist das international harmonisierte Format für ein Zulassungsdossier. Die genannten Abschnitte enthalten die Informationen über die klinischen Studien, die für die Zulassung eingereicht wurden.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Modul 1 des Dossiers enthält administrative Angaben sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4.

Modul 2 enthält die Beschreibung des zu bewertenden Arzneimittels und Angaben über die zugelassenen Anwendungsgebiete.

Modul 3 enthält für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Angaben zur Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Modul 4 enthält für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet die Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie Angaben zu den Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Für die Module 1 und 2 ist jeweils ein Dokument auf Basis der jeweils bereitgestellten Dokumentvorlage zu erstellen. Für die Module 3 und 4 ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet jeweils ein Dokument auf Basis der jeweils bereitgestellten Dokumentvorlage zu erstellen. Die Anwendungsgebiete erhalten jeweils eine Kodierung mit den Buchstaben A bis Z. Diese Kodierung wird im Dokument für Modul 2 vorgenommen und ist durchgängig für das gesamte Dossier zu verwenden. Wird ein Dossier für ein einzelnes Anwendungsgebiet erstellt, ist auch dieses Anwendungsgebiet zu kodieren, und zwar mit dem Buchstaben A.

1.2 Inhalt von Modul 5 – Übersicht

Modul 5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul 1. Eine detaillierte Darstellung des Inhalts von Modul 5 findet sich in Kapitel 3 des vorliegenden Dokuments.

1.3 Orphan Drugs

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gelten für Orphan Drugs folgende Regelungen: Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Ausgehend von dieser gesetzlichen Vorgabe bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss bei Orphan Drugs, die den Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In diesem Fall sind daher abweichend folgende Dossierunterlagen vom pharmazeutischen Unternehmer einzureichen:

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Modul 1

Nicht auszufüllen sind die Abschnitte 1.4 (zweckmäßige Vergleichstherapie) und 1.5 (medizinischer Nutzen und Zusatznutzen).

Modul 2

Nicht auszufüllen ist der Abschnitt 2.2.3 (Zulassungsstatus international).

Modul 3

Nicht auszufüllen ist der Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Modul 4

Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen müssen. Entgegen den Erläuterungen in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 müssen für die Darstellung dieser Ergebnisse die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden, sie können jedoch (wie die übrigen Abschnitte von Modul 4 auch) zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse ausgefüllt werden.

Modul 5

Vorzulegen sind Studienberichte einschließlich Studienprotokollen zu Zulassungsstudien sowie alle im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind (vgl. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 VerfO), die Dokumente der Zulassungsbehörden (u. a. der EPAR) sowie die weiteren Unterlagen/Volltexte zu den Modulen 1 bis 4.

2 Erstellung der Dokumente für die Module 1 bis 4 des Dossiers

Für die Module 1 bis 4 werden 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, Abbildungen 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 der Dokumente (grau unterlegt, mit "<<...>" abgesetzt)

-

¹ Microsoft Word Version 2010

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

- Tabellen, in denen die abgefragten Informationen einzutragen sind (keine gesonderte Formatierung)
- Text ,,<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>" (dunkelgrau unterlegt)
- Bewertungsbögen für Studien in Modul 4, Anhang 4-E und Anhang 4-F (keine gesonderte Formatierung)

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 (z. B. Darstellung weiterer Unterlagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Modul 4). 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
- <<Kodierung A-Z>>: Angabe der Kodierung des jeweiligen Anwendungsgebiets (die Kodierungen werden in Modul 2 hinterlegt)
- <<Anwendungsgebiet>>: Kurzbezeichnung des jeweiligen Anwendungsgebiets
- <<TT.MM.JJJJ>>: Datum der Fertigstellung des Dossiers

In den Dokumenten verwendete Abkürzungen sind in das jeweilige Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Abbildungen oder Tabellen verwendet werden, sind diese im jeweiligen Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Nach Fertigstellung der Dokumente für die Module 1 bis 4 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) sowie Internet-Verlinkungen müssen klickbare Verlinkungen zu den entsprechenden Abbildungen, Abschnitten, Tabellen bzw. Websites darstellen. Verweise zwischen verschiedenen Dokumenten (d. h. auf andere Module) müssen nicht als klickbare Verlinkungen enthalten sein.

Bei der Erstellung der PDF-Dateien ist darauf zu achten, dass Seitenzahlen, Beschriftungen von Abbildungen und Tabellen, Querverweise auf Abbildungen und Tabellen sowie

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

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.

3 Inhalt von Modul 5 des Dossiers im Detail

Modul 5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul 1. Die Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden, können in deutscher oder englischer Sprache (ggf. als Übersetzung) beigelegt werden. Die Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit ist in deutscher Sprache zu erstellen.

3.1 Dokumente, die für Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden

Die nachfolgende Liste zeigt in der Übersicht, welche Dokumente für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden und deshalb in Modul 5 abzulegen sind.

- Volltexte der in den einzelnen Modulen zitierten und in den jeweiligen Referenzlisten aufgeführten Quellen (PDF-Dokumente)
- Referenzlisten der in den einzelnen Modulen zitierten Quellen in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien²)
- Dokumentation der Informationsbeschaffung zu Modul 4 in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien)
- Programmcode für Programme, die zur Durchführung indirekter Vergleiche verwendet wurden (ASCII³-Format)
- Studienberichte und Studienprotokolle (PDF-Dokumente; zur näheren Konkretisierung siehe Abschnitt 3.1.1)
- Übersichten über alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Abschnitte 2.5, 2.7.3⁴ und 2.7.4 des Zulassungsdossiers nach CTD, PDF-Dokumente)
- Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden (PDF-Dokumente; zur n\u00e4heren Konkretisierung siehe Abschnitt 3.1.2)

3.1.1 Studienberichte

Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Ergebnisbericht der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle und des Bewertungsberichtes der Zulassungsbehörde

² RIS: Research Information System Format; ein standardisiertes Dateiformat für die Literaturverwaltung und den Export bibliografischer Daten.

³ ASCII: American Standard Code for Information Interchange.

⁴ Dazu gehört auch die Tabelle 2.7.3.1 "Description of Clinical Efficacy and Safety Studies", auch wenn sie nicht in Abschnitt 2.7.3, sondern in einem Appendix abgelegt ist.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

vor, sowie alle Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind. Darüber hinaus werden alle Ergebnisse, Studienberichte und Studienprotokolle von Studien zum Arzneimittel übermittelt, für die der Unternehmer Sponsor war, sowie alle verfügbaren Angaben über laufende oder abgebrochene Studien mit dem Arzneimittel, für die der Unternehmer Sponsor ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, und entsprechende Angaben über Studien von Dritten, soweit diese verfügbar sind.

In der Dossiervorlage zu Modul 4 des Dossiers ist konkretisiert, welche Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufzulisten sind:

- Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Es sollen nur solche Studien benannt werden, die ganz oder teilweise innerhalb des in Modul 4 beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden.

Dem entsprechend müssen für alle abgeschlossenen und abgebrochenen Studien, die in Modul 4 als Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im jeweiligen Anwendungsgebiet aufgeführt sind, die Studienberichte und Studienprotokolle beigelegt werden, unabhängig davon, ob sie in die Bewertung eingeschlossen oder aus der Bewertung begründet ausgeschlossen wurden. Gleiches gilt für Studien von Dritten, soweit diese Unterlagen verfügbar sind.

Für die genannten Studien sind die vollständigen Studienberichte nach ICH E3 einschließlich der zugehörigen Appendizes beizulegen. Appendizes, die individuelle Patienteninformationen (patient data listings) bzw. andere individuelle personenbezogene Angaben (z. B. Angaben zu Prüfärzten) enthalten, müssen nicht beigelegt werden und können gegebenenfalls entfernt oder unkenntlich gemacht werden. Das Inhaltsverzeichnis zu den Appendizes, mit den Angaben zu allen zugehörigen Appendizes, darf weder entfernt noch anderweitig abgeändert werden. Ist das Studienprotokoll zu einer Studie nicht im zugehörigen Appendix enthalten, ist es gesondert beizulegen. Sind Berichte nach ICH E3 nicht verfügbar, sind Studienberichte beizulegen, die einen ähnlichen Detaillierungsgrad wie Studienberichte nach ICH E3 besitzen.

Einreichung von Studienberichten, die nicht in deutscher oder englischer Sprache vorliegen

Gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses müssen alle Dokumente, die in Modul 5 enthalten sind, in deutscher oder englischer Sprache vorgelegt werden. Studienberichte nach ICH E3 können einschließlich Appendizes mehrere tausend Seiten umfassen, so dass für diese speziellen Dokumente ein erheblicher Übersetzungsaufwand entstehen kann, wenn sie nicht in deutscher oder englischer Sprache erstellt wurden. Für Studienberichte, die nicht in deutscher oder englischer Sprache erstellt wurden, gelten daher folgende vereinfachte Regeln:

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

1. Der Studienbericht muss in der Ursprungssprache vollständig vorgelegt werden (analog den Anforderungen zu deutsch- oder englischsprachigen Studienberichten).

- 2. Folgende Abschnitte sind zusätzlich in deutscher oder englischer Sprache vorzulegen:
 - Kernbericht (entsprechend den Kapiteln 1 bis 15 nach ICH E3, d. h. inklusive aller Tabellen, Abbildungen und Diagramme, auf die im Text referenziert wird, die aber im Text nicht enthalten sind (entsprechend Kapitel 14 nach ICH E3))
 - Studienprotokoll inklusive aller Amendments
 - statistischer Analyseplan
 - alle Inhaltsverzeichnisse, einschließlich des Inhaltsverzeichnisses für die Appendizes (Kapitel 16 nach ICH E3)

3.1.2 Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden

Unter "Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden" sind veröffentlichte und unveröffentlichte Dokumente des abschließenden Bewertungsberichts aus dem für Deutschland gültigen Zulassungsverfahren zu verstehen, die dem pharmazeutischen Unternehmer vorliegen. Diese sind für das zu bewertende Arzneimittel für alle zu bewertenden Anwendungsgebiete vollständig beizulegen. Für zentrale Zulassungsverfahren sind folgende Bewertungsberichte einzureichen⁵:

- Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report
- Rapporteurs' Day 180 Joint Response Assessment Report
- CHMP Assessment Report oder European Public Assessment Report (EPAR)

3.2 Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul 1

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. Die PDF-Datei darf nicht geschützt werden; das Dokument darf kein Wasserzeichen enthalten, es muss elektronisch kommentierbar und die Inhalte müssen elektronisch entnehmbar sein.

3.3 Kennzeichnung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen

In Modul 5 hinterlegte Dokumente, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten und deshalb nicht veröffentlicht werden sollen, sind vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend zu kennzeichnen. Die Kennzeichnung erfolgt, indem der Name und der Ablageort dieser Dokumente in einem speziell hierfür

⁵ Dabei sind nur die für das betreffende Verfahren tatsächlich erstellten Bewertungsberichte zu berücksichtigen, auf Basis der im Abschlussbericht beschriebenen Schritte bei der Bewertung. Diese umfassen nicht immer einen Bewertungsbericht zu Tag 180.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

vorgesehenen PDF-Dokument anzugeben sind. Näheres hierzu ist im Abschnitt 4.1 beschrieben.

4 Hinweise zur elektronischen Einreichung des Dossiers

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.

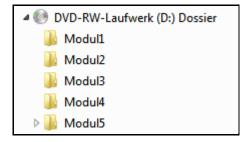
Die Struktur der einzureichenden DVD ist im Abschnitt 4.1 beschrieben. Der Verzeichnisbaum liegt auch auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (http://www.g-ba.de) als ladbare Datei vor. Bei der Erstellung der DVD ist darauf zu achten, dass der längste Dateipfad (einschließlich Dateiname) höchstens 160 Zeichen lang ist.

Für alle einzureichenden Dateien gilt, dass diese ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein müssen. PDF-Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers (insbesondere Module 1 bis 4, Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit und Studienberichte inkl. Anlagen) müssen darüber hinaus navigierbar (siehe auch Abschnitt 2), elektronisch kommentierbar und die Inhalte elektronisch entnehmbar sein. Zudem dürfen diese Dokumente kein Wasserzeichen enthalten.

Sonderfälle bei der Einreichung (z. B. nicht ausreichende Speicherkapazität bei Verwendung einer einzelnen DVD) sind in Abschnitt 4.2 beschrieben.

4.1 Struktur der einzureichenden DVD

Die erste Ebene der DVD enthält jeweils ein Verzeichnis für die Module 1 bis 5:



Modul 1 und Modul 2

Im Verzeichnis "Modul1" ist Modul 1, im Verzeichnis "Modul2" ist Modul 2 des Dossiers zu hinterlegen, und zwar jeweils im PDF-Format. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

```
#JJJJ-MM-TT#_Modul1_#Wirkstoff#.pdf
bzw.

#JJJJ-MM-TT#_Modul2_#Wirkstoff#.pdf
```

Dabei ist "#JJJJ-MM-TT#" jeweils durch den Stand des Dossiers zu ersetzen, der auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist. "#Wirkstoff#" ist durch den Namen des zu

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul 3

Im Verzeichnis "Modul3" ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet das zugehörige Modul 3 des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

```
#JJJJ-MM-TT#_Modul3#A-Z#_#Wirkstoff#.pdf
```

Dabei ist "#JJJJ-MM-TT#" jeweils durch den Stand des Dossiers zu ersetzen, der auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist. "#A-Z#" ist durch die Kodierung für das jeweilige Anwendungsgebiet zu ersetzen, wie auf dem Deckblatt des jeweiligen Moduls hinterlegt (Buchstabe A bis Z); die Kodierung der einzelnen Anwendungsgebiete wird in Modul 2 vorgenommen. "#Wirkstoff#" ist durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul 4

Im Verzeichnis "Modul4" ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet das zugehörige Modul 4 des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

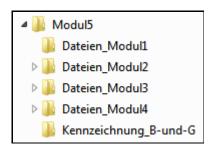
```
#JJJJ-MM-TT#_Modul4#A-Z#_#Wirkstoff#.pdf
```

Dabei ist "#JJJJ-MM-TT#" jeweils durch den Stand des Dossiers zu ersetzen, der auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist. "#A-Z#" ist durch die Kodierung für das jeweilige Anwendungsgebiet zu ersetzen, wie auf dem Deckblatt des jeweiligen Moduls hinterlegt (Buchstabe A bis Z); die Kodierung der einzelnen Anwendungsgebiete wird in Modul 2 vorgenommen. "#Wirkstoff#" ist durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul 5 (Anlagen)

Modul 5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden, eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul 1 sowie ein Dokument, in dem Dokumente aus Modul 5, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, gekennzeichnet werden können. Das Verzeichnis "Modul5" enthält fünf Unterverzeichnisse, vier für die Dateien zu den Modulen 1 bis 4 und eins für die Kennzeichnung der Dokumente mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen:

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards



Dateien für Modul 1

Im Verzeichnis "Dateien_Modul1" ist die ausgefüllte Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Datei ist wie folgt zu benennen:

M1_Checkliste-Vollstaendigkeit.pdf

Dateien für Modul 2

Das Verzeichnis "Dateien_Modul2" enthält ein Unterverzeichnis "Volltexte", in dem alle in Modul 2 zitierten und in der zugehörigen Referenzliste aufgeführten Quellen als Volltexte zu hinterlegen sind.



Die einzelnen Volltexte sind im PDF-Format zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf

Dabei ist "#Zitat-Nr#" durch die Nummer zu ersetzen, unter der der betreffende Volltext in der Referenzliste aufgeführt wird. Für "#Erstautor#" ist der Nachname des Erstautors der Publikation anzugeben. Ist für die Quelle kein Erstautor genannt, kann "Anonym" oder, falls zutreffend, die für die Quelle verantwortliche Institution genannt werden. "#JJJJ#" ist durch das Jahr der Publikation oder, falls zutreffend, der Erstellung der Quelle zu ersetzen. Falls weder Publikations- noch Erstellungsdatum bekannt sind, kann "0000" angegeben werden.

Zusätzlich ist in dem Unterverzeichnis "Volltexte" eine RIS-Datei der Referenzliste zu Modul 2 zu hinterlegen. Die Benennung dieser Datei ist wie folgt:

M2_Referenzliste.ris

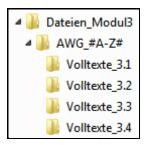
Dateien für Modul 3

Das Verzeichnis "Dateien_Modul3" enthält für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ein Unterverzeichnis "AWG_#A-Z#", wobei "#A-Z#" durch die Kodierung des

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Anwendungsgebiets zu ersetzen ist. Die Kodierung der einzelnen Anwendungsgebiete wird in Modul 2 vorgenommen.

Jedes dieser Unterverzeichnisse "AWG_#A-Z#" enthält wiederum 4 Unterverzeichnisse, in denen jeweils die in den Abschnitten 3.1 bis 3.4 von Modul 3 zitierten und in der jeweiligen Referenzliste aufgeführten Quellen als Volltexte zu hinterlegen sind⁶.



Die einzelnen Volltexte sind im PDF-Format zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

```
für Abschnitt 3.1: #Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf
```

für Abschnitt 3.2: #Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf

für Abschnitt 3.3: #Zitat-Nr# #Erstautor# #JJJJ#.pdf

für Abschnitt 3.4: #Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. "#Zitat-Nr#" ist durch die Nummer zu ersetzen, unter der der betreffende Volltext in der Referenzliste aufgeführt wird. Für "#Erstautor#" ist der Nachname des Erstautors der Publikation anzugeben. Ist für die Quelle kein Erstautor genannt, kann "Anonym" oder, falls zutreffend, die für die Quelle verantwortliche Institution genannt werden. "#JJJJ#" ist durch das Jahr der Publikation oder, falls zutreffend, der Erstellung der Quelle zu ersetzen. Falls weder Publikations- noch Erstellungsdatum bekannt sind, kann "0000" angegeben werden.

Zusätzlich ist in jedem Unterverzeichnis eine RIS-Datei der jeweiligen Referenzliste zu hinterlegen. Die Benennung ist wie folgt:

für Abschnitt 3.1: M3#A-Z# 3-1 Referenzliste.ris

für Abschnitt 3.2: M3#A-Z#_3-2_Referenzliste.ris

⁶ Sofern für die Abschnitte 3.2 oder 3.3 von Modul 3 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, können weitere Unterordner zur Dokumentation der Informationsbeschaffung ergänzt werden. Die Dokumentation sollte dann analog der Dokumentation der bibliografischen Literaturrecherche für Modul 4 erfolgen (s. u.).

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

für Abschnitt 3.3: M3#A-Z#_3-3_Referenzliste.ris

für Abschnitt 3.4: M3#A-Z# 3-4 Referenzliste.ris

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen.

Dateien für Modul 4

Das Verzeichnis "Dateien_Modul4" enthält für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ein Unterverzeichnis "AWG_#A-Z#", wobei "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen ist. Die Kodierung der einzelnen Anwendungsgebiete wird in Modul 2 vorgenommen.

Jedes dieser Unterverzeichnisse "AWG_#A-Z#" enthält wiederum 6 Unterverzeichnisse, in denen die verschiedenen Anlagen von Modul 4 zu hinterlegen sind:



CTD

Im Verzeichnis "CTD" sind die Abschnitte 2.5, 2.7.3⁷ und 2.7.4 des Zulassungsdossiers nach CTD als PDF-Dateien zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

M4#A-Z#_CTD-Abschnitt2-5.pdf
M4#A-Z#_CTD-Abschnitt2-7-3.pdf
M4#A-Z#_CTD-Abschnitt2-7-4.pdf

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen.

Dokumente der Zulassungsbehörden

Im Verzeichnis "Dok-Zulassung" sind veröffentlichte und unveröffentlichte Dokumente des abschließenden Bewertungsberichts aus dem für Deutschland gültigen Zulassungsverfahren, die dem pharmazeutischen Unternehmer

⁷ Falls Tabelle 2.7.3.1 nicht Bestandteil des Abschnitts 2.7.3 ist, ist diese Tabelle separat abzulegen (Benennung: *M4#A-Z# CTD-Tabelle2-7-3-1.pdf*); siehe auch Abschnitt 3.1.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

vorliegen, vollständig im PDF-Format zu hinterlegen (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Die Benennung ist dabei wie folgt:

M4#A-Z#_DokZB_#Benennung#.pdf

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. "#Benennung#" ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des jeweiligen Dokuments zu ersetzen (z. B. "EPAR" für den European Public Assessment Report oder "Tag-150-Bericht" für den Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report).

Informationsbeschaffung

Im Verzeichnis "Infobeschaffung" sind Dateien zur Dokumentation der Informationsbeschaffung für Modul 4 zu hinterlegen. Dies betrifft sowohl die bibliografische Literaturrecherche als auch die Recherche in Studienregistern. Die Ablage erfolgt für einzelne Recherchen und Datenbanken getrennt, analog der Strukturierung in den Anhängen 4-A, 4-B, 4-C und 4-D von Modul 4.



Anhang 4-A

Im Verzeichnis "Anhang-4-A" sind RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.; siehe auch Anhang 4-A von Modul 4). Hierzu enthält das Verzeichnis "Anhang-4-A" 4 Unterverzeichnisse ("Anhang-4-A1", "Anhang-4-A2", "Anhang-4-A3" und "Anhang-4-A4"). Für jede durchsuchte Datenbank ist eine separate RIS-Datei abzulegen, die alle Treffer der Suche in dieser Datenbank zum jeweiligen Thema enthält. Diese ist wie folgt zu benennen:

M4#A-Z#_#Datenbankname#_Anhang_4-A#Thema#.ris

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. "#Datenbankname#" ist durch den Namen der durchsuchten Datenbank zu ersetzen (z. B. EMBASE). "#Thema#" ist die Nummer des Themas analog der Struktur in Anhang 4-A von Modul 4 (z. B. "1" für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, "2" für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.).

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Anhang 4-B

Im Verzeichnis "Anhang-4-B" sind RIS-Dateien zur Suche in Studienregistern abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.; siehe auch Anhang 4-B von Modul 4). Hierzu enthält das Verzeichnis "Anhang-4-B" 4 Unterverzeichnisse ("Anhang-4-B1", "Anhang-4-B2", "Anhang-4-B3" und "Anhang-4-B4"). Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate RIS-Datei abzulegen, die alle Treffer der Suche in diesem Register zum jeweiligen Thema enthält. Diese ist wie folgt zu benennen:

M4#A-Z#_#Registername#_Anhang_4-B#Thema#.ris

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. "#Registername#" ist durch den Namen des durchsuchten Studienregisters zu ersetzen (z. B. clinicaltrials.gov). "#Thema#" ist die Nummer des Themas analog der Struktur in Anhang 4-B von Modul 4 (z. B. "1" für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, "2" für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.).

Anhang 4-C

Im Verzeichnis "Anhang-4-C" sind alle im Anhang 4-C von Modul 4 zitierten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.; siehe auch Anhang 4-C von Modul 4). Hierzu enthält das Verzeichnis "Anhang-4-C" 4 Unterverzeichnisse ("Anhang-4-C1", "Anhang-4-C2", "Anhang-4-C3" und "Anhang-4-C4"). Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf

"#Zitat-Nr#" ist durch die Nummer zu ersetzen, unter der der betreffende Volltext in der jeweiligen Referenzliste aufgeführt wird. Für "#Erstautor#" ist der Nachname des Erstautors der Publikation anzugeben. Ist für die Quelle kein Erstautor genannt, kann "Anonym" oder, falls zutreffend, die für die Quelle verantwortliche Institution genannt werden. "#JJJJ#" ist durch das Jahr der Publikation oder, falls zutreffend, der Erstellung der Quelle zu ersetzen. Falls weder Publikations- noch Erstellungsdatum bekannt sind, kann "0000" angegeben werden.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Anhang 4-D

Im Verzeichnis "Anhang-4-D" sind alle im Anhang 4-D von Modul 4 zitierten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen (bei Registereinträgen z. B. Screenshots, bei Ergebnisberichten die Ergebnisberichte selbst). Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.; siehe auch Anhang 4-D von Modul 4). Hierzu enthält das Verzeichnis "Anhang-4-D" 4 Unterverzeichnisse ("Anhang-4-D1", "Anhang-4-D2", "Anhang-4-D3" und "Anhang-4-D4"). Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#Zitat-Nr#_#Studie#_#JJJJ-MM#.pdf

"#Zitat-Nr#" ist durch die Nummer zu ersetzen, unter der der betreffende Volltext in der jeweiligen Referenzliste aufgeführt wird. Für "#Studie#" ist eine Studienbezeichnung einzugeben, die sich aus dem jeweiligen Eintrag in das Studienregister ergibt. Dies kann ein Studienkürzel sein (z. B. ALLHAT) oder die Nummer des Registereintrags (z. B. NCT00000542). "#JJJJ-MM#" ist durch den Stand des Registereintrags (Monat und Jahr) zu ersetzen. Falls der Stand unbekannt ist, kann "00-0000" angegeben werden.

Programmcode

Im Verzeichnis "Programmcode" sind Programmcodes (im ASCII-Format) zu hinterlegen, die für die Durchführung indirekter Vergleiche in Modul 4 verwendet wurden. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

M4#A-Z#_Programmcode_#Benennung#.#xxx#

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. #Benennung# ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des jeweiligen Programmcodes zu ersetzen. #xxx# ist durch die jeweilige Dateiendung zu ersetzen.

Zusätzlich ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos unter Verweis auf die jeweiligen Abschnitte in Modul 4 dokumentiert wird, welcher indirekte Vergleich in den Dateien jeweils abgebildet ist (bzw. ggf. die Angabe, dass keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden). In diesem Dokument ist auch für jede Datei anzugeben, welche Software in welcher Version zur Ausführung des Programms verwendet wurde (ggf. inkl. Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.). Die Benennung des PDF-Dokuments ist wie folgt:

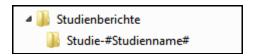
M4#A-Z#_Dokumentation-indirekte-Vergleiche.pdf

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen.

Studienberichte

Im Verzeichnis "Studienberichte" sind die Studienberichte einschließlich der zugehörigen Studienprotokolle der Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu hinterlegen (siehe auch Abschnitt 3.1.1). Hierzu ist für jede Studie ein separates Unterverzeichnis anzulegen:



Dabei ist "#Studienname#" durch eine eindeutige Bezeichnung der jeweiligen Studie zu ersetzen. Sofern es sich um eine eingeschlossene und daher in Abschnitt 4.6 von Modul 4 aufgeführte Studie handelt, soll die Bezeichnung der im Dossier verwendeten Bezeichnung für diese Studie entsprechen.

Im Unterverzeichnis "Studie-#Studienname#" ist der Studienbericht im PDF-Format einschließlich der Appendizes zu hinterlegen. Sofern das Studienprotokoll oder der statistische Analyseplan nicht Bestandteil des Studienberichts einschließlich seiner Appendizes sind, sind diese separat beizulegen.

Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

M4#A-Z#_#Studienname#_#Dokumenttyp#.pdf

Dabei ist "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. "#Studienname#" ist durch die Bezeichnung der Studie zu ersetzen, die auch für die Benennung des Verzeichnisses gewählt wurde. "#Dokumenttyp#" ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des Typs des jeweiligen Dokuments zu ersetzen (z. B. "Studienbericht", "Studienprotokoll", "Appendix16.1.1", "AppendixA").

Volltexte

Im Verzeichnis "Volltexte" sind alle in Modul 4 zitierten und in der Referenzliste (Abschnitt 4.7 von Modul 4) aufgeführten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen (Ausnahme Studienberichte, s. u.). Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf

Dabei ist "#Zitat-Nr#" durch die Nummer zu ersetzen, unter der der betreffende Volltext in der Referenzliste aufgeführt wird. Für "#Erstautor#" ist der Nachname des Erstautors der Publikation anzugeben. Ist für die Quelle kein Erstautor genannt, kann "Anonym" oder, falls zutreffend, die für die Quelle

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

verantwortliche Institution genannt werden. "#JJJJ#" ist durch das Jahr der Publikation oder, falls zutreffend, der Erstellung der Quelle zu ersetzen. Falls weder Publikations- noch Erstellungsdatum bekannt sind, kann "0000" angegeben werden.

Für in der Referenzliste zitierte Dokumente, die bereits im Verzeichnis "Studienberichte" abgelegt wurden, ist keine erneute Ablage im Verzeichnis "Volltexte" erforderlich. Hierfür ist die Ablage einer nach obigem Schema (#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf) benannten PDF-Datei ausreichend, in der formlos der Ablageort des zitierten Dokuments auf der DVD genannt wird (siehe auch Abschnitt 4.2.2).

Zusätzlich sind im Verzeichnis "Volltexte" eine RIS-Datei der Referenzliste in Abschnitt 4.7 von Modul 4 sowie eine RIS-Datei für die in Abschnitt 4.6 von Modul 4 zitierten Dokumente zu hinterlegen. Die Benennung dieser Dateien ist wie folgt:

M4#A-Z#_Referenzliste_Abschnitt4-7.ris

M4#A-Z# Zitate Abschnitt4-6.ris

Dabei ist jeweils "#A-Z#" durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen.

Kennzeichnung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen

Im Verzeichnis "Kennzeichnung_B-und-G" ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem alle Dokumente aus Modul 5 aufgeführt werden, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten und deshalb nicht veröffentlicht werden sollen. Die Benennung dieses PDF-Dokuments ist wie folgt:

 $M5_Kennzeichnung_B$ -und-G.pdf

Die Kennzeichnung der Dokumente aus Modul 5 mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen erfolgt in diesem PDF-Dokument formlos durch Angabe ihres Namens und ihres Ablageortes (Pfades) auf der DVD. Das PDF-Dokument ist auch dann zu erstellen, wenn keins der Dokumente aus Modul 5 aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthält. In dem PDF-Dokument soll dann die Feststellung "Modul 5 enthält keine Dokumente mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen" getroffen werden.

Format und Gliederung, einzureichende Unterlagen, technische Standards

4.2 Sonderfälle bei der Einreichung

4.2.1 Nicht ausreichende Speicherkapazität bei Verwendung einer einzelnen DVD

Reicht die Speicherkapazität einer einzelnen DVD nicht für das Dossier aus, können die Dokumente auf zwei, bei Bedarf auch auf mehr als zwei DVDs verteilt werden. Jede DVD soll dabei nur diejenigen Verzeichnisbäume enthalten, in denen Dokumente hinterlegt sind. Die DVDs sind fortlaufend zu nummerieren. Auf der ersten DVD ist im Ursprungsverzeichnis ("root") ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos die Aufteilung der Dokumente auf die verschiedenen DVDs beschrieben wird.

4.2.2 Mehrfache Ablage von Dokumenten

Nach dem in Abschnitt 4.1 dargestellten Schema kann es notwendig sein, dass einzelne Dokumente an verschiedenen Stellen auf der DVD abgelegt werden müssen. Dies kann z. B. dann vorkommen, wenn einzelne Studien und damit deren Studienberichte für mehrere Anwendungsgebiete relevant sind. Nach der in Abschnitt 4.1 beschriebenen Struktur sind diese Dokumente je Anwendungsgebiet abzulegen.

Optional kann auf die Mehrfachablage von Dokumenten verzichtet werden. Das jeweilige Dokument ist dann einmalig an einer korrekten Stelle gemäß Abschnitt 4.1 abzulegen. An den übrigen Stellen sind PDF-Dokumente mit korrekter Benennung gemäß Abschnitt 4.1 abzulegen, in denen formlos auf den Ablageort des eigentlichen Dokuments innerhalb der DVD-Struktur verwiesen wird. Zusätzlich ist auf der DVD (bzw. bei Einreichung mehrerer DVDs auf der ersten DVD) im Ursprungsverzeichnis ("root") ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos beschrieben wird, welche der mehrfach abzulegenden Dokumente nur einmalig abgelegt wurden und von welchen Stellen aus auf diesen Ablageort verwiesen wird.

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

<< Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabel	lenverzeichnis	2
Abbil	dungsverzeichnis	3
	rzungsverzeichnis	
	Modul 1 – allgemeine Informationen	
1.1	Administrative Informationen	6
1.2	Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3	Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4	Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5	Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6	Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch	
	bedeutsamer Zusatznutzen besteht	13
1.7	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	15
1.8	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertende Arzneimittels	
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe jo Anwendungsgebiet)	
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	15
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)	16
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	16
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1 **Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier veran	twortliches pharmazeutisches Unternehmen
Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktpe pharmazeutischen Unternehmens	erson des für das Dossier verantwortlichen
Name:	
Position:	
Adresse:	
Telefon:	
Fax:	
E-Mail:	
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des	s zu bewertenden Arzneimittels
Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	
Handelsname:	
ATC-Code:	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt "Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Angabe "A" bis "Z".		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt "Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter "Anwendungsgebiet" "kein weiteres Anwendungsgebiet" ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	Vergleichstherapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	beansprucht ^b	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
b: Angabe "ja" oder "nein".			

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle *Anwendungsgebiete*], *Abschnitt 3.2.1*)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der
Kodierunga	Kurzbezeichnung	Zielpopulation
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		GKV
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten	Jahrestherapiekosten	
Kodierunga	Kurzbezeichnung	pro Patient in Euro	GKV insgesamt in Euro	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)



Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der	Jahrestherapie-	Jahrestherapie- kosten GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	0 11	kosten pro Patient in Euro	insgesamt in Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population /	Jahresthera- piekosten	Jahresthera piekosten
Kodie- rung ^a	Kurzbezeichnung	(zweckmäßige Vergleichstherapie)	Patientengruppe	pro Patient in Euro	GKV insgesamt in Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

<< Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul 1 Anhang

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Anhang 1-A: Anhang zu Modul 1: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers – allgemeine Informationen, Ausfüllhinweise	2
Anhang 1-A.1: Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vorlage der Module 1 bis 4 des Dossiers	3
Anhang 1-A.2: Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vollständigkeit der Inhalte und Anhänge	4

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Anhang 1-A: Anhang zu Modul 1: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers – allgemeine Informationen, Ausfüllhinweise

Modul 1 Anhang: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers enthält folgende Checklisten:

- Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vorlage der Module 1 bis 4 des Dossiers: Diese dient der Überprüfung der vollständigen Vorlage aller notwendigen Dokumente (Anhang 1-A.1).
- Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vollständigkeit der Inhalte und Anhänge: Diese dient der Überprüfung der Vollständigkeit aller Inhalte und Anhänge (Anhang 1-A.2).

Jede in den jeweiligen Checklisten enthaltene Zeile zu Modul 3, 4 sowie ggf. zu Modul 5 (sofern der Hinweis "A-Z Kodierung eintragen" in der zweiten Spalte enthalten ist) ist für jedes kodierte Anwendungsgebiet (A-Z) separat auszufüllen. Hierzu ist die jeweilige Zeile zu kopieren und "A-Z Kodierung eintragen" mit der entsprechenden Kodierung zu überschreiben.

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Anhang 1-A.1: Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vorlage der Module 1 bis 4 des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Vollständige \	Vorlage der Module 1 bis 4 des Dossiers		
Modul 1	Modul 1 liegt vor		
Modul 2	Modul 2 liegt vor		
Modul 3 A-Z Kodierung eintragen	Modul 3 A-Z Kodierung eintragen liegt vor		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Modul 4 A-Z Kodierung eintragen liegt vor		

Anhang 1-A.2: Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Nutzenbewertung, Vollständigkeit der Inhalte und Anhänge

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Administrativ	ve Angaben		
Modul 1	Abschnitt 1.1 "Administrative Informationen" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 5	Die Anlage zu Modul 1 enthält folgendes Dokument:		
(Anlagen)	- Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers (ausgefüllt)		
Angaben zum	Arzneimittel und zugelassene Anwendungsgebiete		
Modul 1	Abschnitt 1.2 "Allgemeine Angaben zum Arzneimittel" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 1	Abschnitt 1.3 "Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 2	Abschnitt 2.1 "Allgemeine Angaben zum Arzneimittel" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 2	Abschnitt 2.2 "Zugelassene Anwendungsgebiete" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 2	Abschnitt 2.3 "Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2" ist ausgefüllt;		
	im Abschnitt 2.4 "Referenzliste für Modul 2" ist eine Referenzliste der in Modul 2 zitierten Literatur enthalten		

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul 5	Die Anlagen zu Modul 2 enthalten folgende Dokumente:		
(Anlagen)	- Volltexte für alle in der Referenzliste für Modul 2 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Modul 2		
Zweckmäßige	Vergleichstherapie		
Modul 1	Abschnitt 1.4 "Zweckmäßige Vergleichstherapie" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 3.1 "Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie": Unterabschnitte 3.1.1 und 3.1.2 sind vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung	Abschnitt 3.1.3 "Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1" ist ausgefüllt;		
eintragen	im Abschnitt 3.1.4 "Referenzliste für Abschnitt 3.1" ist eine Referenzliste der in Abschnitt 3.1 zitierten Literatur enthalten		
Modul 5 (Anlagen)	Die Anlagen zu Modul 3 A-Z Kodierung eintragen enthalten folgende Dokumente:		
	- Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 3.1 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 3.1		
Medizinischer	Nutzen und Zusatznutzen		
Modul 1	Abschnitt 1.5 "Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen" ist vollständig ausgefüllt		

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.1 "Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.2 "Methodik" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.3.1 "Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.4.1 "Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.4.2 "Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.4.3 "Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht" ist ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 4.5 "Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	In Abschnitt 4.6 "Liste der eingeschlossenen Studien" sind die Quellen der eingeschlossenen Studien gelistet		

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA	
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Im Abschnitt 4.7 "Referenzliste" ist eine Referenzliste der in Modul 4 zitierten Literatur enthalten			
Modul 4 A-Z Kodierung	Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studbewertenden Arzneimittel):	dienregistern (Suche na	ch RCT mit dem zu	
eintragen	- Im Anhang 4-A1 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten			
	- Im Anhang 4-B1 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten			
	- Anhang 4-C1 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)			
	- Anhang 4-D1 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)			
Modul 4 A-Z Kodierung	Falls eine Bewertung mittels indirekter Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1 von Modul 4) durchgeführt wurde, Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern:			
eintragen	- Im Anhang 4-A2 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten			
	- Im Anhang 4-B2 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten			
	- Anhang 4-C2 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)			
	- Anhang 4-D2 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit			

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA			
	Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)					
Modul 4 A-Z Kodierung	Falls eine Bewertung auf Basis nicht randomisierter vergleichender Stuwurde, Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche	,	von Modul 4) durchgeführt			
eintragen	 Im Anhang 4-A3 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten 					
	- Im Anhang 4-B3 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten					
	 Anhang 4-C3 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 					
	- Anhang 4-D3 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)					
Modul 4 A-Z Kodierung	Falls eine Bewertung auf Basis weiterer Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3 von Modul 4) durchgeführt wurde, Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern:					
eintragen	- Im Anhang 4-A4 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten					
	- Im Anhang 4-B4 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten					
	 Anhang 4-C4 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 					
	- Anhang 4-D4 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)					

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Anhang 4-E enthält eine Tabelle zur Methodik jeder eingeschlossenen, randomisierten kontrollierten Studie		
Modul 4 A-Z Kodierung eintragen	Anhang 4-F enthält einen Bewertungsbogen zur Bewertung von Verzerrungsaspekten für jede eingeschlossene, randomisierte kontrollierte und nicht randomisierte vergleichende Studie		
Modul 5 (Anlagen)	Anlagen zu Modul 4 A-Z Kodierung eintragen enthalten jeweils folgende Dokumente: Unterverzeichnis Dokumente der Zulassungsbehörden:		
	- veröffentlichte und unveröffentlichte Dokumente des abschließenden Bewertungsberichts aus dem für Deutschland gültigen Zulassungsverfahren (näheres siehe Abschnitt 3.1.2 des Dokuments zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers)		
	Unterverzeichnis Informationsbeschaffung:		
	- Im Unterverzeichnis Anhang-4-A sind folgende Dokumente abzulegen:		
	 Für jedes Thema je durchsuchter Datenbank eine RIS- Datei aller durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Literaturstellen (alle Treffer) 		
	- Im Unterverzeichnis Anhang-4-B sind folgende Dokumente abzulegen:		
	 Für jedes Thema je durchsuchtem Studienregister eine RIS-Datei aller durch die Registerrecherche identifizierten Studien (alle Treffer) 		
	- Im Unterverzeichnis Anhang-4-C sind folgende Dokumente		

Thema	Anforderung	Anforderung erfüllt	Prüfvermerk G-BA
Modul		(ankreuzen, falls ja)	
	anzulegen:		
	 Volltexte f ür alle in den Referenzlisten in Anhang 4-C genannten Literaturzitate 		
	- Im Unterverzeichnis Anhang-4-D sind folgende Dokumente anzulegen:		
	 Volltexte f ür alle in den Referenzlisten in Anhang 4-D genannten Studien 		
	Unterverzeichnis Programmcode:		
	- Falls im Abschnitt 4.3.2.1 "Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien" indirekte Vergleiche dargestellt wurden:		
	 Programmcodes, die für die Durchführung indirekter Vergleiche verwendet wurden 		
	 PDF-Dokument zur Dokumentation der durchgeführten indirekten Vergleiche 		
	Unterverzeichnis Studienberichte:		
	- Ergebnisberichte einschließlich der Studienprotokolle aller abgeschlossenen und abgebrochenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers		
	Unterverzeichnis Volltexte:		
	- Volltexte für alle in der Referenzliste (Abschnitt 4.7) für Modul 4 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Modul 4 (Abschnitt 4.7)		

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	- RIS-Datei der in Abschnitt 4.6 von Modul 4 zitierten Dokumente		
	Unterverzeichnis Weitere Zulassungsunterlagen:		
	- CTD-Modul 2, Abschnitt 2.5 (Clinical Overview)		
	- CTD-Modul 2, Abschnitt 2.7.3 (Clinical Summary Efficacy); falls Tabelle 2.7.3.1 nicht Bestandteil des Abschnitts 2.7.3 des CTD ist, ist diese Tabelle separat abzulegen		
	- CTD-Modul 2, Abschnitt 2.7.4 (Clinical Summary Safety)		
Anzahl der Pa	tienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsam	er Zusatznutzen bestel	nt
Modul 1	Abschnitt 1.6 "Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 3.2 "Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen": Unterabschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 sind vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung			
eintragen	im Abschnitt 3.2.7 "Referenzliste für Abschnitt 3.2" ist eine Referenzliste der in Abschnitt 3.2 zitierten Literatur enthalten		
Modul 5 (Anlagen)	Die Anlagen zu Modul 3 A-Z Kodierung eintragen enthalten folgende Dokumente:		
	- Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 3.2 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 3.2		

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Kosten der Th	nerapie für die GKV		
Modul 1	Abschnitt 1.7 "Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 3.3 "Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung": Unterabschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 sind vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung	Abschnitt 3.3.7 "Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3" ist ausgefüllt;		
eintragen	im Abschnitt 3.3.8 "Referenzliste für Abschnitt 3.3" ist eine Referenzliste der in Abschnitt 3.3 zitierten Literatur enthalten		
Modul 5 (Anlagen)			
	- Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 3.3 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 3.3		
Anforderunge	n an eine qualitätsgesicherte Anwendung		
Modul 1	Abschnitt 1.8 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" ist vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt 3.4 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung": Unterabschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 sind vollständig ausgefüllt		
Modul 3 A-Z Kodierung	Abschnitt 3.4.6 "Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4" ist ausgefüllt;		

Thema	Anforderung	Anforderung erfüllt	Prüfvermerk G-BA
Modul		(ankreuzen, falls ja)	
eintragen	im Abschnitt 3.4.7 "Referenzliste für Abschnitt 3.4" ist eine Referenzliste der in Abschnitt 3.4 zitierten Literatur enthalten		
Modul 5	Die Anlagen zu Modul 3 A-Z Kodierung eintragen enthalten folgende		
(Anlagen)	Dokumente:		
	- Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt 3.4 genannten Literaturzitate		
	- RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt 3.4		
Kennzeichnur	ng von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen		
Modul 5	Modul 5 enthält ein PDF-Dokument, in dem die Dokumente aus		
(Anlagen)	Modul 5, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs-		
(1 mingen)	und Geschäftsgeheimnisse enthalten, benannt sind		

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

<< Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	6
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	6
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	
2.4 Referenzliste für Modul 2	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabellenverzeichnis

S	eite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

\mathbf{A}	hì	h	il	Ы	11	n	σ	w	er	•7	ei	c	h	n	i	c
7 1		U		u	u	11	S	, ,	CI.	L	v.					9

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	
Handelsname:	
ATC-Code:	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Differenzieren Arzneimittel unterscheidet. Siezwischen dabei verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

2.2 **Zugelassene Anwendungsgebiete**

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt "Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von "A" bis "Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Fortlaufende Angabe "A" bis "Z".	•	•	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt "Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter "Anwendungsgebiet" "kein weiteres Anwendungsgebiet" ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie "nicht zutreffend" an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

<< Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul 3 <<Kodierung A-Z>>

<<Anwendungsgebiet>>

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	erzeichnis	
	gsverzeichnis	
	ngsverzeichnis	
	lul 3 – allgemeine Informationen	
	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
	Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	
	Referenzliste für Abschnitt 3.1	
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	8
	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	
	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	8
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	9
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	10
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	11
3.3 Ko	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	12
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	13
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßige	en
	Vergleichstherapie	14
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	15
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	17
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	18
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	18
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	19
3.4 Aı	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	19
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	20
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsat:	
	des Arzneimittels	
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabellenverzeichnis

Se	eite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	9
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	. 10
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	.12
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 13
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	.14
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	. 15
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	16
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	16
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	. 17
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	18

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
SGB	Sozialgesetzbuch

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
- 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
- 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
- 5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren "Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen Geben Sie dabei jeweils ist. einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder

Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern

erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht- medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) *und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n)* Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich Krankenkassen tatsächlich entstehenden die Kosten an. Daz,u ist Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels zweckmäßigen Vergleichstherapie Fachund der entsprechend der oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die

Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und

Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Ouellen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ("proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

<< Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul 4 <<Kodierung A-Z>>

<<Anwendungsgebiet>>

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	
4.2 Methodik	
4.2.1 Fragestellung	9
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	9
4.2.3 Informationsbeschaffung	10
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	10
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	11
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	13
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen	
Studien	
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
4.2.5.3 Meta-Analysen	
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	19
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	10
Arzneimittel	
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
Arzneimittel	
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
	22
r	23
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	
mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
4.3.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – RCT</endpunkt>	
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierte	
Studien	
4.3.2 Weitere Unterlagen.	
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	
Vergleiche	
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	32
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	32
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	35
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	35
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	
vergleichende Studien	
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – nicht randomisierte vergleichende Studien</endpunkt>	36
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende	
Studien	
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.3.1 <endpunkt xxx=""> – weitere Untersuchungen</endpunkt>	
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	. 40
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
und Ausmaß	40
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	
Zusatznutzen besteht	
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	42
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und	40
weiterer Untersuchungen.	. 42
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	40
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit	, . 4 /
Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	18
Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in	. 40
Studienregistern)	40
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	
rimums - r. Denerumgsvogen zur Emischatzung von verzerrungsasperten	

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-10: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	29
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	ı 29
Tabelle 4-12: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel</endpunkt>	29
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	32
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	33
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	33
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	34
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <endpunkt xxx=""> aus RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	34
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	36
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	37
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	37
Tabelle 4-21: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	39

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen	
besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	41
Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <studienbezeichnung></studienbezeichnung>	51
Tabelle 4-24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für	
Studie <studienbezeichnung></studienbezeichnung>	54

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
Abbildung 2: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Datenquellen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur

Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt "Studien des pharmazeutischen Unternehmers". Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern 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. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als "niedrig" oder "hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als "niedrig" oder "hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als "hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als "hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten "Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-2 bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien wurden. dieverwendet Benennen Sie für dieBewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group

randomised trials. BMJ 2010; 340: c332. ² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien "hoch" und "niedrig" soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als "Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"⁸, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen"⁹ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen"¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.
- Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.
- Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.
- Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.
- Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).
- Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

_

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden **Arzneimittel**

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe "Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<studie 1=""></studie>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

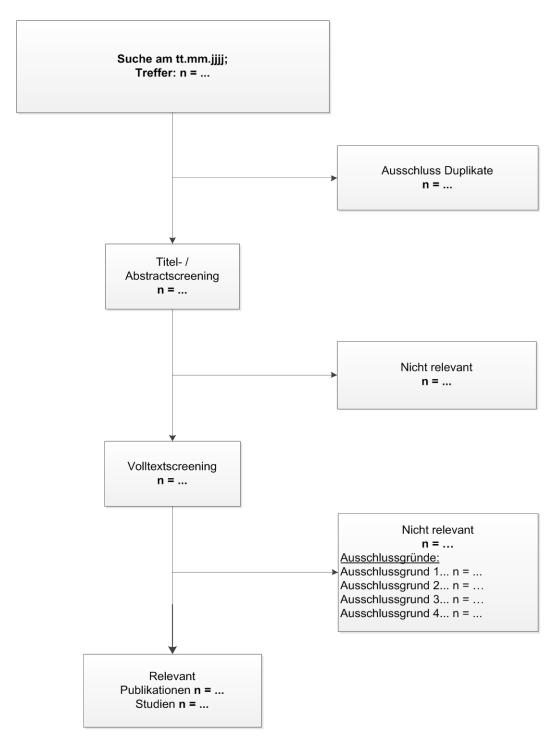


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: "Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<studie 1=""></studie>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studi	enkategorie		verfügbare Quellen ^a			
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation	
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools							
placebok	placebokontrolliert						
<studie 1></studie 	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)							

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<gruppe 1=""></gruppe>	<gruppe 2=""></gruppe>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika
			z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<studie 1=""></studie>	xxx 250 μg, 1 Inhalation bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn
	+	+	Bedarfsmedikation: aaa
	Placebo 2 Inhalationen bid	Placebo 1 Inhalation bid	

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
<studie 1=""> <gruppe 1=""> <gruppe 2=""></gruppe></gruppe></studie>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Studie		grsg		Verblindu	ng	ge		[a]
	Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	 Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
	<studie 1=""></studie>	•	•		-		-	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 **<Endpunkt** xxx> **– RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetz	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterhel	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-12: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<studie 1=""></studie>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für < Endpunkt xxx> aus RCT; < zu bewertendes Arzneimittel> versus < Vergleichstherapie >

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 < Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial	Verblindung	Adäquate Umsetzung	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen	Verzerrungspotenzial
	auf Studienebene	Endpunkterheber	des ITT-Prinzips	Berichterstattung	Aspekte	Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<studie 1=""></studie>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang *4-F*.

Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

lität der		t der däquate g von evanten				Aspekte
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäqu Berücksichtigung voi prognostisch relevan Faktoren	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 **Endpunkt** xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

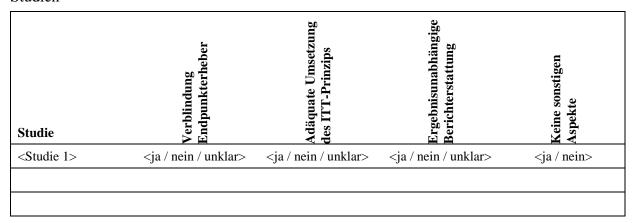
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien



Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis Sie Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 **Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³,

_

¹³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt ("individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt ("Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname		EMBASE				
Suchoberfläche		Ovid				
Datur	n der Suche	08.12.2010				
Zeitse	egment	1980 to 2010 week 50				
Suchf	ilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity				
#	Suchbegriffe		Ergebnis			
1	Meglitinide/		848			
2	Nateglinide/		1686			
3	Repaglinide/					
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.		1069			
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.		32			
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.		2854			
7	or/1-6 3467		3467			
8	Diabetes mellitus/ 2		224164			
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/ 910		91081			
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. 3797		379777			
11	or/8-10 454517		454517			
12	(random* or double-blind*).tw. 65013		650136			
13	placebo*.mp. 24355		243550			
14	or/12-13 773621		773621			
15	and/7,11,14		719			

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank "Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein

Studienfilter verwendet werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. 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 II" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit **Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in **Studienregistern**)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-23 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
Studie	Studienziel				
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen				
Metho	den				
3	Studiendesign				
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis				
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung				
4	Probanden / Patienten				
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten				
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung				
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.				
6	Zielkriterien				
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten				
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung				
7	Fallzahl				
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?				
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch				
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge				
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung				
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)				
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war				
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? I11b Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen I2 Statistische Methoden I2a Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien I2b Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate I3 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) I3a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden I3b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen I4 Aufnahme / Rekrutierung Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrüßen beuretillen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen 12 Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante BehandlungsIntervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde					
diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder o) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? 11b Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen 12 Statistische Methoden 112a Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien 12b Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 14 Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 18 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 18 Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	11	Verblindung			
Interventionen 12 Statistische Methoden 12a Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien 12b Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 15 Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	11a	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung			
12a Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien 12b Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 15 Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	11b	_			
und sekundären Zielkriterien Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 15 Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	12	Statistische Methoden			
Resultate 13 Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 14b Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	12a				
Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen Aufnahme / Rekrutierung Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	12b				
Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) 13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14a Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 14b Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Resultate				
Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 13b Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung 14 Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 14b Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	13				
Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen 14 Aufnahme / Rekrutierung Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 14b Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	13a	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums			
Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung			
Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung 14b Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	14	Aufnahme / Rekrutierung			
wurde	14a	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der			
a: nach CONSORT 2010.	14b				
	a: nacl	n CONSORT 2010.			

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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. Quellenspezifische 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.

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.

Tabelle 4-24 (Anhang): Bewer Studie <studienbezeichnung></studienbezeichnung>	ungsbogen zur Beschr	eibung von Verzerrungsaspekten für		
Studie:				
Tabelle: Liste der für die Bewertung	herangezogenen Quellen			
Genaue Benennung der Quelle	Kürzel			
A Verzerrungsaspekte auf Studienel	ene:			
Einstufung als randomisierte St	die			
☐ ja → Bewertung der Punkte	1 und 2 für randomisierte St	udien		
☐ nein → Bewertung der Punkte	1 und 2 für nicht randomisie	erte Studien		
Angaben zum Kriteriu	Angaben zum Kriterium:			
1. <u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz				
ja unklar nein				
<u> </u>	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
für nicht randomisierte Stud	ien: Zeitliche Parallelität o	ler Gruppen		
☐ ja ☐ unklar	nein nein			
Angaben zum Kriteriu	n; falls unklar oder nein, obl	igate Begründung für die Einstufung:		
2.				
	erdeckung der Gruppenz	uteilung ("allocation concealment")		
☐ ja ☐ unklar	☐ nein			
Angaben zum Kriteriu	n; falls unklar oder nein, <u>obl</u>	igate Begründung für die Einstufung:		

	☐ ja	unklar	nein
	Angabe	en zum Kriterium;	falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Ve	erblindung	von Patienten un	d behandelnden Personen
Pa	itient:		
	☐ ja	unklar	nein
A	Angaben zur	m Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
be	handelnde	bzw. weiterbehai	ndelnde Personen:
	☐ ja	unklar	nein nein
Α	Angaben zur	n Kriterium; <u>oblig</u>	ate Begründung für die Einstufung:
Er	gebnisunal	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
Er	gebnisunal ja	bhängige Bericht	erstattung aller relevanten Endpunkte
	☐ ja	unklar	_
	☐ ja	unklar	nein
	□ ja Angaben zu	unklar m Kriterium; falls	nein
	□ ja Angaben zu	unklar m Kriterium; falls	nein unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Ke	☐ ja Angaben zu eine sonstig ☐ ja	unklar um Kriterium; falls gen (endpunktübe	nein unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
Ke	☐ ja Angaben zu eine sonstig ☐ ja	unklar um Kriterium; falls gen (endpunktübe	nein unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Ke	☐ ja Angaben zu eine sonstig ☐ ja	unklar um Kriterium; falls gen (endpunktübe	nein unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
Ke	☐ ja Angaben zu eine sonstig ☐ ja Angaben zu fung des Vo	unklar m Kriterium; falls gen (endpunktübe nein m Kriterium; falls	nein dunklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können enein, obligate Begründung für die Einstufung: cials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für
Ke	☐ ja Angaben zu eine sonstig ☐ ja Angaben zu fung des Vo	unklar m Kriterium; falls gen (endpunktübe nein m Kriterium; falls	nein dunklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können enein, obligate Begründung für die Einstufung: cials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für
Ke ansturador nie	iga Angaben zu eine sonstig ja Angaben zu fung des Vomisierte Stuedrig	unklar m Kriterium; falls gen (endpunktübe nein m Kriterium; falls erzerrungspotenz idien durchzufüh	nein dunklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: ergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können enein, obligate Begründung für die Einstufung: cials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für

n	kt:	<u></u>	
	Verblindung	der Endpunkterheber	
	☐ ja	unklar nein	
	Angaben zur	m Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:	
•	Adäquate Un	nsetzung des ITT-Prinzips	
	☐ ja	☐ unklar ☐ nein	
	Angaben zu	ım Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufun	
	Ergebnisunal	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ☐ unklar ☐ nein	
3.	Ergebnisunal	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine	
	Ergebnisunal ja Angaben zu	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ☐ unklar ☐ nein	<i>y</i> :
	Ergebnisunal ja Angaben zu	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar nein m Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung	<i>y</i> :
	Ergebnisunal ja Angaben zu Keine sonstig	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar nein m Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung gen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könne	<i>y</i> :
3. 4.	Ergebnisunal ja Angaben zu Keine sonstig	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar nein m Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung gen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könne	<i>y</i> :
4. Ei	Ergebnisunal ja Angaben zu Keine sonstig ja Angaben zu nstufung des V	bhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine unklar nein m Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung gen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könne	n

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend: B: endpunktspezifisch)

werden (A. endpunktubergreijend, B. endpunktspezijisch).			
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, <u>oder</u> die Studie is zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn ein 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. <u>für randomisierte Studien:</u>			
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:			
<u>für nicht randomisierte Studien:</u>			
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.	<u>für randomisierte Studien:</u>		
	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 ode 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.		

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
- 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.

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	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.			
 □ 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. 			
	□ nein			
	Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:			
ran Die Bev	astufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für adomisierte Studien durchzuführen): Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen wertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.			
	niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch se endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.			

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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).

	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.

	Anlage 2
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 << Kodierung A-Z>>	Stand: < <tt.mm.jjjj>></tt.mm.jjjj>
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit thera	ap. bedeutsamem Zusatznutzen
 □ niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werde Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden A □ hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt. Begründung für die Einstufung: 	



Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	<< TT.Monat.JJJJ >>
Stellungnahme zu	<< Wirkstoff/Markenname >>
Stellungnahme von	<< Firma/Institution >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis