

Anlage VII – Antragsformular **Antrag des Spitzenverbands Bund der Krankenkassen gemäß § 130b Absatz 8 SGB V**

Ansprechpartner beim GKV-Spitzenverband	
a) Name	<< >>
b) Adresse	<< >>
c) E-Mail	<< >>
d) Telefon- und Faxnummer	<< >>

 Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers **gemäß § 35a Absatz 5a SGB V** **gemäß § 130b Absatz 8 SGB V**

Pharmazeutischer Unternehmer	
a) Name des pharmazeutischen Unternehmers	<< >>
b) Anschrift	<< >>
Ansprechpartner beim pharmazeutischen Unternehmer	
e) Name	<< >>
f) Abteilung und Funktion	<< >>
g) Adresse	<< >>
h) E-Mail	<< >>
i) Telefon- und Faxnummer	<< >>

Informationen zum Arzneimittel, für das eine Kosten-Nutzen-Bewertung beantragt wird

1) Angaben zum Arzneimittel	
a) Wirkstoff	<< >>
b) Anwendungsgebiet(e)	<< >>
c) Das Arzneimittel ist im Geltungsbereich des	Ja / Nein

Arzneimittelgesetzes in Verkehr	
2) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 3 SGB V	
a) Datum	<< >>
b) Vorgangsnummer	<< >>

3) Anlagen gemäß 5. Kapitel § 23 Absatz 3	
1) Entscheidung der Schiedsstelle einschließlich ihrer Begründung (bei Antragstellung nach § 130b Absatz 8 SGB V)	
2) Verpflichtungserklärung des pharmazeutischen Unternehmers über die Kostentragung (bei Antragstellung nach § 35a Absatz 5a SGB V)	
3) Vorschlag über die Auftragsinhalte gemäß 5. Kapitel § 24 Verfo	

Datum

Unterschrift

Änderungen im 5. Kapitel -
Einfügung eines neuen Abschnitts zur Kosten-Nutzen-
Bewertung von Arzneimitteln nach § 35b SGB V

Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Kosten-Nutzen- Bewertung

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

Stand: 14.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Aufbau des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V	4
1.1 Inhalte der Module K1 bis K4 – Übersicht	4
1.2 Inhalt von Modul K5 – Übersicht	6
2 Erstellung der Dokumente für die Module K1 bis K4 des Dossiers	7
3 Inhalt von Modul K5 des Dossiers im Detail	9
3.1 Dokumente, die für Aussagen in den Modulen K2 bis K4 herangezogen werden	9
3.1.1 Studienberichte	9
3.1.2 Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden.....	10
3.1.3 Dokumente aus Modul K4	11
3.2 Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul K1	12
3.3 Kennzeichnung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen	12
4 Hinweise zur elektronischen Einreichung des Dossiers	13
4.1 Struktur der einzureichenden DVD	13
4.2 Sonderfälle bei der Einreichung	29
4.2.1 Nicht ausreichende Speicherkapazität bei Verwendung einer einzelnen DVD ...	29
4.2.2 Mehrfache Ablage von Dokumenten.....	29

Abbildungsverzeichnis

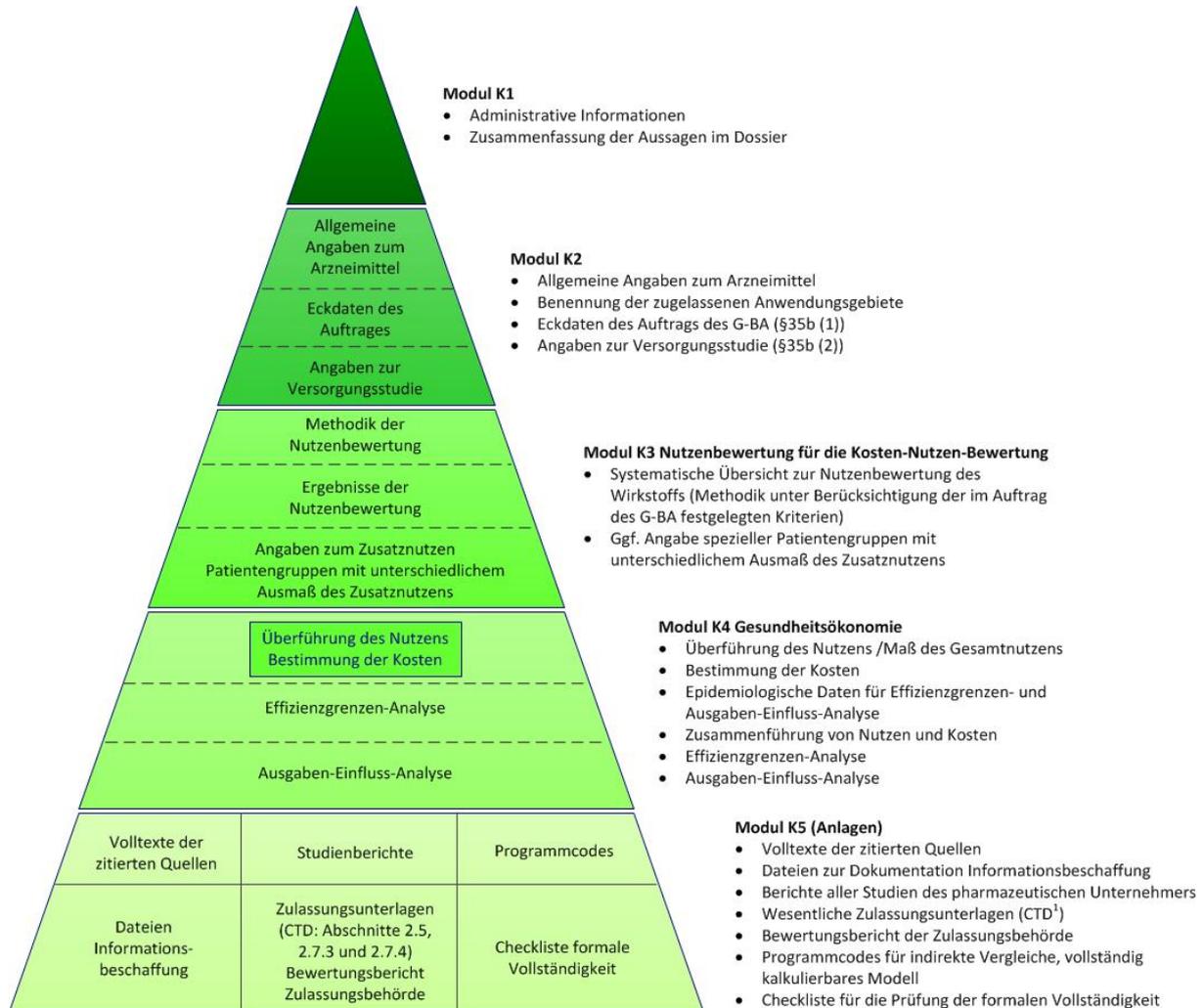
	Seite
Abbildung 1: Modularer Aufbau des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V	4

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Aufbau des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Das Dossier zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V ist modular aufgebaut. Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt den modularen Aufbau in der Übersicht.



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.

Abbildung 1: Modularer Aufbau des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

1.1 Inhalte der Module K1 bis K4 – Übersicht

Die Module K1 bis K4 bestehen aus Dokumenten, die auf Basis bereitgestellter Dokumentvorlagen für diese Module zu erstellen sind (siehe Kapitel 2).

Modul K1 des Dossiers enthält administrative Angaben sowie eine Zusammenfassung der Module K2, K3 und K4. Im Anhang von Modul K1 befindet sich zudem die Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit.

In Modul K2 wird zunächst der Wirkstoff mit seinen zugelassenen Anwendungsgebieten beschrieben. Weiterhin werden in diesem Modul die Eckdaten des G-BA-Auftrags gemäß § 35b (1) SGB V beschrieben: Patientengruppen, Komparatoren, Zeitraum, Perspektive(n), Endpunkte und Maß des Gesamtnutzens. Sofern eine Versorgungsstudie gemäß § 35b (2) SGB V vereinbart wurde, werden in diesem Modul die Schwerpunkte und Fristen laut Vereinbarung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) dargestellt.

In Modul K3 stellt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen seines Arzneimittels in Form eines systematischen Reviews dar. Er beschreibt die verwendete Methodik unter Berücksichtigung der im G-BA-Auftrag festgelegten Kriterien sowie die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, charakterisiert die eingeschlossenen Studien und stellt die Ergebnisse der einzelnen Studien sowie die Aggregation der Daten vor. Abschließend beschreibt der pU auf Basis der vorgelegten Evidenz den Nutzen bzw. Zusatznutzen des Arzneimittels. Dabei werden auch spezifische Patientengruppen benannt, sofern sich die Größe des Zusatznutzens zwischen einzelnen Patientengruppen unterscheidet. Modul K3 enthält alle Angaben zur Studienmethodik und alle Studienergebnisse, die in die Nutzenbewertung eingehen.

In Modul K4 werden die Vorgehensweise, die Datenbasis und die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung beschrieben. Dies beinhaltet die Beschreibung und Begründung des Vorgehens (mittels eines entscheidungsanalytischen Modells oder mittels begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation; sog. „piggyback“-Studie), die Überführung des Nutzens, die Kostenbestimmung, die Darstellung und Beschreibung der in die Analyse eingehenden epidemiologischen Daten, die Zusammenführung von Nutzen und Kosten im entscheidungsanalytischen Modell (sofern durchgeführt) sowie die Darstellung der Ergebnisse der Effizienzgrenzen- und der Ausgaben-Einfluss-Analyse. Dies beinhaltet, dass alle Aussagen, Annahmen und Kalkulationsschritte begründet und nachvollziehbar beschrieben werden.

Die Module K1 bis K4 werden zusammen mit der Kosten-Nutzen-Bewertung veröffentlicht. Damit wird die Basis für die Bewertung transparent.

Für die Module K1 und K2 ist jeweils ein Dokument auf Basis der bereitgestellten Dokumentvorlage zu erstellen. Für die Module K3 und K4 ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet jeweils ein Dokument auf Basis der bereitgestellten Dokumentvorlage zu erstellen. Die Anwendungsgebiete erhalten jeweils eine Kodierung mit den Buchstaben A bis Z. Diese Kodierung wird im Dokument für Modul K2 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 K5 – Übersicht

Modul K5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen K2 bis K4 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul K1.

2 Erstellung der Dokumente für die Module K1 bis K4 des Dossiers

Für die Module K1 bis K4 werden Dokumentvorlagen für das Standardtextverarbeitungsprogramm „Microsoft Word“¹ 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),
 - Tabellen, in denen die abgefragten Informationen einzutragen sind (keine gesonderte Formatierung),
 - Text „<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>“ (dunkelgrau unterlegt),
 - Bewertungsbögen für Studien in Modul K3, Anhang K3-E und Anhang K3-F (keine gesonderte Formatierung),
 - Bewertungsbögen für die allgemeine Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen in Modul K4, Anhang K4-E.

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 pU 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 K3). Die Felder auf dem Deckblatt sollen wie folgt gefüllt werden:

- <<Wirkstoff>>: Name des Wirkstoffs des zu bewertenden Arzneimittels
- <<Handelsname>>: Handelsname des zu bewertenden Arzneimittels

¹ Microsoft Word-Version 2010

- <<Pharmazeutischer Unternehmer>>: Name des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmers
- <<Kodierung A-Z>>: Angabe der Kodierung des jeweiligen Anwendungsgebiets (die Kodierungen werden in Modul K2 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 K1 bis K4 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 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 K5 des Dossiers im Detail

Modul K5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen K2 bis K4 herangezogen werden, sowie eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul K1. Die Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen K2 bis K4 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 K2 bis K4 herangezogen werden

Die nachfolgende Liste zeigt in der Übersicht, welche Dokumente für die Aussagen in den Modulen K2 bis K4 herangezogen werden und in Modul K5 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 K3 und K4 in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien)
- Elektronische Version eines vollständig replizierbaren Modells
- Programmcode für Programme, die zur Durchführung indirekter Vergleiche verwendet wurden (ASCII³-Format)
- Ergebnisberichte der Zulassungsstudien einschließlich der Studienprotokolle (PDF-Dokumente)
- Studienberichte und Studienprotokolle weiterer Studien des pharmazeutischen Unternehmers (PDF-Dokumente)
- 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)

3.1.1 Studienberichte

Unter „Zulassungsstudien“ und „weitere Studien des pharmazeutischen Unternehmers“ fallen alle abgeschlossenen und abgebrochenen Studien, die in Modul K3 als Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im jeweiligen

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.

Anwendungsgebiet aufgeführt sind, unabhängig davon, ob sie in die Bewertung eingeschlossen oder aus der Bewertung begründet ausgeschlossen wurden (zur weiteren Konkretisierung siehe auch Abschnitt K3.3.1.1.1 der Dossievorlage für Modul K3). Für diese 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 Prüffärzten) 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 G-BA müssen alle Dokumente, die in Modul K5 enthalten sind, in deutscher oder englischer Sprache vorgelegt werden. Studienberichte nach ICH E3 können einschließlich Appendizes mehrere Tausend Seiten umfassen, sodass 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:

- 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:
 - a) 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)),
 - b) Studienprotokoll inklusive aller Amendments,
 - c) statistischer Analyseplan,
 - d) 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).

3.1.3 Dokumente aus Modul K4

Sofern eine „Befragung zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens“, „Datenauswertung(en)“ oder zusätzliche „Berechnungen“ mittels gesonderter Software durchgeführt wurden, sind zusätzlich zu den Angaben im Dossier alle notwendigen weiteren Informationen und Erläuterungen abzulegen, um deren Durchführung und Analyse nachvollziehen zu können.

Für ein entscheidungsanalytisches Modell ist eine elektronische Version eines vollständig replizierbaren Modells zur Verfügung zu stellen. Der pU hat zu gewährleisten, dass die elektronische Version des Modells zur Veröffentlichung zur Verfügung gestellt wird, und kann diese nicht als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis kennzeichnen. Für die Durchführung der Modellierung sollten ausschließlich die folgenden etablierten Softwareprogramme eingesetzt werden: Excel, TreeAge, Arena. Andernfalls müssen dem G-BA die Lizenzen zur Weitergabe an die das Dossier bewertende Einrichtung überlassen werden.

Unter dem Begriff „Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers“ sind alle gesundheitsökonomischen Evaluationen zu verstehen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren der letzten 5 Jahre, bei denen der pU Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war (Modul K4 Anhang K4-C). Dies schließt auch eine mit dem G-BA vereinbarte oder vom G-BA auf Antrag des pU anerkannte Versorgungsstudie ein. Dem Modul K5 sind der Projektbericht und, sofern vorhanden, eine Publikation der gesundheitsökonomischen Evaluation beizufügen sowie

- weitere Informationen und Erläuterungen zu der/den durchgeführten
 - Befragung(en) zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens (z. B. Programmcodes, Variablenbuch) bzw.
 - Datenauswertung(en) (z. B. Routine- oder Sekundärdatenauswertung). Dazu gehören mindestens das Variablenbuch (Namen der Variablen, Labels, inhaltliche Beschreibung), die Fallzahl, die fehlenden Werte pro Variable und die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form,

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.

- Berechnung(en) (z. B. im Rahmen der Kostenbestimmung) insbesondere zu den Berechnungen mittels gesonderter Software wie z. B. ein Excel-Arbeitsblatt bzw. die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form,
- entscheidungsanalytische Modellierung: eine elektronische Version eines vollständig kalkulierbaren Modells. Für die Durchführung der Modellierung sollten, soweit möglich, etablierte Softwareprogramme eingesetzt werden (wie Excel, TreeAge, Arena) sowie
- gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers.

3.2 Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul K1

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 K5 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 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.

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 die 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 K1 bis K5:



Modul K1 und Modul K2

Im Verzeichnis „ModulK1“ ist Modul K1, im Verzeichnis „ModulK2“ ist Modul K2 des Dossiers zu hinterlegen, und zwar jeweils im PDF-Format. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#JJJJ-MM-TT#_ModulK1_#Wirkstoff#.pdf

bzw.

#JJJJ-MM-TT#_ModulK2_#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 bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul K3

Im Verzeichnis „ModulK3“ ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet das zugehörige Modul K3 des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#JJJJ-MM-TT#_ModulK3#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 K2 vorgenommen. „#Wirkstoff#“ ist durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul K4

Im Verzeichnis „ModulK4“ ist für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet das zugehörige Modul K4 des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#JJJJ-MM-TT#_ModulK4#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 K2 vorgenommen. „#Wirkstoff#“ ist durch den Namen des zu bewertenden Wirkstoffs zu ersetzen, wie er auch auf dem Deckblatt der einzelnen Module hinterlegt ist.

Modul K5 (Anlagen)

Modul K5 enthält Dokumente, die für die Aussagen in den Modulen K2 bis K4 herangezogen werden, eine Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers als Anlage zu Modul K1 sowie ein Dokument, in dem Dokumente aus Modul K5, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, gekennzeichnet werden können. Das Verzeichnis „Modul5“ enthält 5 Unterverzeichnisse, 4 für die Dateien zu den Modulen K1 bis K4 und eins für die Kennzeichnung der Dokumente mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen:



Dateien für Modul K1

Im Verzeichnis „Dateien_ModulK1“ ist die ausgefüllte Checkliste für die Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers im PDF-Format zu hinterlegen. Die Datei ist wie folgt zu benennen:

MK1_Checkliste-Vollstaendigkeit.pdf

Dateien für Modul K2

Das Verzeichnis „Dateien_ModulK2“ enthält ein Unterverzeichnis „Volltexte“, in dem alle in Modul K2 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#_#JJJ#.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. „#JJJ#“ 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 K2 zu hinterlegen. Die Benennung dieser Datei ist wie folgt:

MK2_Referenzliste.ris

Dateien für Modul K3

Das Verzeichnis „Dateien_ModulK3“ 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 K2 vorgenommen.

Jedes dieser Unterverzeichnisse „AWG_#A-Z#“ enthält wiederum 6 Unterverzeichnisse, in denen die verschiedenen Anlagen von Modul K3 zu hinterlegen sind:



CTD

Im Verzeichnis „CTD“ sind die Abschnitte 2.5, 2.7.3⁶ und 2.7.4 des Zulassungsdossiers nach CTD als PDF-Dateien zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK3#A-Z#_CTD-Abschnitt2-5.pdf

MK3#A-Z#_CTD-Abschnitt2-7-3.pdf

MK3#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 vorliegen, vollständig im PDF-Format zu hinterlegen (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Die Benennung ist dabei wie folgt:

MK3#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 K3 zu hinterlegen. Dies betrifft sowohl die bibliografische Literaturrecherche als auch die Recherche in Studienregistern.

⁶ Falls Tabelle 2.7.3.1 nicht Bestandteil des Abschnitts 2.7.3 ist, ist diese Tabelle separat abzulegen (Benennung: *MK3#A-Z#_CTD-Tabelle2-7-3-1.pdf*); siehe auch Abschnitt 3.1.

Die Ablage erfolgt für die einzelnen Recherchen und Datenbanken getrennt, analog der Strukturierung in den Anhängen K3-A, K3-B, K3-C und K3-D von Modul K3.



Anhang K3-A

Im Verzeichnis „Anhang-K3-A“ sind RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.; siehe auch Anhang K3-A von Modul K3). Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K3-A“ 3 Unterverzeichnisse („Anhang-K3-A1“, „Anhang-K3-A2“ und „Anhang-K3-A3“). 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:

MK3#A-Z#_#Datenbankname#_Anhang_K3-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 K3-A von Modul K3 (z. B. „1“ für die Suche nach RCT, „2“ für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.).

Anhang K3-B

Im Verzeichnis „Anhang-K3-B“ sind RIS-Dateien zur Suche in Studienregistern abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.; siehe auch Anhang K3-B von Modul K3). Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K3-B“ 3 Unterverzeichnisse („Anhang-K3-B1“, „Anhang-K3-B2“ und „Anhang-K3-B3“). 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:

MK3#A-Z#_#Registernamen#_Anhang_K3-B#Thema#.ris

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. „#Registernamen#“ ist durch den Namen des durchsuchten Studienregisters zu ersetzen (z. B. clinicaltrials.gov). „#Thema#“ ist die Nummer des Themas analog der Struktur in Anhang K3-B von Modul K3 (z. B. „1“ für die Suche nach RCT, „2“ für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.).

Anhang K3-C

Im Verzeichnis „Anhang-K3-C“ sind alle im Anhang K3-C von Modul K3 zitierten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Thema der Recherche (Suche nach RCT, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.; siehe auch Anhang K3-C von Modul K3). Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K3-C“ 3 Unterverzeichnisse („Anhang-K3-C1“, „Anhang-K3-C2“ und „Anhang-K3-C3“). Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJ#.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. „#JJJ#“ 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.

Anhang K3-D

Im Verzeichnis „Anhang-K3-D“ sind alle im Anhang K3-D von Modul K3 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, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien etc.; siehe auch Anhang K3-D von Modul K3). Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K3-D“ 3 Unterverzeichnisse („Anhang-K3-D1“, „Anhang-K3-D2“ und „Anhang-K3-D3“). Die Dateien sind wie folgt zu benennen:

#Zitat-Nr#_#Studie#_#JJJ-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 „0000-00“ angegeben werden.

Programmcode

Im Verzeichnis „Programmcode“ sind Programmcodes (im ASCII-Format) zu hinterlegen, die für die Durchführung indirekter Vergleiche in Modul K3 verwendet wurden. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK3#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.

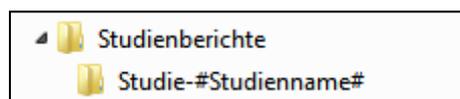
Zusätzlich ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos unter Verweis auf die jeweiligen Abschnitte in Modul K3 dokumentiert wird, welcher indirekte Vergleich in den Dateien jeweils abgebildet ist (bzw. ggf. die Angabe, dass keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden). In diesem Dokument 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:

MK3#A-Z#_Dokumentation-indirekte-Vergleiche.pdf

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 „#Studiename#“ durch eine eindeutige Bezeichnung der jeweiligen Studie zu ersetzen. Sofern es sich um eine eingeschlossene und daher in Abschnitt K3.5 von Modul K3 aufgeführte Studie handelt, soll die

Bezeichnung der im Dossier verwendeten Bezeichnung für diese Studie entsprechen.

Im Unterverzeichnis „Studie-#Studiename#“ 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:

MK3#A-Z#_#Studiename#_#Dokumenttyp#.pdf

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. „#Studiename#“ 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“, „Appendix 16.1.1“, „Appendix A“).

Volltexte

Im Verzeichnis „Volltexte“ sind alle in Modul K3 zitierten und in der Referenzliste (Abschnitt K3.6 von Modul K3) aufgeführten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen (Ausnahme Studienberichte, s. u.). Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

#Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJ#.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. „#JJJ#“ 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#_#JJJ#.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 K3.6 von Modul K3 sowie eine RIS-Datei für die in Abschnitt K3.5 von Modul K3 zitierten Dokumente zu hinterlegen. Die Benennung dieser Dateien ist wie folgt:

MK3#A-Z#_AbschnittK3-6.ris

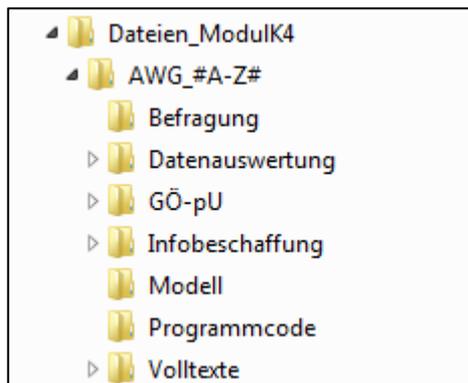
MK3#A-Z#_AbschnittK3-5.ris

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

Dateien für Modul K4

Das Verzeichnis „Dateien_ModulK4“ 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 K2 vorgenommen.

Jedes dieser Unterverzeichnisse „AWG_#A-Z#“ enthält wiederum 7 Unterverzeichnisse, in denen die verschiedenen Anlagen von Modul K4 zu hinterlegen sind:



Befragung

Im Verzeichnis „Befragung“ sind weitere Informationen wie Programmcodes (im ASCII-Format), die Syntax des Computerprogramms oder Erläuterungen zu hinterlegen, die für die Durchführung der Datenanalysen im Rahmen der Befragung zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens in Modul K4 verwendet wurden. Die Benennung der einzelnen Dateien ist wie folgt:

MK4#A-Z#_Befragung__#Benennung#.###

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. #Benennung# ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung der

jeweiligen Datei zu ersetzen. #xxx# ist durch die jeweilige Dateierdung zu ersetzen.

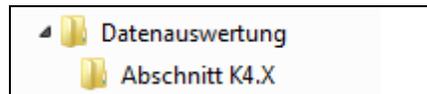
Zusätzlich ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos unter Verweis auf die jeweiligen Abschnitte in Modul K4 dokumentiert wird, welche Befragung in den Dateien jeweils abgebildet ist (bzw. ggf. die Angabe, dass keine Befragung durchgeführt wurde). In diesem Dokument ist auch für jede Datei 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:

MK4#A-Z#_Dokumentation-Befragung.pdf

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

Datenauswertungen

Im Verzeichnis „Datenauswertungen“ sind alle Dateien zu hinterlegen, die für die Durchführung der Datenauswertungen in Modul K4 verwendet wurden. Sofern mehrere Datenauswertungen durchgeführt wurden, ist für jede Datenauswertung ein separates Unterverzeichnis anzulegen:



Dabei ist „#Abschnitt#“ durch die Benennung des Abschnitts der Kosten-Nutzen-Bewertung zu ersetzen, in den die Ergebnisse eingegangen sind (z. B. für eine Datenauswertung im Rahmen der Kostenbestimmung #K4.8#).

Im jeweiligen Unterverzeichnis sind alle Dateien wie z. B. das Variablenbuch inklusive Erläuterungen und die Syntax des Computerprogramms bzw. Programmcodes (im ASCII-Format) zu hinterlegen.

Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK4#A-Z#_Datenauswertung_#Benennung#. #xxx#

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. #Benennung# ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung der Datei zu ersetzen. #xxx# ist durch die jeweilige Dateierdung zu ersetzen.

Zusätzlich sind ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos unter Verweis auf die jeweiligen Abschnitte in Modul K4 dokumentiert wird, welche Datenauswertung in den Dateien jeweils abgebildet ist, und eine kurze Erläuterung der Datei. In diesem Dokument ist auch für jede Datei anzugeben, welche Software in welcher Version zur Ausführung des Programms

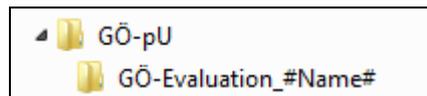
verwendet wurde (ggf. inkl. Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.). Die Benennung des PDF-Dokuments ist wie folgt:

MK4#A-Z#_Dokumentation-Datenauswertung.pdf

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

Gesundheitsökonomische Evaluationen des pU (GÖ-pU)

Im Verzeichnis „GÖ-pU“ sind die Projektberichte und, sofern vorhanden, die Publikationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen des pU zu hinterlegen (gesundheitsökonomische Evaluationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren der letzten 5 Jahre, bei denen der pU Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, einschließlich der Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkannt hat). Hierzu ist für jede gesundheitsökonomische Evaluation ein separates Unterverzeichnis zu erstellen.



Die Benennung der Projektberichte ist wie folgt:

MK4#A-Z#_GÖ-Evaluation#Name#_#Dokumenttyp#.pdf

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. „GÖ-Evaluation#Name#“ ist durch die Bezeichnung der gesundheitsökonomischen Evaluation zu ersetzen. „#Dokumenttyp#“ ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des Typs des jeweiligen Dokuments zu ersetzen (z. B. „Projektbericht“).

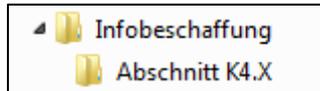
Die Benennung der Publikationen ist wie folgt:

MK4#A-Z#_#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 das Publikations- noch das Erstellungsdatum bekannt ist, kann „0000“ angegeben werden.

Informationsbeschaffung

Im Verzeichnis „Infobeschaffung“ sind Dateien zur Dokumentation der Informationsbeschaffung für Modul K4 zu hinterlegen, sofern eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die Ablage erfolgt für einzelne Recherchen und Datenbanken getrennt, analog der Strukturierung in den Anhängen K4-A.1, K4-B.1 und K4-D.



Dabei ist „Abschnitt K4.X“ durch die Benennung des Abschnitts von Modul K4, in den die Ergebnisse eingegangen sind (z. B. „Abschnitt K4.8“).

Anhang K4-A.1

Im Verzeichnis „Anhang-K4-A“ sind RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Fragestellung bzw. Schritt der Recherche (gesundheitsökonomische Evaluationen, Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, epidemiologische Daten etc.; siehe auch Anhang K4-A von Modul K4). Es ist aber auch möglich, für mehrere Fragestellungen bzw. für mehrere Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung eine gemeinsame Recherche durchzuführen. Dann müssen, wie in K4.4 gefordert, die Suchstrategie, das Flussdiagramm, die Liste der relevanten Publikationen und die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund gemeinsam dargestellt werden.

Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K4-A“ 4 Unterverzeichnisse („Anhang-K4-A1“, „Anhang-K4-A2“, „Anhang-K4-A3“ und „Anhang-K4-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:

MK4#A-Z#_#Datenbankname#_Anhang_K4-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 K4 (z. B. „1“ für die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen, „2“ für die Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, „3“ für die Suche nach epidemiologischen Daten etc.).

Anhang K4-B.1

Im Verzeichnis „Anhang-K4-B“ sind Dateien zur systematischen Recherche in sonstigen Datenbanken im PDF-Format abzulegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Fragestellung bzw. Schritt der Recherche (gesundheitsökonomische Evaluationen, Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, epidemiologische Daten etc.; siehe auch Anhang K4-B von Modul K4). Es ist aber auch möglich, für mehrere Fragestellungen bzw. für mehrere Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung eine gemeinsame Recherche durchzuführen. Dann müssen, wie in K4.4 gefordert, die Suchstrategie, das Flussdiagramm, die Liste der relevanten Publikationen und die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund gemeinsam dargestellt werden.

Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K4-B“ 4 Unterverzeichnisse („Anhang-K4-B1“, „Anhang-K4-B2“, „Anhang-K4-B3“ und „Anhang-K4-B4“). Alle Dateien (z. B. auch bei GBE-Bund erstellte Tabellen) sind wie folgt zu benennen:

MK4#A-Z#_#Datenbankname#_Anhang_K4-B#Thema#.pdf

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. „#Datenbankname#“ ist durch den Namen der durchsuchten Datenbank zu ersetzen (z. B. Lauer-Taxe). „#Thema#“ ist die Nummer des Themas analog der Struktur in Anhang K4-B von Modul K4 (z. B. „1“ für die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen, „2“ für die Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, „3“ für die Suche nach epidemiologischen Daten etc.).

Anhang K4-D

Im Verzeichnis „Anhang-K4-D“ sind alle im Anhang K4-D von Modul K4 zitierten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen. Die Ablage erfolgt getrennt nach Fragestellung bzw. Schritt der Recherche (Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen, Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, Suche nach epidemiologischen Daten etc.; siehe auch Anhang K4-D von Modul K4). Es ist aber auch möglich, für mehrere Fragestellungen bzw. für mehrere Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung eine gemeinsame Recherche durchzuführen. Dann müssen, wie in K4.4 gefordert, die Suchstrategie, das Flussdiagramm, die Liste der relevanten Publikationen und die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund gemeinsam dargestellt werden.

Hierzu enthält das Verzeichnis „Anhang-K4-D“ 4 Unterverzeichnisse („Anhang-K4-D1“, „Anhang-K4-D2“, „Anhang-K4-D3“ und „Anhang-K4-D4“). 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.

Entscheidungsanalytisches Modell

Im Verzeichnis „Modell“ sind alle Dateien und Erläuterungen inklusive eines vollständig replizierbaren bzw. lauffähigen Modells zu hinterlegen, die für die Durchführung der entscheidungsanalytischen Modellierungen in Modul K4 verwendet wurden. Falls mehrere Szenarien bzw. Sensitivitätsanalysen durchgeführt worden sind, sind die notwendigen Konfigurationen bzw. Modelle beizulegen. Jede numerische Angabe in Modul K4, die auf den Modellen beruht, muss replizierbar sein.

MK4#A-Z#_Modell_#Benennung#. #xxx#

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. #Benennung# ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung der Datei zu ersetzen. #xxx# ist durch die jeweilige Dateiendung zu ersetzen.

Zusätzlich ist ein PDF-Dokument zu hinterlegen, in dem formlos die einzelnen Dateien kurz beschrieben werden. Dabei ist 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:

MK4#A-Z#_Dokumentation-Modell.pdf

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

Programmcode

Im Verzeichnis „Programmcode“ sind Programmcodes (im ASCII-Format) zu hinterlegen, die für die Durchführung indirekter Vergleiche in Modul K4 verwendet wurden. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK4#A-Z#_Programmcode_#Benennung#.###

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. #Benennung# ist durch eine eindeutige, möglichst sprechende Bezeichnung des jeweiligen Programmcodes zu ersetzen. ### 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 K4 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:

MK4#A-Z#_Dokumentation-indirekte-Vergleiche.pdf

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

Volltexte

Im Verzeichnis „Volltexte“ sind alle in Modul K4 zitierten und in der Referenzliste aufgeführten Quellen als Volltexte im PDF-Format zu hinterlegen (Ausnahme: Studienberichte). Für jeden Abschnitt der Kosten-Nutzen-Bewertung ist ein separates Unterverzeichnis anzulegen:



Dabei ist „#Abschnitt#“ durch die Benennung des jeweiligen Abschnittes der Kosten-Nutzen-Bewertung zu ersetzen, in den die Ergebnisse eingegangen sind (z. B. #K4.5#).

Im jeweiligen Unterverzeichnis sind die Volltexte, die im Rahmen des jeweiligen Abschnittes der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt wurden und in der Tabelle im jeweiligen Abschnitt „Ergebnisse der Informationsbeschaffung“ aufgeführt sind, zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK4#A-Z#_#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. „#JJJ#“ ist durch das Jahr der Publikation oder, falls zutreffend, der Erstellung der Quelle zu ersetzen. Falls weder das Publikations- noch das Erstellungsdatum bekannt ist, kann „0000“ angegeben werden.

Zusätzlich ist im Verzeichnis „Volltexte“ eine RIS-Datei der Referenzliste je Abschnitt der Kosten-Nutzen-Bewertung zu hinterlegen. Die Benennung dieser Datei ist wie folgt:

MK4#A-Z#_#Abschnitt#Referenzliste.ris

Dabei ist „#A-Z#“ durch die Kodierung des Anwendungsgebiets zu ersetzen. „#Abschnitt#“ ist durch die Benennung des jeweiligen Abschnitts der Kosten-Nutzen-Bewertung zu ersetzen, in den die Publikationen eingegangen sind (z. B. #K4.5#).

Zusätzlich sind im Verzeichnis „Volltexte“ RIS-Dateien der Referenzlisten (Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.5.3, Abschnitt 4.7, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9, Abschnitt 4.13, Abschnitt 4.14) zu hinterlegen. Die Benennung der Dateien ist wie folgt:

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-5.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-5-3.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-7.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-8.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-9.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-13.ris

MK4#A-Z#_Referenzliste_AbschnittK4-14.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 K5 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:

MK5_Kennzeichnung_B-und-G.pdf

Die Kennzeichnung der Dokumente aus Modul K5 mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen erfolgt in diesem PDF-Dokument formlos durch Angabe ihres Namens und ihres Ablageorts (Pfad) auf der DVD. Das PDF-Dokument ist auch dann zu erstellen, wenn keins der Dokumente aus Modul K5 aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthält. In dem PDF-Dokument soll dann die Feststellung „Modul K5 enthält keine Dokumente mit Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen“ getroffen werden.

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 2, bei Bedarf auch auf mehr als 2 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 ihre 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 14.11.2013

Dossier zur Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß § 35b SGB V

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

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul K1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
K1 Modul K1 – allgemeine Informationen	5
K1.1 Administrative Informationen	5
K1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	6
K1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
K1.4 Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).....	8
K1.5 Nutzen, Zusatznutzen	9
K1.5.1 Patienten(sub)gruppen	9
K1.5.2 Ergebnisse – Werte des Gesamtnutzens	9
K1.6 Kosten, die Eingang in das Modell finden	11
K1.7 Kosten-Nutzen-Bewertung.....	12
K1.7.1 Anwendungsgebiet <A>	12
K1.7.1.1 Effizienzgrenzen-Analyse	12
K1.7.1.2 Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	13
K1.7.2 Anwendungsgebiet 	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle K1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	5
Tabelle K1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle K1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle K1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle K1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
Tabelle K1-6: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung	8
Tabelle K1-7: Patienten(sub)gruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	9
Tabelle K1-8: Übersicht Gewichte oder Nutzwerte zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens	10
Tabelle K1-9: Ergebnisse zu <Endpunkt 1>	12
Tabelle K1-10: Zusammenführung der Ergebnisse	13
Tabelle K1-11: Ergebnisse Ausgaben-Einfluss-Analyse	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM	Arzneimittel
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

K1 Modul K1 – 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 K2, K3 und K4. Von den Modulen K3 und K4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul K2 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.

K1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle K1-1 bis Tabelle K1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle K1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	

Tabelle K1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

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

Tabelle K1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	
Anschrift:	

K1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul K2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle K1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul K2, Abschnitt K2.1.1)

Tabelle K1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	
Handelsname:	
ATC-Code:	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

K1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul K2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle K1-5 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 K2, Abschnitt K2.2.1)

Tabelle K1-5: 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“		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

K1.4 Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

In diesem Abschnitt werden die Kernpunkte des G-BA-Auftrags zusammenfassend dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle einen Überblick über die Kernpunkte des G-BA-Auftrags und erläutern Sie diese, soweit notwendig. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Tabelle ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K1-6: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung

Kernpunkte	Erläuterung
Anwendungsgebiet	
Festgelegte Patientengruppe(n)	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. andere Arzneimittel und Behandlungsformen (Komparatoren)	
Perspektive	
Zeithorizont	
Art des Nutzens	
Maß des Gesamtnutzens	
Art der Kosten	

K1.5 Nutzen, Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul K3, Abschnitt K3.3 (Ergebnisse zum Nutzen und zum Zusatznutzen) und Abschnitt K3.4.2 (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 Nutzen und zum Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 1000 Wörter je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul K3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt K3.3)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K1.5.1 Patienten(sub)gruppen

Benennen Sie in Tabelle K1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, die Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens einschließlich solcher ohne Nachweis für einen Zusatznutzen und solcher mit geringerem Nutzen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul K3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt K3.4.2)

Tabelle K1-7: Patienten(sub)gruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Patienten(sub)gruppen ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: Angabe der Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens einschließlich solcher ohne Nachweis für einen Zusatznutzen und solcher mit geringerem Nutzen

K1.5.2 Ergebnisse – Werte des Gesamtnutzens

Stellen Sie in der nachfolgenden Tabelle für jeden Endpunkt die Gewichte oder Nutzwerte dar, aus denen das Maß des Gesamtnutzens konstruiert wird. Geben Sie jeweils den / die Punktschätzer und ein geeignetes Streuungsmaß an. Sofern sich die Gewichte oder Nutzwerte für verschiedene Patientengruppen unterscheiden, sind die Werte separat für jede Patientengruppe darzustellen. Fügen Sie für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein. Erläutern Sie ggf. diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle K1-8: Übersicht Gewichte oder Nutzwerte zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Endpunkt	Gewicht oder Nutzwert		
	Punktschätzer	Streuungsmaß	Fallzahl
<Endpunkt 1>			

K1.6 Kosten, die Eingang in das Modell finden

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul K4, Abschnitt K4.8 zusammengefasst und dabei wird zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten differenziert, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Ergebnisse der Effizienzgrenzen-Analyse zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Patientengruppen und Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 1000 Wörter je Anwendungsgebiet).

K1.7 Kosten-Nutzen-Bewertung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul K4, Abschnitt K4.12 (Effizienzgrenzen-Analyse) und Abschnitt K4.15 (Ausgaben-Einfluss-Analyse) zusammengefasst und dabei wird zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten differenziert, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Ergebnisse der Effizienzgrenzen-Analyse zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Patientengruppen und Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 1000 Wörter je Anwendungsgebiet).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K1.7.1 Anwendungsgebiet <A>**K1.7.1.1 Effizienzgrenzen-Analyse**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle differenziert für die betrachteten Endpunkte den Nutzen und die Nettokosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren an. Fügen Sie für jede weitere Therapie eine neue Zeile ein. Für jeden weiteren Endpunkt bzw. jede weitere Patientengruppe ist eine separate Tabelle zu erstellen.

Tabelle K1-9: Ergebnisse zu <Endpunkt 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Nutzen	Nettokosten pro Patient in €
<Zu bewertendes AM>		
<Komparator 1>		
<Komparator n>		

a: Nettokosten pro Patient sind die Kosten, die sich ergeben, wenn die zusätzlichen und die vermiedenen Kosten einer Therapiealternative in den verschiedenen Leistungsbereichen zusammengeführt werden.

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse zum Maß des Gesamtnutzens sowie die ermittelten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (Incremental Cost-Effectiveness Ratios; ICERs) für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle K1-10: Zusammenführung der Ergebnisse

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung der Therapie	Maß des Gesamtnutzens	Nettokosten pro Patient in €	ICER (im Vergleich zu)
<Zu bewertendes AM>			
<Komparator 1>			
<Komparator n>			

K1.7.1.2 Ausgaben-Einfluss-Analyse

Fassen Sie die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Patientengruppen und Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 1000 Wörter je Anwendungsgebiet).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle für das Szenario 2 (Prognoseszenario nach Modul K4) die ermittelten Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Patientengruppe sowie für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren an. Für jede weitere Patientengruppe ist eine separate Tabelle zu erstellen.

Tabelle K1-11: Ergebnisse Ausgaben-Einfluss-Analyse

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3
Szenario 2 (Prognoseszenario)			
Anzahl GKV-Patienten			
Nettokosten pro Patient pro Jahr in €			
Ausgaben GKV pro Jahr in €			

**K1.7.2 Anwendungsgebiet **

Sofern sich das Dossier auf mehrere Anwendungsgebiete bezieht, sind nachfolgend für jedes weitere Anwendungsgebiet die Ergebnisse analog den Vorgaben in Abschnitt K1.7.1 in einem separaten Abschnitt zusammenzufassen.

Fassen Sie zunächst die Ergebnisse der Effizienzgrenzen-Analyse für die betrachteten Endpunkte und für das Maß des Gesamtnutzens zusammen und stellen Sie anschließend die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse zusammenfassend dar. Nutzen Sie dabei die Tabellen, die im Abschnitt K1.7.1 vorgegeben werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Dokumentvorlage, Version vom 14.11.2013

Dossier zur Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß § 35b SGB V

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

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul K1 Anhang

Checkliste zur Prüfung der formalen
Vollständigkeit des Dossiers

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Anhang 1-A : Anhang zu Modul K1: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers – allgemeine Informationen, Ausfüllhinweise	2
Anhang 1-A.1 : Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung, Vorlage der Module K1 bis K4 des Dossiers.....	3
Anhang 1-A.2 : Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung, Vollständigkeit der Inhalte und Anhänge	4

Anhang 1-A: Anhang zu Modul K1: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers – allgemeine Informationen, Ausfüllhinweise

Modul K1 Anhang: Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers enthält folgende Checklisten:

- Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung, Vorlage der Module K1 bis K4 des Dossiers: Diese dient der Überprüfung der vollständigen Vorlage aller notwendigen Dokumente (Anhang 1-A.1).
- Checkliste zur formalen Vollständigkeitsprüfung des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung, 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 K3, K4 sowie ggf. zu Modul K5 (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 Kosten-Nutzen-Bewertung, Vorlage der Module K1 bis K4 des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Vollständige Vorlage der Module K1 bis K4 des Dossiers			
Modul K1	Modul K1 liegt vor.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Modul K2 liegt vor.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Modul K3 A-Z Kodierung eintragen liegt vor.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Modul K4 A-Z Kodierung eintragen liegt vor.	<input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

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

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Administrative Angaben			
Modul K1	Abschnitt K1.1 „Administrative Informationen“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K5 (Anlagen)	Die Anlage zu Modul K1 enthält folgendes Dokument: - Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers (ausgefüllt)	<input type="checkbox"/>	
Angaben zum Arzneimittel und zugelassene Anwendungsgebiete			
Modul K1	Abschnitt K1.2 „Allgemeine Angaben zum Arzneimittel“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K1	Abschnitt K1.3 „Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Abschnitt K2.1 „Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Abschnitt K2.2 „Zugelassene Anwendungsgebiete“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Abschnitt K2.5 „Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul K2“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K2.6 „Referenzliste für Modul K2“ ist eine Referenzliste der in Modul K2 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K5 (Anlagen)	Die Anlagen zu Modul K2 enthalten folgende Dokumente: - Volltexte für alle in der Referenzliste für Modul K2 genannten Literaturzitate, - RIS-Datei der Referenzliste zu Modul K2.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Angaben zum Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)			
Modul K1	Abschnitt K1.4 „Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Abschnitt K2.3 „Auftrag des G-BA“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K2	Abschnitt K2.4 „Versorgungsstudie“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen			
Modul K1	Abschnitt K1.5 „Nutzen, Zusatznutzen“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.1 „Zusammenfassung der Inhalte von Modul K3“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.2 „Methodik“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.3.1 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.4.1 „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.4.2 „Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.4.3 „Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K3.5 „Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	In Abschnitt K3.6 „Liste der eingeschlossenen Studien“ sind die Quellen der eingeschlossenen Studien gelistet.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Im Abschnitt K3.7 „Referenzliste“ ist eine Referenzliste der in Modul K3 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	<i>Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern (Suche nach RCT):</i>		
	- Im Anhang K3-A1 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K3-B1 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Anhang K3-C1 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).	<input type="checkbox"/>	
- Anhang K3-D1 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).	<input type="checkbox"/>		

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	<p><i>Falls eine Bewertung auf Basis nicht randomisierter vergleichender Studien (Abschnitt K3.3.2.2 von Modul K3) durchgeführt wurde, Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Anhang K3-A2 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten. - Im Anhang K3-B2 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten. - Anhang K3-C2 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche). - Anhang K3-D2 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern). 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	<p><i>Falls eine Bewertung auf Basis weiterer Untersuchungen (Abschnitt K3.3.2.3 von Modul K3) durchgeführt wurde, Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in Studienregistern:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Anhang K3-A3 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten. - Im Anhang K3-B3 sind Angaben zur Suchstrategie für die Suche in Studienregistern enthalten. - Anhang K3-C3 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche). - Anhang K3-D3 enthält eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern). 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Anhang K3-E enthält eine Tabelle zur Methodik jeder eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studie.	<input type="checkbox"/>	
Modul K3 A-Z Kodierung eintragen	Anhang K3-F enthält einen Bewertungsbogen zur Bewertung von Verzerrungsaspekten für jede eingeschlossene randomisierte kontrollierte und nicht randomisierte vergleichende Studie.	<input type="checkbox"/>	
Modul K5 (Anlagen)	<p>Anlagen zu Modul K3 A-Z Kodierung eintragen enthalten jeweils folgende Dokumente:</p> <p>Unterverzeichnis Dokumente der Zulassungsbehörden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Unterverzeichnis Informationsbeschaffung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Im Unterverzeichnis Anhang-K3-A sind folgende Dokumente abzulegen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Für jedes Thema je durchsuchte Datenbank eine RIS-Datei aller durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Literaturstellen (alle Treffer) - <i>Im Unterverzeichnis Anhang-K3-B sind folgende Dokumente abzulegen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Für jedes Thema je durchsuchtes Studienregister eine RIS-Datei aller durch die Registerrecherche identifizierten Studien (alle Treffer) 	<div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;"><input type="checkbox"/></div> <div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;"><input type="checkbox"/></div> <div style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></div>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.6 „Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.6.4 „Referenzliste für Abschnitt K4.6.3“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.6.3 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.7 „Überführung des Nutzens“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.7.6 „Referenzliste für Abschnitt K4.7“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.7 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.11 „Zusammenführung von Nutzen und Kosten im entscheidungsanalytischen Modell“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.12 „Effizienzgrenzen-Analyse“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.13 „Sensitivitätsanalysen“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.14 „Ergebnisvergleich, Diskussion und Fazit“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.14.3 „Referenzliste für Abschnitt K4.14“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.14 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.15 „Ausgaben-Einfluss-Analyse“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.15.8 „Referenzliste für Abschnitt K4.15“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.15 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	<i>Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche und zur Suche in sonstigen einzelnen Datenbanken:</i>		
	- Im Anhang K4-A.1 sind Angaben zur Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-A.1.1 sind Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-A.1.2 sind Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach einem Maß des Gesamtnutzens enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-A.1.3 sind Angaben zur bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach epidemiologischen Daten enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-A.2 sind Angaben zu den Studien aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-B.1 sind Angaben zur Suchstrategie für die systematische Recherche in sonstigen einzelnen Datenbanken enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-B.2 sind Angaben zur Suchstrategie für eine Recherche in Leitliniendatenbanken enthalten.	<input type="checkbox"/>	
	- Im Anhang K4-C sind Angaben zu gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers enthalten.	<input type="checkbox"/>	
- Anhang K4-D enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).	<input type="checkbox"/>		

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	- Anhang K4-D.1 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund für die Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen.	<input type="checkbox"/>	
	- Anhang K4-D.2 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund für die Suche nach einem Maß des Gesamtnutzens.	<input type="checkbox"/>	
	- Anhang K4-D.3 enthält eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund für die Suche nach epidemiologischen Daten.	<input type="checkbox"/>	
	- Anhang K4-E enthält einen Bewertungsbogen zur Bewertung der allgemeinen Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen für jede eingeschlossene Studie.	<input type="checkbox"/>	
Modul K5 (Anlagen)	Anlagen zu Modul K4 A-Z Kodierung eintragen enthalten jeweils folgende Dokumente: Unterverzeichnis Befragung:		
	- <i>Falls in Modul K4 eine Befragung durchgeführt wurde:</i>		
	o Programmcodes, die für die Durchführung der Befragung verwendet wurden	<input type="checkbox"/>	
	o Die Syntax des Computerprogramms für die Befragung	<input type="checkbox"/>	
	o Erläuterungen zur Durchführung der Befragung	<input type="checkbox"/>	
	o PDF-Dokument zur Dokumentation der durchgeführten Befragung	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis Datenauswertung:		
	- <i>Für jede durchgeführte Datenauswertung ist separat anzugeben:</i>		

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	○ Dateien, die für die Datenauswertung verwendet wurden	<input type="checkbox"/>	
	○ Programmcodes, die für die Datenauswertung verwendet wurden	<input type="checkbox"/>	
	○ Variablenbuch, das für die Datenauswertung verwendet wurde	<input type="checkbox"/>	
	○ PDF-Dokument zur Dokumentation der Datenauswertung	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis GÖ-pU:		
	○ Projektberichte	<input type="checkbox"/>	
	○ Publikationen der gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis Informationsbeschaffung:		
	- <i>Im Unterverzeichnis Anhang K4-A sind folgende Dokumente abzulegen:</i>		
	○ Für jede Suche je durchsuchte Datenbank eine RIS-Datei aller durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Literaturstellen (alle Treffer)	<input type="checkbox"/>	
	- <i>Im Unterverzeichnis Anhang K4-B sind folgende Dokumente abzulegen:</i>		
	○ Für jede Suche je durchsuchte sonstige Datenbank eine RIS-Datei aller durch die Recherche identifizierten Studien (alle Treffer)	<input type="checkbox"/>	
	- <i>Im Unterverzeichnis Anhang-K4-D sind folgende Dokumente anzulegen:</i>		

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Volltexte für alle in den Referenzlisten in Anhang K4-D genannten Literaturzitate 	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis Modell:		
	- <i>Falls in Modul K4 ein entscheidungsanalytisches Modell verwendet wurde:</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dateien die für das entscheidungsanalytische Modell verwendet wurden (Basisfall; inkl. des vollständig replizierbaren bzw. lauffähigen Modells) 	<input type="checkbox"/>	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dateien, die für das entscheidungsanalytische Modell verwendet wurden (Szenarioanalysen; inkl. des vollständig replizierbaren bzw. lauffähigen Modells) 	<input type="checkbox"/>	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dateien, die für das entscheidungsanalytische Modell verwendet wurden (Sensitivitätsanalysen; inkl. des vollständig replizierbaren bzw. lauffähigen Modells) 	<input type="checkbox"/>	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PDF-Dokument zur Erklärung der einzelnen Dateien 	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis Programmcode:		
	- <i>Falls in Modul K4 indirekte Vergleiche dargestellt wurden:</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Programmcodes, die für die Durchführung indirekter Vergleiche verwendet wurden 	<input type="checkbox"/>	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ PDF-Dokument zur Dokumentation der durchgeführten indirekten Vergleiche 	<input type="checkbox"/>	
	Unterverzeichnis Volltexte:		
	- Volltexte für alle in den Referenzlisten für Modul K4 genannten Literaturzitate	<input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
	- RIS-Datei der Referenzlisten zu Modul K4	<input type="checkbox"/>	
Kostenbestimmung und epidemiologische Daten			
Modul K1	Abschnitt K1.6 „Kostendaten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.8 „Kostenbestimmung“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.8.5 „Referenzliste für Abschnitt K4.8“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.8 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.8.1 „Ergebnisse Informationsbeschaffung“ ist vollständig ausgefüllt.	<input type="checkbox"/>	
Modul K4 A-Z Kodierung eintragen	Abschnitt K4.10 „Epidemiologische Daten“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.10.6 „Referenzliste für Abschnitt K4.10“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.10 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Modul K5 (Anlagen)	Die Anlagen zu Modul K4 A-Z Kodierung eintragen enthalten folgende Dokumente: - Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt K4 genannten Literaturzitate - RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt K4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung			
Modul K4	Abschnitt K4.8.2 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ist vollständig ausgefüllt; im Abschnitt K4.8.2.7 „Referenzliste für Abschnitt K3.8.2“ ist eine Referenzliste der in Abschnitt K4.8.2 zitierten Literatur enthalten.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Checkliste zur Prüfung der formalen Vollständigkeit des Dossiers

Thema Modul	Anforderung	Anforderung erfüllt (ankreuzen, falls ja)	Prüfvermerk G-BA
Modul K5 (Anlagen)	Die Anlagen zu Modul K4 A-Z Kodierung eintragen enthalten folgende Dokumente: - Volltexte für alle in der Referenzliste für Abschnitt K4.8.2.7 genannten Literaturzitate - RIS-Datei der Referenzliste zu Abschnitt K4.8.2.7	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Kennzeichnung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen			
Modul K5 (Anlagen)	Modul K5 enthält ein PDF-Dokument, in dem die Dokumente aus Modul K5, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, benannt sind.	<input type="checkbox"/>	

Dokumentvorlage, Version vom 14.11.2013

Dossier zur Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß § 35b SGB V

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

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul K2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
K2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
K2.1 Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
K2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
K2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
K2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	6
K2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	6
K2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	7
K2.3 Auftrag des G-BA	8
K2.3.1 Patienten(sub)gruppe(n)	8
K2.3.2 Komparatoren	9
K2.3.3 Zeithorizont	9
K2.3.4 Perspektive(n).....	9
K2.3.5 Nutzen (Endpunkte), Kosten und Maß des Gesamtnutzens	10
K2.4 Versorgungsstudie.....	11
K2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul K2	11
K2.6 Referenzliste für Modul K2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle K2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle K2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle K2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
Tabelle K2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	7
Tabelle K2-5: Patienten(sub)gruppe(n) (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle K2-6: Komparatoren (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle K2-7: Zeithorizont (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle K2-8: Perspektive(n) (Angabe je Anwendungsgebiet)	10
Tabelle K2-9: Nutzen und Maß des Gesamtnutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	10
Tabelle K2-10: Kosten (Angabe je Anwendungsgebiet)	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
PZN	Pharmazentralnummer

K2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt K2.1),
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt K2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden,
- Beschreibung der Eckdaten des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 35b (1) SGB V (Abschnitt K2.3),
- Angaben zur Versorgungsstudie gemäß § 35b (2) SGB V, sofern eine solche Studie mit dem G-BA vereinbart wurde (Abschnitt K2.4).

Alle in den Abschnitten K2.1 und K2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt K2.6 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt K2.5 (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.

K2.1 Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel**K2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel**

Geben Sie in Tabelle K2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle K2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	
Handelsname:	
ATC-Code:	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle K2-2 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 K2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße

K2.1.2 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 Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**K2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle K2-3 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 Dokuments entsprechend zu verwenden.]

Tabelle K2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan-Status (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a

a: fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle K2-3 zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K2.2.2 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 K2-4 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 K2-4: 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 K2-4 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K2.3 Auftrag des G-BA

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Eckdaten des G-BA-Auftrags gemäß § 35b (1) SGB V beschrieben.

Dies beinhaltet insbesondere Angaben

- zu den in der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigenden Patientengruppen bzw. ggf. Patientensubgruppen,
- im Vergleich zu welchen anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen (Komparatoren) die Kosten-Nutzen-Bewertung durchgeführt werden soll,
- zum Zeithorizont,
- zur Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft bzw. ggf. zu weiteren Perspektiven,
- welche Art von Nutzen (Endpunkte) und Kosten und welches Maß des Gesamtnutzens bei der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigen sind.

Nachfolgend sind zunächst die Festlegungen des G-BA-Auftrags darzustellen. Dies erfolgt jeweils differenziert für die verschiedenen Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Die Umsetzung dieser Vorgaben ist in Modul K4 in Abschnitt K4.2 darzustellen.

K2.3.1 Patienten(sub)gruppe(n)

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die im Auftrag benannte(n) Patienten(sub)gruppe(n), für die die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen soll. Dies beinhaltet, sofern im Auftrag festgelegt, auch Angaben zu unterschiedlichen Patientengruppen (Patientensubgruppen), für die die Kosten-Nutzen-Bewertung getrennt durchgeführt werden muss. Geben Sie auch die Kurzbezeichnung der Patienten(sub)gruppe(n) an. Diese ist dann im Dossier, sofern gefordert, jeweils konsistent bei der Bezeichnung der Patienten(sub)gruppe(n) in den Tabellen einzutragen. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein.

Tabelle K2-5: Patienten(sub)gruppe(n) (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Patienten(sub)gruppe(n)	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	Bezeichnung	Kurzbezeichnung
<A>		Patienten(sub)gruppe 1	
<A>		Patienten(sub)gruppe n	
		Patienten(sub)gruppe 1	
		Patienten(sub)gruppe n	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

K2.3.2 Komparatoren

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle die im Auftrag benannten Arzneimittel und anderen Behandlungsformen (Komparatoren) ein, die im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung als Komparatoren betrachtet werden. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet bzw. jeden weiteren Komparator eine neue Zeile ein.

Tabelle K2-6: Komparatoren (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Komparatoren	Bezeichnung der Patientengruppe(n)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<A>		Komparator 1	
<A>		Komparator n	
		Komparator 1	
		Komparator n	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung			

K2.3.3 Zeithorizont

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle den (die) im Auftrag angegebenen Zeithorizont(e) der Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet bzw. jeden weiteren Zeithorizont eine neue Zeile ein.

Differenzieren Sie, sofern im Auftrag angegeben, zwischen studienbelegtem Zeithorizont und Modellzeithorizont.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K2-7: Zeithorizont (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung des Zeithorizonts
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<A>		
		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

K2.3.4 Perspektive(n)

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle die im Auftrag angegebene(n) Perspektive(n) der Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet bzw. jede weitere Perspektive eine neue Zeile ein.

Tabelle K2-8: Perspektive(n) (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Perspektive(n)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

K2.3.5 Nutzen (Endpunkte), Kosten und Maß des Gesamtnutzens

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle ein, welche Art von Nutzen (Endpunkte) und welches Maß des Gesamtnutzens bei der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigen sind. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet bzw. jeden weiteren Endpunkt eine neue Zeile ein.

Tabelle K2-9: Nutzen und Maß des Gesamtnutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung des Nutzens (Endpunkte)	Bezeichnung des Maß des Gesamtnutzens
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
<A>		Endpunkt 1	
<A>		Endpunkt n	
		Endpunkt 1	
		Endpunkt n	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle ein, welche Art von Kosten bei der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigen ist. Fügen Sie für jedes weitere Anwendungsgebiet bzw. jeden weiteren Endpunkt eine neue Zeile ein.

Tabelle K2-10: Kosten (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Kosten
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<A>		
<A>		
		
		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

K2.4 Versorgungsstudie

Im nachfolgenden Abschnitt werden, sofern eine Versorgungsstudie gemäß § 35b (2) SGB V vereinbart wurde, die Grundzüge des Studiendesigns und die in der Studie zu behandelnden Schwerpunkte und Fristen laut Vereinbarung mit dem G-BA dargestellt.

Wurde eine Versorgungsstudie gemäß § 35b (2) SGB V vereinbart?

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Benennen Sie nachfolgend die mit dem G-BA vereinbarten Grundzüge des Studiendesigns und die zu behandelnden Schwerpunkte der Versorgungsstudie (z. B. Angaben zu Patientengruppe(n), Komparator(en), Endpunkt(en)).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Benennen Sie weiterhin die mit dem G-BA vereinbarten Fristen zur Vorlage der Versorgungsstudie.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul K2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt K2.1 und im Abschnitt K2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K2.6 Referenzliste für Modul K2

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 14.11.2013

Dossier zur Kosten-Nutzenbewertung gemäß § 35b SGB V

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

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul K3 <<Kodierung A-Z>>

<<Anwendungsgebiet>>

Ergebnisse zum Nutzen und
Zusatznutzen

Stand: <<TT.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
K3 Modul K3 – allgemeine Informationen	6
K3.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul K3.....	7
K3.2 Methodik.....	8
K3.2.1 Fragestellung.....	8
K3.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens.....	8
K3.2.3 Informationsbeschaffung.....	9
K3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	9
K3.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	9
K3.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	10
K3.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	11
K3.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	11
K3.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	13
K3.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	13
K3.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	13
K3.2.5.3 Meta-Analysen.....	14
K3.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	15
K3.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	15
K3.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	16
K3.3 Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen.....	18
K3.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien.....	18
K3.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT.....	18
K3.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	18
K3.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	20
K3.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	23
K3.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT.....	23
K3.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT.....	25
K3.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	25
K3.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	28
K3.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	28
K3.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	29
K3.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	33
K3.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	34
K3.3.2 Weitere Unterlagen.....	34
K3.3.2.1 Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	34
K3.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	34
K3.3.2.1.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	34

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

K3.3.2.1.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	35
K3.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien...	35
K3.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	36
K3.3.2.2	Weitere Untersuchungen.....	37
K3.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	37
K3.3.2.2.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	37
K3.3.2.2.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	38
K3.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	38
K3.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	38
K3.3.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	39
K3.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nutzen und Zusatznutzen.....	39
K3.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	39
K3.4.2	Beschreibung des Nutzens und Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	39
K3.5	Liste der eingeschlossenen Studien.....	40
K3.6	Referenzliste.....	40
Anhang K3-A:	Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	41
Anhang K3-B:	Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	43
Anhang K3-C:	Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	44
Anhang K3-D:	Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	45
Anhang K3-E:	Methodik der eingeschlossenen Studien (RCT).....	46
Anhang K3-F:	Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle K3-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle K3-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Vergleichstherapie(n)	20
Tabelle K3-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit Vergleichstherapie(n)	20
Tabelle K3-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT	23
Tabelle K3-5: Studienpool – RCT	24
Tabelle K3-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT	26
Tabelle K3-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT (Wirkstoff A vs. Placebo)	27
Tabelle K3-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT (Wirkstoff A vs. Wirkstoff B)...	27
Tabelle K3-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT	27
Tabelle K3-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT	28
Tabelle K3-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT	29
Tabelle K3-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - RCT	30
Tabelle K3-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT	31
Tabelle K3-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT	31
Tabelle K3-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den relevanten RCT	32
Tabelle K3-16: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien	35
Tabelle K3-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien	35
Tabelle K3-18: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	36
Tabelle K3-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	38
Tabelle K3-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ..	46

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung K3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT	22
Abbildung K3-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <Wirkstoff A> versus <Wirkstoff B>	32

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

K3 Modul K3 – allgemeine Informationen

Modul K3 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt K3.1)
- Methodik der Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens (Abschnitt K3.2)
- Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen (Abschnitt K3.3)
- abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nutzen und Zusatznutzen (Abschnitt K3.4)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul K2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für alle Module des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung 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.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

K3.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul K3

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul K3 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 Nutzen und Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Schlussfolgerungen zum Nutzen und Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2 Methodik

Abschnitt K3.2 soll die Methodik der Bewertung des Nutzens bzw. 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.

Darüber hinaus sind die Festlegungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bei der Vergabe des Auftrags zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu berücksichtigen (siehe auch Modul K2). Von diesen Vorgaben darf nicht abgewichen werden.

K3.2.1 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(n)
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Verweisen Sie jeweils auf Vorgaben, die sich aus dem Auftrag des G-BA an das IQWiG ergeben (siehe auch Modul K2).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens

Die Untersuchung der in Abschnitt K3.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien und ggf. von Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkennt, durchgeführt 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 Nutzen bzw. 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. Verweisen Sie explizit auf Vorgaben, die sich aus dem Auftrag des G-BA an das IQWiG ergeben (siehe auch Modul K2).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des Nutzens bzw. 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 K3.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Recherche).

K3.2.3.1 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 erfolgt in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Dabei müssen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, dargestellt werden. Dazu gehören ggf. auch die Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkennt (siehe auch Modul K2). Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

K3.2.3.2 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 (Abschnitt K3.3.1) immer durchgeführt werden. Für nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt K3.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt K3.3.2.2) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der Nutzen bzw. Zusatznutzen bewertet wird.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 und 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.

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 [RCT]), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden.

Alle Suchstrategien sind in Anhang K3-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 >>

K3.2.3.3 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 (Abschnitt K3.3.1) immer durchgeführt werden. Für nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt K3.3.2.1) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt K3.3.2.2) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der Nutzen bzw. 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 Unternehmen 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 soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang K3-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 >>

K3.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten K3.2.3.2 und K3.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2.4 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 K3-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

- 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 >>

K3.2.5 Informationssynthese und -analyse

K3.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2, 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 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 K3 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen im Auftrag des G-BA an das IQWiG Endpunkten genannten Zielgrößen 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. 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 verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Verweisen Sie jeweils auf Vorgaben, die sich aus dem Auftrag des G-BA an das IQWiG ergeben (siehe auch Modul K2).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

K3.2.5.3 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 I^2 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 K3.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt K3.2.5.5).

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.2.5.4 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 >>

K3.2.5.5 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 K3.2.5.4 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 Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 für die Gesamtgruppe getroffenen Aussagen erfolgen. Dabei kann dargestellt werden, ob sich für unterschiedliche Patientengruppen unterschiedliche Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen ergeben.

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 >>

K3.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden 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

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. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen 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 K5 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.

K3.3 Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels zu beschreiben.

Abschnitt K3.3.1 enthält die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder einer der herangezogenen Vergleichstherapien (einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie) durchgeführt wurden. Dieser Abschnitt enthält darüber hinaus die Ergebnisse indirekter Vergleiche auf Basis dieser Studien, sofern solche indirekten Vergleiche erforderlich sind.

Abschnitt K3.3.2 enthält ggf. weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen. Dies können nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt K3.3.2.1) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt K3.3.2.2) sein. Weitere Unterlagen können in folgenden 2 Fällen vorgelegt werden:

1. Die weiteren Unterlagen sind zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens erforderlich und geeignet. Dies ist dann der Fall, wenn auf Basis dieser Unterlagen ein Beleg für einen Zusatznutzen in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom G-BA anerkannt wurde. Diese Unterlagen sind dann im Abschnitt K3.3.2 darzustellen einschließlich ggf. neuer Unterlagen, die sich auf Basis der zu aktualisierenden systematischen Recherche nach solchen Unterlagen ergeben haben.

2. Die Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkennt, sind keine randomisierten kontrollierten Studien. Diese Studien sind dann im Abschnitt K3.3.2 darzustellen einschließlich ggf. weiterer Studien, die sich auf Basis einer systematischen Recherche nach Studien vergleichbaren Typs ergeben haben.

K3.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien

K3.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT

K3.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

In der nachfolgenden Tabelle K3-1 sollen alle Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, einschließlich der Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkennt, 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*

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 K3-1: 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>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Wirkstoff A, Wirkstoff B, Placebo

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle K3-2 alle Studien (RCT), die mit einer der Vergleichstherapien, aber nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, einschließlich der Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkennt, benannt 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 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.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Vergleichstherapie(n)

Studie	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	abgeschlossen	12 Monate	Wirkstoff A, Wirkstoff B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle K3-1 und Tabelle K3-2 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 K3-3 an, welche der in Tabelle K3-1 und Tabelle K3-2 genannten Studien nicht für die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle K3-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit Vergleichstherapie(n)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

K3.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach RCT. 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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 K3-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt K3.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens.]

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 K3-1).

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

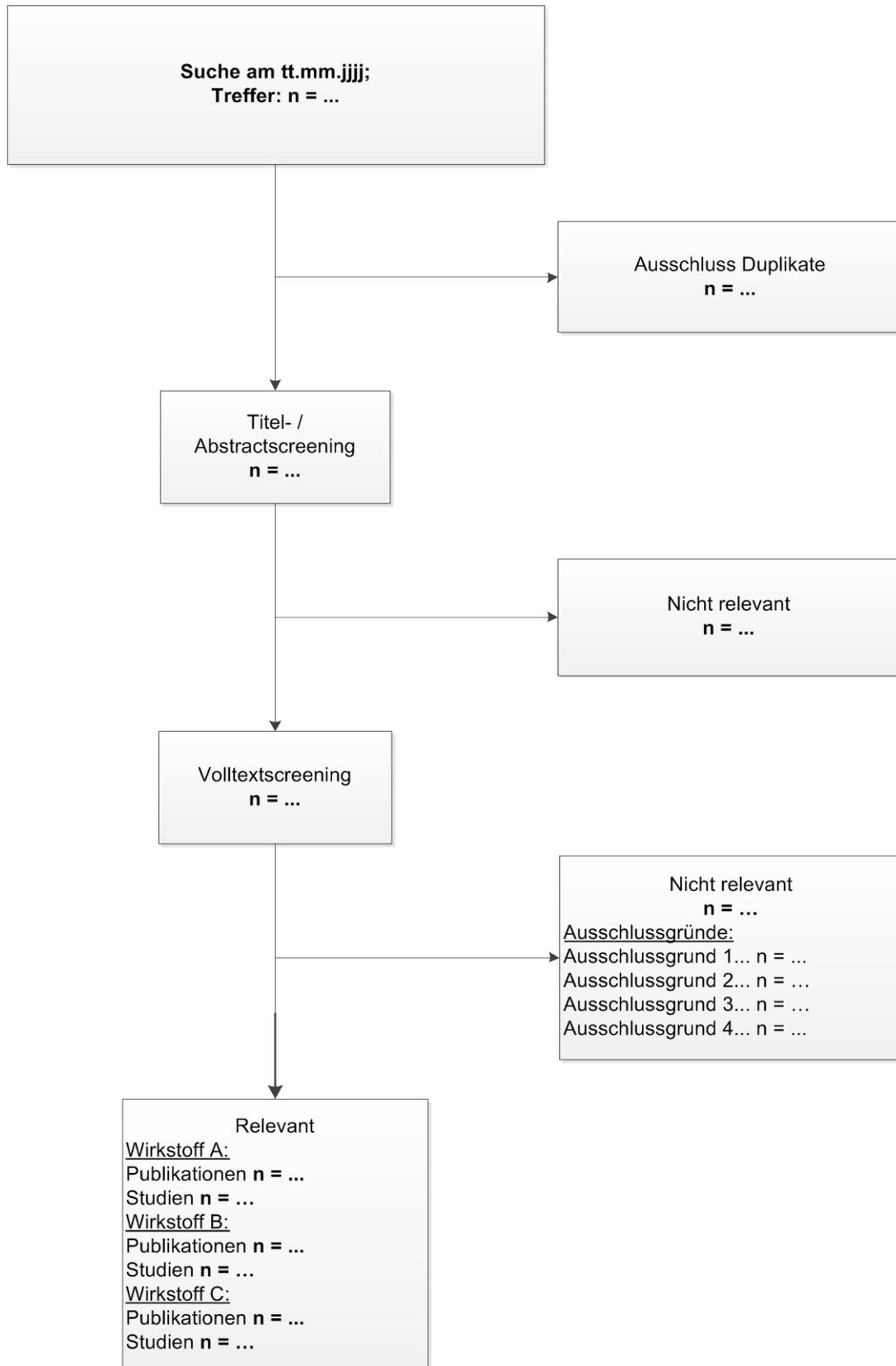


Abbildung K3-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

K3.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle K3-4 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 Abschnitt K3.3.1.1.1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (siehe Abschnitt K3.3.1.1.2). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang K3-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt K3.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens.]

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

Tabelle K3-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT

Studie	Therapiearme	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste des pU enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<Studie 1>	Wirkstoff A, Wirkstoff B, Placebo	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 K3-4 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 >>

K3.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte K3.3.1.1.1, K3.3.1.1.2 und K3.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter randomisierter kontrollierter Studien (exklusive laufender Studien). Führen Sie außerdem alle

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt K3.5 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 Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art des Vergleichs (Wirkstoff A vs. Placebo, Wirkstoff A vs. Wirkstoff B usw.). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul K3.

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

Tabelle K3-5: Studienpool – RCT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Zulassungsstudie (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<i>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools, z.B. „Therapieschema A“</i>						
Wirkstoff A vs. Placebo						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B						
Wirkstoff B vs. Wirkstoff C						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt K3.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt K3.5 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden..</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Führen Sie außerdem alle für die Bewertung relevanten RCT einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt K3.5 auf.

K3.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT

K3.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen RCT mindestens mit den in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle K3-6 bis Tabelle K3-9) genannten Informationen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der jeweils ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Trennen Sie bei Tabelle K3-6 und bei Tabelle K3-9 die jeweiligen Vergleiche mit Zwischenüberschriften (analog Tabelle K3-5). Erstellen Sie von Tabelle K3-7 bzw. Tabelle K3-8 für jeden Vergleich eine separate Tabelle und fügen Sie die Bezeichnung des Vergleichs in die Tabellenüberschrift und die Kopfzeile der Tabelle ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang K3-E zu hinterlegen.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT (Wirkstoff A vs. Placebo)

Studie	Wirkstoff A	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid	Placebo, 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle K3-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT (Wirkstoff A vs. Wirkstoff B)

Studie	Wirkstoff A	Wirkstoff B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid	yyy 50 µg, 2 Inhalationen bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle K3-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Wirkstoff A vs. Placebo				
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B				

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

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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang K3-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 K3-F.

Tabelle K3-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Wirkstoff A vs. Placebo							
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des Nutzens bzw. 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.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Wirkstoff A vs. Placebo					
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B					

K3.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 4 Abschnitte. Zunächst sollen für jede Studie die Operationalisierung des Endpunkts und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene dargestellt 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. Abschließend können indirekte Vergleiche durchgeführt 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,

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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 eines Vergleichs (z. B. Wirkstoff A vs. Wirkstoff B) 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 K3.2.5.3). 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 K3-12. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle K3-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - RCT

Studie	Operationalisierung
Wirkstoff A vs. Placebo	
<Studie 1>	
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang K3-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 K3-F.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Wirkstoff A vs. Placebo						
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B						

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 K3-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Wirkstoff A vs. Placebo	
<Studie 1>	
Wirkstoff A vs. Wirkstoff B	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten eines Vergleichs (z. B. Wirkstoff A vs. Wirkstoff B) 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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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.

Führen Sie diese Arbeitsschritte (Erstellung einer Meta-Analyse, Beschreibung der Ergebnisse, Begründung für den Verzicht auf Meta-Analysen bzw. den Einschluss einzelner Studien in die Meta-Analyse) getrennt für die einzelnen Vergleiche (z. B. Wirkstoff A vs. Placebo, Wirkstoff A vs. Wirkstoff B etc.) durch.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung K3-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <Wirkstoff A> versus <Wirkstoff B>

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die nachfolgenden Absätze des Abschnitts K3.3.1.3.1 sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche durchgeführt werden.

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

Tabelle K3-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den relevanten RCT

Anzahl Studien	Studien	zu bewertendes Arzneimittel	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•		•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

- *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.*
- *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 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

K3.3.1.3.2 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 K3.3.1.3.1. Die Angaben sollen getrennt für die einzelnen Vergleiche (z. B. Wirkstoff A vs. Placebo, Wirkstoff A vs. Wirkstoff B etc.) erfolgen.

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 >>

K3.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt K3.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.2 Weitere Unterlagen

K3.3.2.1 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

K3.3.2.1.1 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 K3.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt K3.3.1.1 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 >>

K3.3.2.1.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt K3.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt K3.3.1.2 zur Verfügung.***

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang K3-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 K3-F.

Tabelle K3-16: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.2.1.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

K3.3.2.1.3.1 <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 K3-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang K3-F. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang K3-F.

Tabelle K3-18: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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.

K3.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt K3.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.2.2 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2.1 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

K3.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2.1 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt K3.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt K3.3.1.1 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 >>

K3.3.2.2.2 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 K3.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt K3.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.2.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**K3.3.2.2.3.1 <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 K3-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

K3.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt K3.3.1.3.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt K3.3.2.3 soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte K3.3.2.1 und K3.3.2.2) 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 >>

K3.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nutzen und Zusatznutzen

K3.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.4.2 Beschreibung des Nutzens und Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten K3.3.1 und K3.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Nutzen und 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 ergibt (im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und / oder anderen berücksichtigten Vergleichstherapien). 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 K3.4.1 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*

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bzw. anderer berücksichtigter Vergleichstherapien)*

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3.5 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 >>

K3.6 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Anhang K3-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, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 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	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
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
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹³ 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.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

K3-A.1: Suche nach RCT

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-A.2: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-A.3: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K3-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, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

K3-B.1: Suche nach RCT

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-B.2: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-B.3: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K3-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien 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, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 K3.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

K3-C.1: Suche nach RCT

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-C.2: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-C.3: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K3-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, Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 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 K3.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

K3-D.1: Suche nach RCT

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-D.2: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K3-D.3: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Anhang K3-E: Methodik der eingeschlossenen Studien (RCT)

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt K3.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle K3-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
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)	

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von 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	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K3-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.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

Tabelle K3-21 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Ergebnisse zum Nutzen und 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 aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

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

Ergebnisse zum Nutzen und 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.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Dokumentvorlage, Version vom 14.11.2013

Dossier zur Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß § 35b SGB V

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

<<Pharmazeutischer Unternehmer>>

Modul K4 <<Kodierung A-Z>>

<<Anwendungsgebiet>>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Stand: <<XX.MM.JJJJ>>

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
K4 Modul K4 – allgemeine Informationen	9
K4.1 Zusammenfassung Modul K4	10
K4.2 Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung.....	11
K4.2.1 Szenario 1 (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)	11
K4.2.2 Szenario 2 bis n (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)....	12
K4.3 Allgemeine Hinweise zur Informationsbeschaffung.....	14
K4.3.1 Systematische bibliografische Literaturrecherche	15
K4.3.2 Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken	16
K4.3.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen der pharmazeutischen Unternehmer ..	17
K4.3.4 Expertenbefragung.....	17
K4.3.5 Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens	18
K4.3.6 Auswertung von Sekundär- bzw. Routinedaten	18
K4.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung	21
K4.4.1 Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen.....	21
K4.4.2 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells: Einflussdiagramm.....	22
K4.4.3 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells: Modellkonzept.....	23
K4.4.4 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation.....	24
K4.4.5 Maß des Gesamtnutzens	25
K4.4.6 Kostenbestimmung	26
K4.4.7 Epidemiologische Daten.....	27
K4.5 Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen	29
K4.5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	29
K4.5.2 Darstellung der relevanten gesundheitsökonomischen Evaluationen	29
K4.5.3 Referenzenliste für Abschnitt K4.5	32
K4.6 Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse	33
K4.6.1 Wahl der Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse.....	33
K4.6.2 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells	33
K4.6.2.1 Ergebnisse Informationsbeschaffung.....	33
K4.6.2.2 Einflussdiagramm	34

Kosten-Nutzen-Bewertung

K4.6.2.3	Modellkonzept	35
K4.6.2.4	Modellierungstechnik.....	36
K4.6.3	Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation.....	36
K4.6.3.1	Ergebnis Informationsbeschaffung	37
K4.6.3.2	Darstellung der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation.....	37
K4.6.4	Referenzenliste für Abschnitt K4.6	38
K4.7	Überführung des Nutzens.....	39
K4.7.1	Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens	39
K4.7.2	Änderung der Operationalisierung von Endpunkten und Transformation von Effektmaßen.....	40
K4.7.3	Darstellung der Daten aus der Nutzenbewertung, die in das entscheidungsanalytische Modell eingehen.....	41
K4.7.4	Maß des Gesamtnutzens	43
K4.7.4.1	Umsetzung der Eckpunkte des G-BA-Auftrags.....	43
K4.7.4.2	Ergebnisse Informationsbeschaffung – Maß des Gesamtnutzens.....	43
K4.7.4.3	Darstellung der Befragungen bzw. Publikationen	44
K4.7.4.3.1	Befragte Population.....	44
K4.7.4.3.2	Befragungs- und Analyseverfahren	44
K4.7.4.4	Ergebnisse – Werte des Gesamtnutzens.....	44
K4.7.5	Anwendung der Ergebnisse der Nutzenbewertung im entscheidungsanalytischen Modell	46
K4.7.6	Referenzenliste für Abschnitt K4.7	46
K4.8	Kostenbestimmung.....	47
K4.8.1	Ergebnisse Informationsbeschaffung	47
K4.8.2	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
K4.8.2.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	48
K4.8.2.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	48
K4.8.2.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	49
K4.8.2.4	Informationen zum Risk-Management-Plan.....	49
K4.8.2.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
K4.8.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt K4.8.2	50
K4.8.2.7	Referenzliste für Abschnitt K4.8.2	50
K4.8.3	Szenario 1 (<<Angabe einer Kurzbezeichnung>>).....	51
K4.8.3.1	Versorgungspfad bzw. Versorgungspfade	51
K4.8.3.2	Identifizierung des Ressourcenverbrauchs.....	51
K4.8.3.3	Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs (Mengengerüst)	52
K4.8.3.3.1	Leistungsbezogene Darstellung.....	53
K4.8.3.3.2	Ereignisbezogene Darstellung.....	56
K4.8.3.3.3	Mengengerüst – Therapiekosten	57
K4.8.3.4	Bewertung (Preise) des Ressourcenverbrauchs	59
K4.8.3.4.1	Bewertung (Preise) – Arzneimittel.....	59
K4.8.3.4.2	Bewertung – Therapiekosten.....	60
K4.8.3.5	Kostendaten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden	62
K4.8.3.5.1	Berechnung der Therapiekosten.....	63

Kosten-Nutzen-Bewertung

K4.8.4	Weitere vom G-BA definierte Szenarien – weitere Perspektiven	64
K4.8.5	Kostendaten für die Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	65
K4.8.5.1	Identifizierung des Ressourcenverbrauchs.....	65
K4.8.5.2	Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs (Mengengerüst)	65
K4.8.5.3	Bewertung (Preise) des Ressourcenverbrauchs	65
K4.8.5.4	Kostendaten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden	66
K4.8.6	Referenzliste für Abschnitt K4.8	67
K4.9	Diskontierung	68
K4.10	Epidemiologische Daten	69
K4.10.1	Ergebnisse Informationsbeschaffung – epidemiologische Daten.....	69
K4.10.2	Prävalenz, Inzidenz und Mortalität der Erkrankung in Deutschland.....	69
K4.10.3	Basisrisiko der Patientengruppe(n).....	70
K4.10.4	Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
K4.10.5	Weitere epidemiologische Daten.....	72
K4.10.6	Referenzenliste für Abschnitt K4.10	73
K4.11	Zusammenführung von Nutzen und Kosten im entscheidungsanalytischen Modell	74
K4.11.1	Modellpopulation.....	74
K4.11.2	Validierung des Modells.....	74
K4.11.3	Modellkalkulation.....	76
K4.12	Effizienzgrenzen-Analyse	79
K4.12.1	Szenario 1 (<Angabe der Kurzbezeichnung>)	81
K4.12.1.1	Ergebnisse zu Nutzen und Kosten	81
K4.12.1.2	Grafische Darstellung der Effizienzgrenzen	82
K4.12.1.3	Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens.....	83
K4.12.2	Weitere vom G-BA definierte Szenarien 2 bis n.....	86
K4.13	Sensitivitätsanalysen	87
K4.13.1	Strukturelle Sensitivitätsanalysen.....	89
K4.13.2	Univariate Sensitivitätsanalysen.....	89
K4.13.3	Multivariate Sensitivitätsanalysen.....	90
K4.13.4	Probabilistische Sensitivitätsanalyse	91
K4.14	Ergebnisvergleich, Diskussion und Fazit.....	93
K4.14.1	Ergebnisvergleich und Diskussion	93
K4.14.2	Fazit	93
K4.14.3	Referenzenliste für Abschnitt K4.14	94
K4.15	Ausgaben-Einfluss-Analyse	95
K4.15.1	Patientengruppe(n).....	95
K4.15.2	Kosten.....	96
K4.15.3	Szenario 1 (Referenzszenario): aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien.....	96
K4.15.4	Szenario 2 (Prognoseszenario): prognostizierte Kombination der Gesundheitstechnologien.....	97
K4.15.5	Weitere Szenarien.....	98

Kosten-Nutzen-Bewertung

K4.15.6 Ergebnis Ausgaben-Einfluss-Analyse	98
K4.15.7 Sensitivitätsanalysen.....	99
K4.15.8 Referenzenliste für Abschnitt K4.15	100
Anhang K4-A – Systematische bibliografische Literaturrecherche.....	101
Anhang K4-A.1 – Suchstrategie.....	101
Anhang K4-A.1.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen	102
Anhang K4-A.1.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens	102
Anhang K4-A.1.3 – Suche nach epidemiologischen Daten	103
Anhang K4-A.2 – Studien aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche...	103
Anhang K4-A.2.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen	105
Anhang K4-A.2.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens	105
Anhang K4-A.2.3 – Suche nach epidemiologischen Daten	105
Anhang K4-B – Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken	106
Anhang K4-B.1 – einzelne Datenbanken	106
Anhang K4-B.2 – Leitlinien	108
Anhang K4-C – Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers	110
Anhang K4-D – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund	111
Anhang K4-D.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen.....	111
Anhang K4-D.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens	111
Ggf. Anhang K4-D.3 – Suche nach epidemiologischen Daten	111
Anhang K4-E – Bewertungsbogen - allgemeine Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle K4-1: Übersicht über die Szenarien	11
Tabelle K4-2: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung – Szenario 1 (<< <i>Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1</i> >>)	12
Tabelle K4-3: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung – Szenario 2 bis n (<< <i>Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1</i> >>)	13
Tabelle K4-4: Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung	20
Tabelle K4-5: Liste relevanter Publikationen und Daten – Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen.....	29
Tabelle K4-6: Studiendesign und Studienpopulation.....	30
Tabelle K4-7: Daten zu Nutzen und Kosten	30
Tabelle K4-8: Ergebnisse der Basisfallanalyse	31
Tabelle K4-9: Liste relevanter Publikationen und Daten – Einflussdiagramm	34
Tabelle K4-10: Liste relevanter Publikationen und Daten – Modellkonzept.....	34
Tabelle K4-11: Darstellung der Interaktionsbeziehungen der Einzelkomponenten des Modells.....	35
Tabelle K4-12: Liste relevanter Publikationen und Daten – Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation	37
Tabelle K4-13: Definition der Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens	39
Tabelle K4-14: Übersicht Endpunkte Kosten-Nutzen-Bewertung.....	41
Tabelle K4-15: interventionsbezogener Effekt <Endpunkt 1>	42
Tabelle K4-16: Liste relevanter Publikationen und Daten – Maß des Gesamtnutzens.....	43
Tabelle K4-17: Übersicht Gewichte oder Nutzwerte zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens	45
Tabelle K4-18: Liste relevanter Publikationen und Daten – Kostenbestimmung.....	48
Tabelle K4-19: Ressourcenverbrauch aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft	52
Tabelle K4-20: Mengengerüst leistungsbezogen – Arzneimittel.....	54
Tabelle K4-21: Mengengerüst leistungsbezogen – ambulante Leistungen.....	54
Tabelle K4-22: Mengengerüst leistungsbezogen – stationäre Leistungen.....	55
Tabelle K4-23: Mengengerüst leistungsbezogen – sonstige Leistungen	55
Tabelle K4-24: Mengengerüst ereignisbezogen – <Ereignis 1>.....	57
Tabelle K4-25: Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer.....	58
Tabelle K4-26: Mengengerüst – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren.....	58
Tabelle K4-27: Bewertung (Preise) – Arzneimittel	59
Tabelle K4-28: Bewertung (Preise) – ambulante Leistungen	60
Tabelle K4-29: Bewertung (Preise) – stationäre Leistungen	60
Tabelle K4-30: Bewertung (Preise) – weitere Leistungen	60
Tabelle K4-31: Zuzahlungen.....	60

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-32: Bewertung (Preise) – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren	61
Tabelle K4-33: Zuzahlungen – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren.....	61
Tabelle K4-34: Kosten pro Leistung pro Patient (leistungsbezogen)	63
Tabelle K4-35: Kosten pro Ereignis pro Patient (ereignisbezogen)	63
Tabelle K4-36: Therapiekosten pro Patient	64
Tabelle K4-37: Kosten pro Leistung (leistungsbezogen).....	66
Tabelle K4-38: Kosten pro Ereignis (ereignisbezogen).....	67
Tabelle K4-39: Liste relevanter Publikationen und Daten – epidemiologische Daten	69
Tabelle K4-40: Anzahl der GKV-Patienten in der Patientengruppe.....	70
Tabelle K4-41: Basisrisiko Patientengruppe(n)	71
Tabelle K4-42: Versorgungsanteile	72
Tabelle K4-43: Übersicht weitere epidemiologische Daten	72
Tabelle K4-44: Definition der Inputvariablen und Herleitung der Zwischen- und Endergebnisse.....	77
Tabelle K4-45: (Numerische) Werte der Inputvariablen entscheidungsanalytisches Modell – Szenario 1 (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>).....	78
Tabelle K4-46: Ergebnisse zu <Endpunkt 1>	81
Tabelle K4-47: Ergebnisse Maß des Gesamtnutzens – Szenario 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>)	84
Tabelle K4-48: Zusammenführung der Ergebnisse – Szenario 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>)	85
Tabelle K4-49: Parameter und verwendete Parameterwerte der Sensitivitätsanalysen	88
Tabelle K4-50: Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen <Endpunkt 1>	89
Tabelle K4-51: Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen <Endpunkt 1>	91
Tabelle K4-52: Ergebnisse probabilistische Sensitivitätsanalyse < Endpunkt 1>	92
Tabelle K4-53: Patientengruppe – Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	95
Tabelle K4-54: Ausgaben-Einfluss-Analyse – eingehende Kostendaten	96
Tabelle K4-55: Versorgungsanteile Szenario 1	97
Tabelle K4-56: Versorgungsanteile Szenario 2 (Prognoseszenario).....	98
Tabelle K4-57: Ergebnisse Ausgaben-Einfluss-Analyse	99
Tabelle K4-58: Ergebnisse Sensitivitätsanalyse für die Ausgaben-Einfluss-Analyse.....	100
Tabelle K4-59: Liste relevanter Publikationen – systematische bibliografische Literaturrecherche	105
Tabelle K4-60: Liste relevanter Publikationen und Daten – sonstige Datenbanken (einzelne Datenbanken).....	107
Tabelle K4-61: Liste relevanter Publikationen und Daten – sonstige Datenbanken (Leitlinien).....	109
Tabelle K4-62: Liste der gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers	110
Tabelle K4-63: Bewertungsbogen allgemeine Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	113

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung K1: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche 104

Kosten-Nutzen-Bewertung

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM	Arzneimittel
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICER	inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Incremental Cost Effectiveness Ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KA	Kostenanalyse (Cost Analysis)
KKA	Krankheitskosten-Analyse (Cost Of Illness Analysis)
KMA	Kosten-Minimierungs-Analyse (Cost Minimization Analysis)
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse (Cost Effectiveness Analysis)
KNWA	Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost Utility Analysis)
KNA	Kosten-Nutzen-Analyse (Cost Benefit Analysis)
LYG	gewonnenes Lebensjahr (Life Year Gained)
QALY	qualitätsadjustiertes Lebensjahr (Quality-Adjusted Life Year)

K4 Modul K4 – allgemeine Informationen

In Modul K4 sind die Vorgehensweise, die Datenbasis und die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung einzutragen bzw. darzustellen. Dazu gehören:

- Beschreibung und Begründung des Vorgehens (mittels entscheidungsanalytischen Modells oder mittels begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation; sog. „piggyback“-Studie),
- Überführung des Nutzens,
- Kostenbestimmung,
- Darstellung und Beschreibung der in die Analyse eingehenden epidemiologischen Daten,
- Zusammenführung von Nutzen und Kosten im entscheidungsanalytischen Modell,
- Ergebnisse der Effizienzgrenzen- und der Ausgaben-Einfluss-Analyse.

Für die vorliegende Bewertung sind die Festlegungen zu berücksichtigen, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei der Vergabe des Auftrags zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommen hat (siehe Modul K2).

Alle Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Eine Abweichung von den methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung. Die Kapitel enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste. Sofern die angewandte Vorgehensweise bereits in einem vorhergehenden Abschnitt beschrieben wurde, kann auf diesen verwiesen werden.

Sofern innerhalb der Patientengruppe weitere Patientensubgruppen betrachtet werden, ist die Kosten-Nutzen-Bewertung zunächst für die gesamte im G-BA-Auftrag benannte Patientengruppe und separat für die weiteren Patientensubgruppen durchzuführen.

Sofern mehrere Anwendungsgebiete im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet werden, ist das vorliegende Dokument separat für jedes Anwendungsgebiet zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul K2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für alle Module des Dossiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung zu verwenden.

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

K4.1 Zusammenfassung Modul K4

Erstellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte (je Abschnitt maximal 300 Wörter) von Modul K4. Gehen Sie, wenn notwendig, kurz auf die Vorgehensweise bei der Kosten-Nutzen-Bewertung (inklusive Informationsbeschaffung) und die Ergebnisse ein.

Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Überführung des Nutzens (Maß des Gesamtnutzens)

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kostenbestimmung

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zusammenführung von Nutzen und Kosten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse Effizienzgrenzen-Analyse

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ergebnisse Ausgaben-Einfluss-Analyse

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Schlussfolgerungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.2 Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung

Im nachfolgenden Abschnitt ist ein Überblick über die Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung zu geben. Dazu gehören die Vorgaben des G-BA-Auftrags (siehe Modul K2) sowie wesentliche Aspekte der Umsetzung dieser Vorgaben. Wenn der G-BA verschiedene Szenarien beauftragt, z. B. durch die Vorgabe unterschiedlich langer Zeithorizonte (z. B. studienbelegt und lebenslang), sind die Szenarien in einer Tabelle darzustellen, mit einer Kurzbezeichnung zu benennen und laufend durchzunummerieren.

Tabelle K4-1: Übersicht über die Szenarien

Lfd. Nr.	Kurzbezeichnung	Langbezeichnung
1		
2		
3		
4		

K4.2.1 Szenario 1 (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)

Benennen Sie bitte die Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung im Szenario 1 (Angabe der Kurzbezeichnung) und tragen Sie diese in Tabelle K4-2 ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-2: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung – Szenario 1 (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)

Kernpunkte	Erläuterung
Anwendungsgebiet	
Festgelegte Patientengruppe(n)	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. andere Arzneimittel und Behandlungsformen (Komparatoren)	
Perspektive	
Zeithorizont	
Nutzen (Endpunkte)	
Maß des Gesamtnutzens	
Kosten	
Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse	<i>z. B. Kosten-Nutzen-Bewertung mittels begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation oder mittels entscheidungsanalytischen Modells</i>
Basisjahr (Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung)	

K4.2.2 Szenario 2 bis n (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)

Sofern im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung weitere Szenarien vom G-BA beauftragt wurden, benennen (z. B. Szenario 2: verlängerter Zeithorizont, Szenario 3: erweiterte Perspektive etc.) und erläutern Sie diese. Beschreiben Sie insbesondere die Abweichungen vom Szenario 1. Fügen Sie die oben in der Tabelle K4-1 eingeführten Kurzbezeichnungen nach den durch Nummern gekennzeichneten Szenarien ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-3: Kernpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung – Szenario 2 bis n (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)

Kernpunkte	Erläuterung
Anwendungsgebiet	
Festgelegte Patientengruppe(n)	
Zu bewertendes Arzneimittel	
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. andere Arzneimittel und Behandlungsformen (Komparatoren)	
Perspektive	
Zeithorizont	
Nutzen (Endpunkte)	
Maß des Gesamtnutzens	
Kosten	
Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse	<i>z. B. Kosten-Nutzen-Bewertung mittels begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation oder mittels entscheidungsanalytischen Modells</i>
Basisjahr (Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung)	

K4.3 Allgemeine Hinweise zur Informationsbeschaffung

In Abschnitt K4.3 werden die verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung im Rahmen der Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung beschrieben. Dieser Abschnitt hat das Ziel, die wesentlichen Aspekte der an verschiedenen Stellen in diesem Modul zum Einsatz kommenden Vorgehensweisen zusammenfassend zu erläutern.

Die wesentlichen Vorgehensweisen sind:

- systematische bibliografische Literaturrecherche
- systematische Recherche in sonstigen Datenbanken
- gesundheitsökonomische Evaluationen der pharmazeutischen Unternehmer
- Expertenbefragung
- Befragung zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens
- Auswertung von Sekundär- und Routinedaten

Für die einzelnen Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung sind bestimmte Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung zwingend erforderlich, z. B. eine systematische bibliografische Literaturrecherche, um zu gewährleisten, dass eine vollständige Datenbasis zu einer Fragestellung in die Bewertung einfließt. Optional können weitere Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung angewendet werden.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung ist / sind die für die einzelnen Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung gewählte(n) Vorgehensweise(n) in Abschnitt K4.4 zu beschreiben.

Die Ergebnisse der Informationsbeschaffung (z. B. relevante Publikationen aus einer Recherche in sonstigen Datenbanken, die in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen) sind für jeden Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung in den entsprechenden Abschnitten darzustellen.

Nachfolgend werden die einzelnen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung allgemein beschrieben. Es wird erläutert, welche Vorgehensweise für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung erforderlich ist oder optional durchgeführt werden kann. Weiterhin werden die allgemeinen Anforderungen an die Informationsbeschaffung dargestellt.

Zusätzlich zu den nachfolgend beschriebenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung sind im Rahmen der einzelnen Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung relevante Inhalte der Versorgungsstudie, sofern mit dem G-BA vereinbart, zu berücksichtigen (siehe Modul K2).

K4.3.1 Systematische bibliografische Literaturrecherche

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche ist bei den folgenden Schritten der Kosten-Nutzen-Bewertung erforderlich:

- Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen (Abschnitt K4.5),
- Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse (Abschnitt K4.6),¹
 - Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells für die Erstellung des Modellkonzepts (Abschnitt K4.6.2),
oder alternativ
 - Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation (Abschnitt K4.6.3),
- Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens, sofern im Auftrag vorgesehen (Abschnitt K4.7.4).
- Wenn epidemiologische Daten aus Deutschland, die bevorzugt heranzuziehen sind, nicht gefunden werden, müssen epidemiologische Daten aus anderen europäischen Ländern identifiziert werden (Abschnitt K4.10).

Für folgende Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine systematische bibliografische Literaturrecherche optional:

- Kostenbestimmung (Abschnitt K4.8),
- Identifizierung von epidemiologischen Daten (Abschnitt K4.10).

Pro Fragestellung sind die Ein- und Ausschlusskriterien zu benennen und dabei, soweit möglich, Aussagen zur Population, zur Intervention und zum Studientyp (z. B. gesundheitsökonomische Evaluationen) zu machen. Weiterhin sind Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht darzustellen.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche soll mindestens eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE umfassen.

Bei der Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen (inklusive Kostenanalysen) soll zusätzlich in einer spezifischen gesundheitsökonomischen Datenbank wie z. B. der NHS Economic Evaluation Database (Economic Evaluation) oder der Health Economic Evaluations Database (HEED) sowie in der Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) gesucht werden.

¹ In Abhängigkeit von der gewählten Vorgehensweise ist eine Informationsbeschaffung entweder für die Erstellung eines Einflussdiagramms und Modellkonzepts oder für die Identifizierung begleitender gesundheitsökonomischer Evaluationen durchzuführen.

Optional kann die Suche auf weitere themenspezifische Datenbanken wie z. B. Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), CINAHL oder PsycINFO ausgedehnt werden.

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. gesundheitsökonomische Evaluationen), sollen aktuelle validierte Filter verwendet werden.

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der beschriebenen Rechenschritte ist von 2 Personen unabhängig voneinander durchzuführen. Die angewandte Vorgehensweise ist zu beschreiben.

Alle Suchstrategien und die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Selektion (Flussdiagramm) sind in Anhang K4-A darzustellen. Weiterhin sind dort in einer Tabelle alle eingeschlossenen Publikationen sowie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aufzulisten. Aus dieser Liste soll hervorgehen, für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung diese herangezogen werden.

K4.3.2 Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken

Für folgende Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine systematische Recherche in sonstigen Datenbanken erforderlich:

- Erstellung des Einflussdiagramms (Abschnitt K4.6.2.2)²,
- Kostenbestimmung (Abschnitt K4.8),
- Identifizierung von epidemiologischen Daten (Abschnitt K4.10).

Für folgenden Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine systematische Recherche in sonstigen Datenbanken optional:

- Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells: Erstellung des Modellkonzepts (Abschnitt K4.6.2.3).

Pro Fragestellung sind die Ein- und Ausschlusskriterien zu benennen und dabei Aussagen z. B. zur Population, zur Intervention und zum Studientyp zu machen. Weiterhin sind Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht darzustellen.

Eine systematische Recherche in sonstigen Datenbanken (z. B. GBE-Bund, Statistisches Bundesamt, Große Deutsche Spezialitätentaxe [Lauer-Taxe] für Arzneimittelpreise) hat das Ziel, weitere für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevante Daten (z. B. Kostendaten, epidemiologische Daten) bzw. Publikationen zu identifizieren. Dies kann auch eine Recherche nach Leitlinien, insbesondere nach deutschen Leitlinien, umfassen.

² Sofern die Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells durchgeführt wird.

Die Vorgehensweise bei der Selektion relevanter Publikationen und Daten aus dem Ergebnis der beschriebenen Rechenschritte ist zu beschreiben.

Alle Suchstrategien und Rechercheergebnisse sind in Anhang K4-B zu dokumentieren. Weiterhin sind dort in einer Tabelle alle eingeschlossenen Publikationen und Daten aufzulisten. Aus der Liste soll hervorgehen, für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung diese herangezogen werden.

K4.3.3 Gesundheitsökonomische Evaluationen der pharmazeutischen Unternehmer

Die Auflistung der gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers ist für folgende Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung erforderlich:

- Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen (Abschnitt K4.5),
- Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells für die Erstellung des Modellkonzepts (Abschnitt K4.6.2.3)³,
- Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation (Abschnitt K4.6.3)⁴.

Für folgenden Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine Recherche in sonstigen Datenbanken optional:

- Kostenbestimmung (Abschnitt K4.8).

Für die Identifizierung von gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Informationsbeschaffung erforderlich.

Die vollständige Auflistung aller gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers erfolgt in Anhang K4-C.

K4.3.4 Expertenbefragung

Für folgende Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung kann eine Expertenbefragung optional durchgeführt werden:

- Erstellung des Einflussdiagramms (Abschnitt K4.6.2.2),
- Erstellung des Modellkonzepts (Abschnitt K4.6.2.3),
- Kostenbestimmung (Abschnitt K4.8),
- Identifizierung epidemiologischer Daten (Abschnitt K4.10).

³ Sofern die Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells erfolgt.

⁴ Sofern die Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation erfolgt.

Eine Expertenbefragung dient u. a. der Ergänzung einer systematischen bibliografischen Literaturrecherche bzw. einer systematischen Recherche in sonstigen Datenbanken, um z. B. fehlende, aber für die Modellierung notwendige Werte zu liefern, die zum Abgleich mit dem deutschen Versorgungskontext und zur Überprüfung von Annahmen im Modell bzw. im Rahmen der Kostenbestimmung herangezogen werden können.

Die Durchführung der Expertenbefragung ist in Abschnitt K4.4 darzustellen. Folgende Informationen sind darzustellen:

- Auswahl, Anzahl, Rekrutierung und Fachrichtung / Disziplin der Experten und Erläuterung zur Frage der Repräsentativität,
- angewandte Vorgehensweise, Inhalte, Rücklauf der Befragung,
- Vorgehensweise bei der Analyse,
- Prozess der Konsensfindung.

K4.3.5 Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche ist immer durchzuführen. Eine Befragung zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens ist erforderlich, sofern im Rahmen einer solchen Recherche keine relevanten Publikationen identifiziert werden konnten.

Für die Befragung ist keine gesonderte Beschreibung der Informationsbeschaffung erforderlich. Die Durchführung der Befragung ist in Abschnitt K4.7.4 zu beschreiben. Folgende Informationen sind darzustellen:

- Auswahl, Anzahl, Rekrutierung und soziodemografische Charakteristika der befragten Population und Erläuterung zur Frage der Repräsentativität,
- Befragungs- und Analyseverfahren (Instrument und Design der Befragung, Analyseverfahren, Umgang mit Unsicherheit).

Weitere Informationen zur Analyseverfahren wie z. B. das Variablenbuch (Namen der Variablen, Labels, inhaltliche Beschreibung), die Fallzahl, die fehlenden Werte pro Variable oder die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form sind in Modul K5 in einem gesonderten Anhang darzustellen.

K4.3.6 Auswertung von Sekundär- bzw. Routinedaten

Für folgende Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung kann eine Auswertung von Sekundär- bzw. Routinedaten optional durchgeführt werden:

- Kostenbestimmung (Abschnitt K4.8),
- Identifizierung epidemiologischer Daten (Abschnitt K4.10).

Datenauswertungen können Analysen von Routinedaten oder von anderen (Sekundär-)Daten aus krankheits- oder bevölkerungsbezogenen Registern sein. Routinedaten werden definiert als prozessproduzierte, umfangreiche Informationssammlungen, die im Rahmen der Verwaltung, Leistungserbringung bzw. Kostenerstattung (z. B. gesetzliche Kranken-, Renten- oder Unfallversicherung) anfallen und elektronisch erfasst werden. Diese werden neben Daten aus amtlichen Statistiken und krankheitsbezogenen Registern sowie zu anderen Zwecken erhobenen Primärdaten auch unter dem Begriff „Sekundärdaten“ zusammengefasst⁵.

Die Durchführung der Datenauswertung ist in Abschnitt K4.4 darzustellen. Folgende Informationen sind darzustellen:

- Beschreibung der Datenquelle (insbesondere Repräsentativität, Vollständigkeit relevanter Dateneinheiten, Vollzähligkeit der interessierenden Population, Qualität der zugrunde liegenden Daten),
- Definition der analysierten Population bzw. Stichprobe: Selektionskriterium (z. B. ausgeschlossene Merkmale, begleitende Erkrankungen / Komorbidität, Einteilung nach Schweregrad),
- Vorgehensweise bei der Auswertung (Methodik): insbesondere Aggregationsniveau der Analyse (Fall, Versicherter, Gruppe), Operationalisierung des Krankheitsereignisses (z. B. Schweregrad), ggf. Risikoadjustierung.

Weitere Informationen zur Datenauswertung wie z. B. das Variablenbuch (Namen der Variablen, Labels, inhaltliche Beschreibung), die Fallzahl, die fehlenden Werte pro Variable oder die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form sind in Modul K5 in einem gesonderten Anhang darzustellen.

Die nachfolgende Tabelle K4-4 gibt einen Überblick darüber, welche Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung erforderlich sind oder optional durchgeführt werden können.

⁵ Pfaff H, Neugebauer EAM, Glaeske G, Schrappe M. Lehrbuch Versorgungsforschung. Stuttgart: Schattauer; 2011.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-4: Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung

Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung	Systematische bibliografische Literaturrecherche	Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken	Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers	Expertenbefragung	Befragung zur Herleitung von Nutzwerten oder Gewichten	Auswertung von Sekundär- bzw. Routinedaten
Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen (K4.5)	erforderlich ²	nicht zutreffend	erforderlich ³	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungs-analytischen Modells: Einflussdiagramm (K4.6.2.2) ¹	nicht zutreffend	erforderlich	nicht zutreffend	optional	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungs-analytischen Modells: Modellkonzept (K4.6.2.3) ¹	erforderlich ²	optional	erforderlich ³	optional	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation (K4.6.3) ¹	erforderlich ²	nicht zutreffend	erforderlich ³	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Maß des Gesamtnutzens (K4.7.4)	erforderlich	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	erforderlich, wenn die systematische Literaturrecherche ohne Ergebnis bleibt	nicht zutreffend
Kostenbestimmung (K4.8)	optional ²	erforderlich	optional ³	optional	nicht zutreffend	optional
Epidemiologische Daten (K4.10)	erforderlich, wenn Daten aus anderen Ländern, sonst optional	erforderlich	nicht zutreffend	optional	nicht zutreffend	optional
<p>1: In Abhängigkeit von der gewählten Vorgehensweise ist eine Informationsbeschaffung nicht für alle drei Schritte Erstellung eines Einflussdiagramms, Erstellung eines Modellkonzepts oder Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation durchzuführen.</p> <p>2: Es wird empfohlen diese systematische bibliografische Literaturrecherche gemeinsam für die gekennzeichneten Schritte durchzuführen.</p> <p>3: Es wird empfohlen die gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers gemeinsam für die gekennzeichneten Schritte aufzulisten.</p>						

K4.4 Beschreibung der Informationsbeschaffung

Im nachfolgenden Abschnitt ist zu beschreiben, welche der in Abschnitt K4.3 dargestellten Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung zum Einsatz gekommen sind. Dies ist separat für jeden Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung darzustellen.

Es ist möglich, für mehrere Fragestellungen bzw. für mehrere Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung eine gemeinsame Recherche durchzuführen. So kann eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowohl für den Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen als auch zur Identifizierung relevanter Publikationen für die Modellerstellung genutzt werden. In einem solchen Fall werden die Suchstrategie (Anhang K4-A.1), das Flussdiagramm, die Liste der relevanten Publikationen (beide Anhang K4-A.2) und die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund (Anhang K4-D) auch gemeinsam für diese Recherche ausgefüllt und müssen nicht getrennt dargestellt werden. Eine Recherche in sonstigen Datenbanken (z. B. nach Leitlinien) kann relevante Publikationen sowohl für die Erstellung des Einflussdiagramms als auch für die Darstellung des Versorgungspfades oder die Kostenbestimmung liefern. Die angewandten Vorgehensweisen sind einmal ausführlich darzustellen. Im Weiteren kann jeweils auf den Abschnitt, in dem die Vorgehensweise erstmals erläutert wurde, verwiesen werden. Abweichungen gegenüber dieser Beschreibung sind jedoch darzustellen.

K4.4.1 Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen

Für den Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen ist eine **systematische bibliografische Literaturrecherche** durchzuführen nach in vergleichbaren Kontexten durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren. Der Zeitraum der Recherche soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren erschienenen Publikationen eingeschlossen werden.

Weiterhin sind alle **gesundheitsökonomischen Evaluationen** für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren, für die der **pharmazeutische Unternehmer** Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufzulisten (Anhang K4-C). Der Zeitraum soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen eingeschlossen werden.

Nachfolgend sind die Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Erläutern Sie die systematische bibliografische Literaturrecherche. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Erläutern Sie die gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.2 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells: Einflussdiagramm

Für die Erstellung des Einflussdiagramms ist eine **systematische Recherche in sonstigen Datenbanken** (z. B. nach Leitlinien) erforderlich.

Optional kann eine ergänzende **Expertenbefragung** durchgeführt werden.

Nachfolgend sind die Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken

Erläutern Sie die Recherche in sonstigen Datenbanken. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Expertenbefragung

Sofern eine Expertenbefragung durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.3 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells: Modellkonzept

Für die Erstellung des Modellkonzepts ist eine **systematische bibliografische Literaturrecherche** durchzuführen nach in vergleichbaren Kontexten durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen mit entscheidungsanalytischem Modell für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren. Die Suche kann auch über das Krankheitsbild erfolgen, wenn sichergestellt ist, dass alle gesundheitsökonomischen Evaluationen mit entscheidungsanalytischem Modell gefunden werden. Der Zeitraum der Recherche soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren erschienenen Publikationen eingeschlossen werden. Ziel ist es, für die Erstellung des Modellkonzepts nutzbare entscheidungsanalytische Modelle, d. h. Modelle mit vergleichbarer Fragestellung, zu identifizieren, um Anhaltspunkte für die Modellstruktur zu erhalten. Stößt man in der Literaturrecherche auf mehrere Adaptionen desselben Ursprungsmodells, sollen, sofern keine Veränderungen gegenüber dem Ursprungsmodell vorgenommen wurden, primär die jeweiligen Ursprungsmodelle verwendet werden.

Weiterhin sind alle **gesundheitsökonomischen Evaluationen** für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren der letzten 5 Jahre, für die der **pharmazeutische Unternehmer** Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufzulisten (Anhang K4-C). Der Zeitraum soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen eingeschlossen werden.

Optional kann eine ergänzende **systematische Recherche in sonstigen Datenbanken** oder eine **Expertenbefragung** durchgeführt werden.

Nachfolgend sind die Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Erläutern Sie die systematische bibliografische Literaturrecherche. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Erläutern Sie die gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Literatur zum Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken

Sofern eine Recherche in sonstigen Datenbanken durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Literatur zum Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Expertenbefragung

Sofern eine Expertenbefragung durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.4 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation ist eine **systematische bibliografische Literaturrecherche** durchzuführen nach in Deutschland durchgeführten begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluationen für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren. Der Zeitraum der Recherche soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren erschienenen Publikationen eingeschlossen werden.

Weiterhin sind alle **gesundheitsökonomischen Evaluationen** der letzten 5 Jahre für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren, für die der **pharmazeutische Unternehmer** Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufzulisten (Anhang K4-C). Der Zeitraum soll so gewählt werden, dass mindestens die in den letzten 5 Jahren durchgeführten gesundheitsökonomischen Evaluationen eingeschlossen werden.

Nachfolgend sind die Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Erläutern Sie die systematische bibliografische Literaturrecherche. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Erläutern Sie die gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.5 Maß des Gesamtnutzens

Die Gewichte oder Nutzwerte für die einzelnen Endpunkte, aus denen das Maß des Gesamtnutzens konstruiert werden kann, sollen zunächst aus einer **systematischen bibliografischen Literaturrecherche** kommen. Bleibt diese ohne Ergebnis, kann zur Herleitung eines Maßes des Gesamtnutzens eine **Befragung** durchgeführt werden.

Bei der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist nach Publikationen zu suchen, in denen eine deutsche Population mit der entsprechenden Erkrankung bzw. Indikation, die bewertet wird, zur Bewertung von Endpunkten befragt worden ist. Nachfolgend ist die Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Erläutern Sie die systematische bibliografische Literaturrecherche. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Befragung zur Herleitung von Nutzwerten oder Gewichten

Erläutern Sie die Befragung zur Herleitung von Nutzwerten oder Gewichten. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.6 Kostenbestimmung

Daten zur Bestimmung von Kosten können auf unterschiedliche Weise gewonnen werden. Zu den Vorgehensweisen gehören die Übertragung von Kostendaten, die in anderen gesundheitsökonomischen Evaluationen bzw. in Kostenanalysen ermittelt wurden, die eigene Erstellung eines Mengen- und Preisgerüsts auf Literaturbasis u. a. aus Fach- und Gebrauchsinformationen, Leitlinien oder die eigene Ermittlung der Kosten aus einer Routinedatenauswertung (z. B. Abrechnungsdaten der Krankenkassen). Die jeweils angewandte Vorgehensweise oder eine Kombination dieser Vorgehensweisen ist abhängig von der Fragestellung und der Verfügbarkeit von Daten.

Für die Kostenbestimmung ist eine **systematische Recherche in sonstigen Datenbanken** (z. B. nach deutschsprachigen Leitlinien zur Beschreibung des Versorgungspfads oder nach aktuellen Preisen) durchzuführen.

Optional können eine **systematische bibliografische Literaturrecherche**, eine **Expertenbefragung** oder eine **Datenauswertung** durchgeführt werden. Weiterhin können optional alle **gesundheitsökonomischen Evaluationen** der letzten 5 Jahre, für die der **pharmazeutische Unternehmer** Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, als weitere Informationsquelle herangezogen werden.

Nachfolgend ist die Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung jeweils differenziert für die einzelnen Perspektiven analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Sofern eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien und stellen Sie sie in einer tabellarischen Übersicht dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung**Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken**

Erläutern Sie die Recherche in sonstigen Datenbanken. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Sofern gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers durchgeführt wurden, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Expertenbefragung

Sofern eine Expertenbefragung durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Datenauswertung

Sofern eine Datenauswertung durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.4.7 Epidemiologische Daten

Für die Identifizierung epidemiologischer Daten ist eine **systematische Recherche in sonstigen Datenbanken** (z. B. Daten des Statistischen Bundesamts oder des GBE des Bundes) erforderlich.

Optional können eine **systematische bibliografische Literaturrecherche** nach epidemiologischen Studien mit Angaben zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität, eine **Datenauswertung** (z. B. von Routine- oder Registerdaten) sowie ergänzende **Expertenbefragungen** durchgeführt werden.

Bevorzugt sind Daten aus Deutschland zu verwenden. In begründeten Einzelfällen kann auf epidemiologische Daten aus anderen europäischen Ländern zurückgegriffen werden. In diesem Fall ist zusätzlich eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchzuführen und zu dokumentieren, dass die durchgeführten Recherchen nicht zu validen Daten aus Deutschland geführt haben. Weiterhin ist die Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland zu prüfen und darzustellen.

Nachfolgend sind die Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung analog den hier sowie in Abschnitt K4.3 genannten Vorgaben zu beschreiben.

Systematische bibliografische Literaturrecherche

Sofern eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken

Erläutern Sie die Recherche in sonstigen Datenbanken. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Expertenbefragung

Sofern eine Expertenbefragung durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Datenanalyse

Sofern eine Datenanalyse durchgeführt wurde, erläutern Sie diese. Begründen Sie Abweichungen von den Vorgaben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.5 Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen

Im nachfolgenden Abschnitt ist ein Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen zu geben. Dieser Überblick dient 2 Zielen. Zum einen sollen potenziell relevante Quellen für die weitere Kosten-Nutzen-Bewertung identifiziert werden (z. B. für die Erstellung des Modellkonzepts, für die Kostenbestimmung). Zum anderen sollen die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluationen im Rahmen der Diskussion (Abschnitt K4.14) für den Vergleich mit denen der hier vorgelegten Kosten-Nutzen-Bewertung herangezogen werden.

K4.5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten.

Tabelle K4-5: Liste relevanter Publikationen und Daten – Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Studie 1>	systematische bibliografische Literaturrecherche	
<Studie 2>	Studie pharmazeutischer Unternehmer	

K4.5.2 Darstellung der relevanten gesundheitsökonomischen Evaluationen

Beschreiben Sie die relevanten gesundheitsökonomischen Evaluationen mindestens mit den in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle K4-6 bis Tabelle K4-8) genannten Informationen. Weiterhin sind die Ergebnisse darzustellen. Zunächst sind die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (Incremental Cost Effectiveness Ratios; ICERs) der Basisfallanalyse (bezogen auf das jeweilige Basisjahr der Analyse) und ggf. weiterer Szenarien aus den Studien in Tabelle K4-8 einzutragen. Zusätzlich sollen das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis pro Patient pro Jahr in € für das Basisjahr der Kosten-Nutzen-Bewertung ausgewiesen werden. Sofern Sie für diese Darstellung Umrechnungen (z. B. Inflationsanpassung) der Ergebnisse vorgenommen haben, erläutern Sie diese bitte. Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der jeweils ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede weitere gesundheitsökonomische Evaluation eine neue Zeile ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-6: Studiendesign und Studienpopulation

Alle Einträge sind als Beispiele zu verstehen. In den hier zitierten Studien können auch andere Endpunkte als LYG (gewonnenes Lebensjahr, Life Year Gained) oder QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr, Quality-Adjusted Life Year) herangezogen werden.

Bezeichnung der Publikation/ Daten	Design <Art und Ansatz der Analyse>	Population (ggf. relevante Charakteristika)	Interventionen	Kontext Perspektive	Zeit- horizont	Endpunkt Kosten- Nutzen-Bewertung
<Studie 1>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ KEA, KNWA Modell 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit Depression 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkstoff A ▪ Wirkstoff B 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deutschland, Schweiz ▪ Gesellschaft 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebenszeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kosten pro LYG ▪ Kosten pro QALY
KA: Kostenanalyse (Cost Analysis); KEA: Kosten-Effektivitäts-Analyse (Cost Effectiveness Analysis); KKA: Krankheitskosten-Analyse (Cost of Illness Analysis); KMA: Kosten-Minimierungs-Analyse (Cost Minimization Analysis); KNA: Kosten-Nutzen-Analyse (Cost Benefit Analysis); KNWA: Kosten-Nutzwert-Analyse (Cost Utility Analysis); LYG: gewonnenes Lebensjahr (Life Year Gained); QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr; Quality-Adjusted Life Year)						

Tabelle K4-7: Daten zu Nutzen und Kosten

Bezeichnung der Publikation / Daten	Kostenparameter <Kostenarten ⁶ >	Kostenparameter <Quellen> (für Mengen und Preise)	Nutzenparameter <Effektmaß>	Nutzenparameter <Quellen ⁷ >	Nutzwerte <Quellen ⁸ > <Instrument (ggf. Tarif)>
<Studie 1>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ direkt medizinisch 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mengen: Auswertung von Routedaten ▪ Preise: literaturbasiert 	Mortalität Lebensqualität	systematische Übersicht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekundärliteratur ▪ EQ-5D (Tarif Dolan 1997)

⁶ Kostenarten: direkt medizinisch, direkt nichtmedizinisch, indirekt

⁷ z. B. Berechnungen im Modell, systematische Übersicht

⁸ z. B. Sekundärliteratur, eigene Erhebung

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-8: Ergebnisse der Basisfallanalyse

Bezeichnung der Publikation / Daten	Diskontierungsrate <Kosten, Nutzen>	Basisjahr	Kosten pro Patient in € [mit dem dort angegebenen Maß der Unsicherheit, z. B. Konfidenzintervall] <Interventionen>	Nutzen pro Patient [mit dem dort angegebenen Maß der Unsicherheit, z. B. Konfidenzintervall] <Interventionen>	Ergebnis ICER pro Patient
<Studie 1>	Kosten 3 % Nutzen 3 %		Wirkstoff A: 10 000 Wirkstoff B: 20 000	Wirkstoff A: 10 LYG; 8 QALYs Wirkstoff B: 11 LYG; 9 QALYs	10 000 €/LYG 10 000 €/QALY
ICER: inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Incremental Cost Effectiveness Ratio); LYG: gewonnenes Lebensjahr (Life Year Gained); QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr; Quality-Adjusted Life Year)					

K4.5.3 Referenzenliste für Abschnitt K4.5

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.5 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.6 Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse

K4.6.1 Wahl der Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse

In gesundheitsökonomischen Analysen werden häufig entscheidungsanalytische Modelle angewandt, da in der Regel die Daten zum Nutzen und zu den Kosten unterschiedlichen Datenquellen entstammen oder Daten über unterschiedliche Perioden vorliegen. Eine weitere, seltener angewandte Vorgehensweise ist eine gesundheitsökonomische Analyse allein auf Basis einer klinischen Studie mit begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation („piggyback“-Studie). Im nachfolgenden Abschnitt soll die Wahl der Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse begründet werden.

Bitte begründen Sie die gewählte Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung (z. B. begleitende gesundheitsökonomische Evaluation, entscheidungsanalytisches Modell) insbesondere in Abhängigkeit vom G-BA-Auftrag. Gehen Sie dabei spezifisch auf entscheidungsrelevante Faktoren wie z. B. Zeithorizont, kontextspezifische Versorgungsbedingungen und repräsentative Studienpopulation ein. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter. Weitere Informationen zur Vorgehensweise der gesundheitsökonomischen Evaluation können in Modul K5 hinterlegt werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.6.2 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells

In Abschnitt K4.6.2 ist die Vorgehensweise bei der Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis eines entscheidungsanalytischen Modells zu skizzieren. Nachfolgend sind Angaben zum Einflussdiagramm und zum Modellkonzept zu machen. Die weiteren Daten zur Durchführung des entscheidungsanalytischen Modells sind in Abschnitt K4.11 anzugeben.

Sofern die Kosten-Nutzen-Bewertung auf einem entscheidungsanalytischen Modell basiert, entfallen die Inhalte zu Abschnitt K4.6.3 (begleitende gesundheitsökonomische Evaluation).

K4.6.2.1 Ergebnisse Informationsbeschaffung

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten für die Erstellung des Einflussdiagramms und des Modellkonzepts.

Tabelle K4-9: Liste relevanter Publikationen und Daten – Einflussdiagramm

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Leitlinie 1>	Recherche in sonstigen Datenbanken	

Tabelle K4-10: Liste relevanter Publikationen und Daten – Modellkonzept

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Studie 1>	systematische bibliografische Literaturrecherche	

K4.6.2.2 Einflussdiagramm

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen soll. Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Sofern ein entscheidungsanalytisches Modell für die Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung verwendet wurde, sind nachfolgend die auf die Entscheidungsfrage Einfluss nehmenden Faktoren (Komponenten) einzeln zu beschreiben, ihre Wirkrichtung zu definieren und im Rahmen eines Einflussdiagramms zu visualisieren. Bei der grafischen Darstellung des Einflussdiagramms ist nach den gängigen Methoden zu verfahren, wonach die einzelnen Faktoren (Komponenten) abgebildet werden, ihr Zusammenhang mit Verbindungslinien dargestellt wird und ihre Wirkrichtung durch Pfeile in den Verbindungslinien abgebildet wird. Als Einfluss nehmende Faktoren (Komponenten) sind i. d. R. zu nennen: Patientencharakteristika, klinischer Verlauf der Erkrankung, Behandlung und Management der Erkrankung sowie die einzelnen Endpunkte der Krankheitsbehandlung. Sofern eine Softwareapplikation für die grafische Darstellung der Modellstruktur verwendet wurde, ist die entsprechende Grafik auch digital als Einzeldatei im jeweiligen softwarespezifischen Dateiformat einzureichen. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

<< Grafik Einflussdiagramm >>

K4.6.2.3 Modellkonzept

Im Modellkonzept, das auf dem Einflussdiagramm basiert, wird die analytische Struktur des Modells präzisiert. Stellen Sie dazu die in das Modell einfließenden klinischen Ereignisse samt ihrer Ausprägung dar. Geben Sie die einzelnen Gesundheitszustände wieder, zu denen die Ereignisse führen. Erörtern Sie, welche Annahmen im Rahmen des vorgestellten Modellkonzepts gelten und wie die einzelnen Komponenten miteinander interagieren (verbal und formal). Verwenden Sie für die mathematische Darstellung der Interaktionsbeziehungen Tabellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Begründen Sie Ihre Angaben durch die Darstellung der zugrunde liegenden entscheidungsanalytischen Modelle.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-11: Darstellung der Interaktionsbeziehungen der Einzelkomponenten des Modells

Modell-komponenten	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Komponente 1>	

K4.6.2.4 Modellierungstechnik

Nachfolgend ist die Auswahl der zum Einsatz kommenden Modellierungstechnik aus den oberen Abschnitten (Einflussdiagramm und Modellkonzept) zu begründen. In der Regel werden je nach Fragestellung, Rekurrenz der Ereignisse und Zeithorizont der Betrachtung im Rahmen von entscheidungsanalytischen Modellierungen Entscheidungs bäume, Markov-Modelle oder Einzelereignissimulationen eingesetzt. Die Verwendung weiterer Verfahren wie z. B. der agentenbasierten Simulation ist möglich, kommt aber in der Praxis selten vor.

Bitte begründen Sie anhand der genannten Aspekte die ausgewählte Modellierungstechnik. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte geben Sie die entsprechende Modellstruktur in Abhängigkeit von der gewählten Modellierungstechnik grafisch wieder. Verwenden Sie dabei die international etablierte Symbolsprache (Quadrat für Entscheidungsknoten, Kreis für Zufallsknoten, Dreiecke für Endknoten). Sofern eine Softwareapplikation für die grafische Darstellung der Modellstruktur verwendet wurde, ist die entsprechende Grafik auch digital als Einzeldatei im jeweiligen softwarespezifischen Dateiformat einzureichen.

<<Grafische Darstellung der Modellstruktur>>

K4.6.3 Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation

In Abschnitt K4.6.3 ist die Vorgehensweise bei der Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation zu skizzieren.

Eine Kosten-Nutzen-Bewertung allein auf Basis einer klinischen Studie mit begleitender gesundheitsökonomischer Evaluation („piggyback“-Studie) ist i. d. R. dann sinnvoll, wenn eine Analyse exakt die Fragestellung des G-BA-Auftrags (u. a. Patientengruppe, zu bewertendes Arzneimittel, Komparatoren, Zeithorizont) und das Versorgungsgeschehen in Deutschland abbildet. Das kann u. a. eine mit dem G-BA vereinbarte Versorgungsstudie sein. Sofern mehrere begleitende gesundheitsökonomische Evaluationen oder Daten zum Nutzen und zu den Kosten aus unterschiedlichen Datenquellen vorliegen, müssen die Ergebnisse der verschiedenen Datenquellen zusammengeführt werden. Hierfür werden i. d. R. entscheidungsanalytische Modelle eingesetzt. Davon unabhängig können die Daten begleitender gesundheitsökonomischer Evaluationen in das entscheidungsanalytische Modell, z. B. in die Kostenbestimmung, einfließen.

Nachfolgend sind insbesondere das Design der klinischen Studie, sofern nicht bereits in Modul K3 erfolgt, und die Rahmenbedingungen der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation darzustellen. Details und Ergebnisse der Kostenbestimmung sind in Abschnitt K4.8 darzustellen. Die Zusammenführung der Ergebnisse zum Nutzen und zu den Kosten erfolgt in Abschnitt K4.12.

Sofern die Kosten-Nutzen-Bewertung allein auf einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation basiert, müssen in den Abschnitten K4.6.2 und K4.11 (entscheidungsanalytische Modellierung) nicht alle Teile bearbeitet werden.

K4.6.3.1 Ergebnis Informationsbeschaffung

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten.

Tabelle K4-12: Liste relevanter Publikationen und Daten – Kosten-Nutzen-Bewertung auf Basis einer begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Studie 1>	Studie pharmazeutischer Unternehmer	

K4.6.3.2 Darstellung der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation

Bitte erläutern Sie das Studiendesign der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation („piggyback“-Studie) unter Angabe der Einschlusskriterien, Randomisierungsverfahren, des Orts und der Dauer der Durchführung, sofern dies nicht in Modul K3 dargestellt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Erläutern Sie weiterhin die Rahmenbedingungen der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation. Mindestens folgende Punkte sollen kurz dargestellt werden: Perspektive, Zeithorizont, berücksichtigte Kostenparameter (Kostenarten), Quellen der Kostendaten (Mengen und Preise; z. B. Patientenbefragung zur Inanspruchnahme), sofern erhoben, Quellen der Nutzwerte (Instrument, ggf. Tarif; z. B. EQ-5D, Tarif Greiner 2005) und der Endpunkt der gesundheitsökonomischen Analyse (z. B. Kosten pro LYG). Die Details der gesundheitsökonomischen Evaluation sind in den jeweiligen Abschnitten (z. B. Kostenbestimmung) zu erläutern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Bewerten Sie die allgemeine Qualität der gesundheitsökonomischen Evaluation mittels des Bewertungsbogens und der Vorgaben in Anhang K4-E. Begründen Sie, wenn Sie von den Vorgaben abweichen. Fassen Sie die Bewertung in geeigneter Form zusammen und begründen Sie Ihre abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Vergleichen Sie nachfolgend die Durchführung der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation mit der Anwendung im deutschen Versorgungskontext. Gehen Sie dabei u. a. auf folgende Aspekte ein (maximal 1000 Wörter):

- *Abweichungen der demografischen Daten der Studienpopulation von der Population der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) (z. B. Alter, Geschlechts- und Schweregradverteilung, absolutes Basisrisiko,)*
- *Abweichungen der Anwendung der zu bewertenden Technologien in der Studie von den Versorgungsbedingungen in der GKV (z. B. ambulante vs. stationäre Behandlung, Modus und Anzahl von fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Begleituntersuchungen),*
- *Anwendung von Begleitbehandlungen, die in der GKV nicht oder anders eingesetzt werden,*
- *Abweichungen im Indikationsspektrum der zu bewertenden Technologien in den Studien der Nutzenbewertung und vom Indikationsspektrum in der GKV.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.6.4 Referenzenliste für Abschnitt K4.6

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.6 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.7 Überführung des Nutzens

In Abschnitt K4.7 ist die Überführung der Ergebnisse der Nutzenbewertung (siehe Modul K3) im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung zu erläutern.

K4.7.1 Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens

Für eine nach Patientengruppen gegliederte Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung gilt zunächst, dass nur die vom G-BA im Auftrag für die Kosten-Nutzen-Bewertung festgelegten Patientengruppen in der hier vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluation getrennt untersucht werden dürfen. Sofern sich aus der Nutzenbewertung in Modul K3 weitere Patientensubgruppen (z. B. auf Basis von Subgruppenanalysen) mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens innerhalb der im G-BA-Auftrag festgelegten Patientengruppen ergeben, können diese im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung getrennt betrachtet werden.

Im nachfolgenden Abschnitt ist darzulegen, für welche Patientengruppen die Kosten-Nutzen-Bewertung für über den G-BA-Auftrag hinausgehende weitere Patientensubgruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens getrennt durchgeführt wird.

Die Bezeichnung und Definition von Patientengruppen bzw. Patientensubgruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens sind dabei aus der Nutzenbewertung (siehe Modul K3) abzuleiten.

Bitte stellen Sie in der nachfolgenden Tabelle die Patientengruppen dar, bei denen im Rahmen der Nutzenbewertung Unterschiede in der Größe des Zusatznutzens nachgewiesen wurden (siehe Modul K3) und für die die Kosten-Nutzen-Bewertung getrennt erfolgt. Geben Sie die Definition der Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens an und erläutern Sie diese, soweit notwendig.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-13: Definition der Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppe bzw. Patientensubgruppe mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens	Definition der Patientengruppe
<Patientengruppe 1>	Fließtext

K4.7.2 Änderung der Operationalisierung von Endpunkten und Transformation von Effektmaßen

Um den Nutzen so abzutragen, dass er in die Erstellung einer Effizienzgrenze eingehen kann, muss das Maß auf der Nutzenachse approximativ kardinalskaliert sein.

Im nachfolgenden Abschnitt ist die Änderung der Operationalisierung von Endpunkten und Effektmaßen aus der Nutzenbewertung (siehe Modul K3) für die Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung zu erläutern. Damit ist ggf. eine Dichotomisierung von Endpunkten gemeint. Weiterhin kann die Transformation von Effektmaßen nötig sein, um eine approximative Kardinalskalierung der Nutzenachse zu gewährleisten.

Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind einzeln zu erläutern und zu begründen. Bei einer Änderung der Operationalisierung von Endpunkten sind die im Rahmen der Nutzenbewertung vorgenommenen Analysen, insbesondere Meta-Analysen und indirekte Vergleiche inklusive der Sensitivitätsanalysen, erneut durchzuführen und analog den Vorgaben in Modul K3 (Informationssynthese) darzustellen.

Wenn möglich und sinnvoll, sollen die gleichen Operationalisierungen der Endpunkte sowie die gleichen Effektmaße verwendet werden wie in der Nutzenbewertung. Änderungen der Operationalisierung von Endpunkten sind nachvollziehbar zu begründen und transparent darzustellen. Wenn z. B. stetige Endpunkte dichotomisiert werden (z. B. für Responderanalysen), ist zu beschreiben, auf welcher Grundlage diese Dichotomisierung vorgenommen wurde (z. B. klinische Relevanz als Grundlage für die Definition eines Responderkriteriums).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Erläutern Sie die Vorgehensweise bei der Operationalisierung von Endpunkten und die Datenbasis, auf die Sie Ihre Ausführungen stützen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Begründen Sie die Wahl des Effektmaßes sowie vorgenommene Transformationen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Erläutern Sie die Vorgehensweise bei der Transformation von Effektmaßen für die spätere Verwendung in der Effizienzgrenze und die Datenbasis, auf die Sie Ihre Ausführungen stützen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie analog den Vorgaben in Modul K3 (Abschnitt K3.2.5) der Nutzenbewertung die Informationssynthese, insbesondere die Meta-Analysen und indirekten Vergleiche inklusive der Sensitivitätsanalysen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte stellen Sie in der nachfolgenden Tabelle die Endpunkte der Kosten-Nutzen-Bewertung laut Auftrag des G-BA (siehe Modul K2) und deren Operationalisierung dar. Bitte fügen Sie für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-14: Übersicht Endpunkte Kosten-Nutzen-Bewertung

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>
Endpunkt	Operationalisierung (inklusive Effektmaß)
<Endpunkt 1>	

K4.7.3 Darstellung der Daten aus der Nutzenbewertung, die in das entscheidungsanalytische Modell eingehen

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Nutzenbewertung darzustellen, die im Rahmen des entscheidungsanalytischen Modells verwendet werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung in Modul K3 an, die in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen. Machen Sie getrennt nach Fragestellung und Endpunkten Angaben zu den interventionsbezogenen Effekten. Wählen und benennen Sie für die Darstellung der Effekte ein geeignetes Effektmaß. Geben Sie jeweils den Effektschätzer mit Konfidenzintervall an und benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen. Bitte fügen Sie für jeden weiteren Endpunkt und für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-15: interventionsbezogener Effekt <Endpunkt 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Interventionsbezogener Effekt			
	Effektmaß	Punktschätzer	Standardfehler (SE)	95 %-Konfidenzintervall
<Zu bewertendes AM>				
<Komparator 1>				
<Komparator n>				

K4.7.4 Maß des Gesamtnutzens

In Abschnitt K4.7.4 ist die Ermittlung der Gewichte oder Nutzwerte darzustellen, auf deren Grundlage die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Endpunkten in ein Maß des Gesamtnutzens überführt werden.

Das Maß des Gesamtnutzens leitet sich aus den Ergebnissen der Nutzenbewertung (Endpunkte) ab. Das konkrete im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung anzuwendende Maß des Gesamtnutzens bzw. die Vorgehensweise bei der Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens wird im G-BA-Auftrag festgelegt. Die Anwendung eines anderen als des im Auftrag des G-BA benannten Maßes des Gesamtnutzens ist nicht möglich. Sollte der G-BA dafür eine Auswahl von Endpunkten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens und eine Methode vorgegeben haben, darf davon ebenfalls nicht abgewichen werden.

K4.7.4.1 Umsetzung der Eckpunkte des G-BA-Auftrags

Benennen Sie nachfolgend das Maß des Gesamtnutzens laut Auftrag des G-BA (siehe Modul K2) und erläutern Sie dessen Operationalisierung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.7.4.2 Ergebnisse Informationsbeschaffung – Maß des Gesamtnutzens

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten.

Tabelle K4-16: Liste relevanter Publikationen und Daten – Maß des Gesamtnutzens

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Studie 1>	Systematische bibliografische Literaturrecherche	

K4.7.4.3 Darstellung der Befragungen bzw. Publikationen

Nachfolgend sind Informationen aus den relevanten Publikationen aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche bzw. aus der Befragung zur Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens darzustellen. Dabei sind die Population, die Befragungs- und Analyseverfahren sowie die Ergebnisse zu beschreiben.

K4.7.4.3.1 Befragte Population

Beschreiben Sie nachfolgend die Studienpopulation, welche im Rahmen der Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens befragt wurde. Dabei sollen folgende Aspekte beschrieben werden:

- *Rekrutierung, Auswahl der Befragten*
- *Anzahl der Befragten, Anzahl Non-Responder*
- *Soziodemografische Daten (z. B. Alter, Geschlechts- und Schweregradverteilung, evtl. Subgruppen) sowie ein Vergleich Responder vs. Non-Responder*

Machen Sie des Weiteren Aussagen zur Repräsentativität.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.7.4.3.2 Befragungs- und Analyseverfahren

Beschreiben Sie nachfolgend, wie in den Publikationen bzw. in der Befragung bei der Herleitung von Gewichten oder Nutzwerten zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens vorgegangen wurde. Dabei sollen folgende Aspekte beschrieben werden:

- *Vorgehensweise bzw. Instrument bei der Befragung*
- *Design der Befragung*
- *Methode der Datenanalyse (z. B. Regressions-Analyse, ggf. verschiedene statistische Modelle, Modellgüte)*
- *Umgang mit Unsicherheit*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.7.4.4 Ergebnisse – Werte des Gesamtnutzens

Stellen Sie in der nachfolgenden Tabelle für jeden Endpunkt die Gewichte oder Nutzwerte dar, aus denen das Maß des Gesamtnutzens konstruiert wird. Geben Sie jeweils den / die Punktschätzer und ein geeignetes Streuungsmaß an. Sofern sich die Gewichte oder Nutzwerte für verschiedene Patientengruppen unterscheiden, sind die Werte separat für jede

Kosten-Nutzen-Bewertung

Patientengruppe darzustellen. Fügen Sie für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein. Erläutern Sie ggf. diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-17: Übersicht Gewichte oder Nutzwerte zur Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
	Endpunkt		
	Punktschätzer	Streuungsmaß	Fallzahl
<Endpunkt 1>			

K4.7.5 Anwendung der Ergebnisse der Nutzenbewertung im entscheidungsanalytischen Modell

Im nachfolgenden Abschnitt sind Details der Anwendung der Nutzenbewertung im entscheidungsanalytischen Modell unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontexts darzustellen.

Erläutern Sie die Anwendung der Ergebnisse der Nutzenbewertung im entscheidungsanalytischen Modell unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungskontexts. Gehen Sie dabei z. B. auf folgende Aspekte ein:

- *Abweichungen der demografischen Daten der Studienpopulation von der GKV-Population (z. B. Alter, Geschlechts- und Schweregradverteilung, absolutes Basisrisiko),*
- *Abweichungen der Anwendung der zu bewertenden Technologien in den Studien von den Versorgungsbedingungen in der GKV (z. B. ambulante vs. stationäre Behandlung, Modus und Anzahl von fach- und gebrauchsinformationsgetriebenen Begleituntersuchungen),*
- *Anwendung von Begleitbehandlungen, die in der GKV nicht oder anders eingesetzt werden.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Sofern sich aus den dargestellten Aspekten Konsequenzen für die Kalkulation des Basisrisikos oder die Berechnung der Kosten ergeben, beschreiben und begründen Sie diese transparent und nachvollziehbar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.7.6 Referenzenliste für Abschnitt K4.7

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.7 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8 Kostenbestimmung

In Abschnitt K4.8 ist die Vorgehensweise bei der Identifikation und Kalkulation der Kosten zu beschreiben. Die zugrunde liegenden Daten bzw. Quellen sind darzustellen.

Für die Kostenbestimmung gelten ausschließlich die Vorgaben des Auftrags des G-BA zur Perspektive und zum Zeithorizont der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Die einzelnen Kostenkomponenten sind differenziert darzustellen. Die einzelnen Schritte sind so zu beschreiben, dass die Kostenberechnung auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden kann. Weitere Informationen insbesondere zu den Berechnungen mittels gesonderter Software wie z. B. ein Excel-Arbeitsblatt bzw. die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form inklusive der Erläuterungen sind in Modul K5 in einem gesonderten Anhang darzustellen und ausreichend zu kommentieren.

Die Darstellung der Kosten kann **leistungs-** oder **ereignisbezogen** erfolgen. Die Wahl der Darstellungsweise ist abhängig von der Fragestellung und der Vorgehensweise bei der gesundheitsökonomischen Analyse. Bei der **leistungsbezogenen Darstellung** werden für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren die in Anspruch genommenen Leistungen einzeln aufgeführt und bewertet. Im Fall einer Analyse basierend auf einem entscheidungsanalytischen Modell, z. B. einem Markov-Modell, ist eine leistungsbezogene Darstellung ggf. nicht sinnvoll, da Ereignisse bzw. Gesundheitszustände betrachtet werden. Bei der **ereignisbezogenen Darstellung** werden pro Ereignis die in Anspruch genommenen Leistungen dargestellt und bewertet. Die betrachteten Ereignisse entsprechen i. d. R. den Endpunkten der Kosten-Nutzen-Bewertung bzw. den Gesundheitszuständen im entscheidungsanalytischen Modell und können dementsprechend auch Nebenwirkungen bzw. Schadensaspekte beinhalten.

Weiterhin ist für jeden Schritt der Kostenbestimmung die Periode bzw. der Zyklus des entscheidungsanalytischen Modells anzugeben, auf die bzw. den sich die Angaben beziehen. Bevorzugt sollen die Angaben pro Jahr erfolgen. Je nach Fragestellung (Indikation, beauftragter Zeithorizont) und Vorgehen (z. B. Zykluslänge im entscheidungsanalytischen Modell) sind Angaben pro Jahr ggf. nicht sinnvoll und daher auch Abweichungen möglich. In jedem Fall soll jedoch für alle Schritte der Kostenbestimmung innerhalb einer Perspektive die gleiche Periode gewählt werden. Sofern die Kosten zwischen den betrachteten Perioden bzw. Zyklen im entscheidungsanalytischen Modell differieren, sind diese Unterschiede darzustellen und zu erläutern.

Unabhängig von der gewählten Darstellung der Kosten sind gemäß § 35b Absatz 3 SGB V in jedem Fall zusätzlich die jährlichen Therapiekosten bei der Anwendung / Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit den Komparatoren der Kosten-Nutzen-Bewertung (Jahrestherapiekosten) darzustellen.

K4.8.1 Ergebnisse Informationsbeschaffung

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten. Geben Sie

Kosten-Nutzen-Bewertung

weiterhin an, für welche Perspektive die aufgeführten Publikationen und Daten verwendet werden.

Tabelle K4-18: Liste relevanter Publikationen und Daten – Kostenbestimmung

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Perspektive	Quelle [Zitat]
<Daten 1>	Recherche in sonstigen Datenbanken	GKV	

K4.8.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

K4.8.2.1 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 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 >>

K4.8.2.2 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 >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

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 >>

K4.8.2.3 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.2.4 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 >>

K4.8.2.5 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 >>

K4.8.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt K4.8.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten K4.8.2.1 bis K4.8.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.2.7 Referenzliste für Abschnitt K4.8.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten K4.8.2.1 bis K4.8.2.6 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 >>

K4.8.3 Szenario 1 (<<Angabe einer Kurzbezeichnung>>)

Im Rahmen der Effizienzgrenzen-Analyse erfolgt die Kostenbestimmung primär aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft nach Maßgabe des vom G-BA beschlossenen Auftrags und über den darin festgelegten Zeithorizont. Nachfolgend ist die Kostenbestimmung aus dieser Perspektive darzustellen.

K4.8.3.1 Versorgungspfad bzw. Versorgungspfade

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1000 Wörter) die aktuelle Versorgung bei der betrachteten Erkrankung in Deutschland (Versorgungspfade). Die Beschreibung des Versorgungspfads erfolgt einmalig für alle Perspektiven. Berücksichtigen Sie dabei bitte alle relevanten Gesundheitsleistungen (kein Off-Label Use), die von den betroffenen Patienten in Anspruch genommen werden. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen. Beziehen Sie

- *alle Versorgungssektoren und*
- *alle relevanten Subgruppen ein.*

Soweit möglich, sollen die Versorgungspfade grafisch dargestellt werden inklusive aller relevanten Folgeereignisse.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.3.2 Identifizierung des Ressourcenverbrauchs

Im nachfolgenden Abschnitt ist zu erläutern, welcher Ressourcenverbrauch im Rahmen der Analyse berücksichtigt wird. Die Vorgehensweise und Annahmen, soweit notwendig, sind zu beschreiben und zu begründen. Weiterhin sind die Quellen zu benennen.

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Identifizierung des Ressourcenverbrauchs. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tragen Sie in die nachfolgende Tabelle ein, welcher Ressourcenverbrauch im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung berücksichtigt wird. Präzisieren Sie den Ressourcenverbrauch soweit möglich gemäß den Vorgaben in Tabelle K4-19. Bitte fügen Sie für jede weitere Leistung eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-19: Ressourcenverbrauch aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Ressourcenverbrauch	Präzisierung	
Ambulante Leistungen, z. B.		
▪ Arztkontakte	Art der Leistung und Arztgruppe	
▪ Prozeduren und Diagnostik	Art der Leistung	
Arzneimittel	Wirkstoffgruppe	
Weitere gemäß GBA-Auftrag		

K4.8.3.3 Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs (Mengengerüst)

In Abschnitt K4.8.3.3 ist das Mengengerüst darzustellen, welches der Kosten-Nutzen-Bewertung zugrunde liegt. Für jede Kostenkomponente ist die verbrauchte Menge in natürlichen Einheiten zu quantifizieren, um eine nachvollziehbare Kostenbestimmung zu gewährleisten. Die Vorgehensweise (inklusive Kalkulationsschritten) ist zu beschreiben. Die zugrunde liegenden Annahmen sind darzustellen und zu begründen. Weiterhin sind die Quellen (z. B. Publikationen oder Daten) zu benennen.

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Ableitung des Mengengerüsts für Kosten. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Quantifizieren Sie in den nachfolgenden Tabellen das Mengengerüst, welches der Kostenbestimmung zugrunde liegt. Dies kann leistungs- oder ereignisbezogen erfolgen (siehe Erläuterungen zu Beginn von Abschnitt K4.8). Präzisieren Sie die Kostenkomponenten gemäß den Beispielen in den Tabellen. Orientieren Sie sich weiterhin daran, wie die Leistungen in den jeweiligen Vergütungskatalogen dargestellt sind. Dies erleichtert die Darstellung der Bewertung des Ressourcenverbrauchs in Abschnitt K4.8.3.4.

Die Kostenkomponente „Arzneimittel“ umfasst sowohl den Ressourcenverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der Komparatoren als auch den weiterer Arzneimittel (z. B. zur Behandlung von Nebenwirkungen). Es sind jeweils der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffgruppe

Kosten-Nutzen-Bewertung

und die Dosierung bzw. die Wirkstärke aufzuführen. Das Mengengerüst kann als Anzahl verbrauchter Packungen (Erstverordnung N1-, Folgeverordnungen N3-Packungen) oder als Defined Daily Doses (DDDs) angegeben werden.

Die Kostenkomponente „ambulante Leistungen“ umfasst z. B. Arztkontakte, Diagnostik, Prozeduren und ambulante Operationen, die im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden können. Es sind jeweils die Art der ambulanten Leistung (z. B. Bezeichnung laut dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab; EBM) und die Anzahl der Leistungen anzugeben.

Die Kostenkomponente „stationäre Leistungen“ umfasst insbesondere Krankenhausaufenthalte. Es ist jeweils die Diagnose (z. B. Diagnosis Related Groups; DRG) bzw. Fachabteilung (z. B. bei psychiatrischen Erkrankungen) darzustellen. Bei einer Vergütung über Fallpauschalen sind die Aufenthalte pro Fall und bei einer Vergütung über Pflegesätze die Verweildauer aufzuführen.

Die Kostenkomponente „sonstige Leistungen“ kann u. a. Heil- und Hilfsmittel sowie Rehabilitationsleistungen umfassen. Es sind jeweils die Art und Anzahl der Leistung anzugeben. Bei Rehabilitationsleistungen ist weiterhin die Art der Rehabilitation (stationär, teilstationär, ambulant) zu präzisieren.

K4.8.3.3.1 Leistungsbezogene Darstellung

Bei der leistungsbezogenen Darstellung sind jeweils separate Tabellen für jeden Versorgungsbereich zu erstellen (Tabelle K4-20 bis Tabelle K4-23). Sofern sich das Mengengerüst für einzelne Leistungen oder Leistungsbereiche zwischen den betrachteten Therapien nicht unterscheidet, ist das Mengengerüst jeweils einmal detailliert darzustellen. Im Weiteren kann dann darauf verwiesen werden (z. B. siehe Mengengerüst Komparator 1). Geben Sie den / die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede weitere Leistung und Therapie (Komparatoren) eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Benennen Sie die Periode, auf die sich die Angaben beziehen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-20: Mengengerüst leistungsbezogen – Arzneimittel

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung des Arzneimittels	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	<Wirkstoff, Dosierung / Wirkstärke, Packungsgröße>	z. B. Packung, DDD		
Komparator 1				
Komparator n				

Tabelle K4-21: Mengengerüst leistungsbezogen – ambulante Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der ambulanten Leistung	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	<Art der ambulanten Leistung> (z. B. EBM-Ziffer)	z. B. Leistung		
Komparator 1				
Komparator n				

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-22: Mengengerüst leistungsbezogen – stationäre Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der stationären Leistung	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	<Diagnose bzw. DRG oder Fachabteilung>	z. B. Aufenthalt pro Fall, Verweildauer in Tagen		
Komparator 1				
Komparator n				

Tabelle K4-23: Mengengerüst leistungsbezogen – sonstige Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der sonstigen Leistung	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	<Art der Leistung>	z. B. Behandlung		
Komparator 1				
Komparator n				

K4.8.3.3.2 Ereignisbezogene Darstellung

Bei der ereignisbezogenen Darstellung sind jeweils für jedes Ereignis separate Tabellen (im Format von Tabelle K4-24) zu erstellen. Sofern sich das Mengengerüst für einzelne Ereignisse zwischen den betrachteten Therapien (Komparatoren) unterscheidet, ist das Mengengerüst jeweils separat für diese Therapien darzustellen. Geben Sie den/die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede Leistung bzw. jedes Ereignis eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Definieren Sie zunächst, welche Ereignisse bei dieser Darstellung betrachtet werden. Die Ereignisse sind disjunkt zu definieren, d. h. Ereignisse mit unterschiedlichen Kosten sind jeweils als separate Ereignisse zu betrachten. Sofern die Ereignisse bereits im Rahmen der Darstellung des Modellkonzepts in Abschnitt K4.6.2.3 definiert wurden, kann darauf verwiesen werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben beziehen sich jeweils auf eine Periode bzw. einen Zyklus des entscheidungsanalytischen Modells (wird im Modell beispielsweise ein Zyklus von 3 Monaten betrachtet, sollen sich die Angaben jeweils auf diesen Zyklus beziehen). Die Zusammenführung der Kosten für mehrere Perioden bzw. Zyklen erfolgt in Abschnitt K4.12. Differieren die Kosten zwischen den betrachteten Zyklen, sind diese Unterschiede darzustellen und zu erläutern. Benennen Sie zunächst die Periode bzw. den Zyklus, auf die bzw. den sich die Angaben beziehen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-24: Mengengerüst ereignisbezogen – <Ereignis 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung des Ereignisses	Bezeichnung der Kostenkomponente	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
<Ereignis 1>	Arzneimittel			
	<Wirkstoff, Dosierung / Wirkstärke, Packungsgröße>	z. B. Packung, DDD		
	Ambulante Leistungen			
	<ambulante Leistung> (z. B. EBM-Ziffer)	z. B. Leistung		
	Stationäre Leistungen			
	<Diagnose bzw. DRG oder Fachabteilung>	z. B. Aufenthalt pro Fall, Verweildauer in Tagen		
	Sonstige Leistungen			
	<Art der Leistung>	z. B. Behandlung		

K4.8.3.3 Mengengerüst – Therapiekosten

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Ableitung des Mengengerüsts für die Bestimmung der Therapiekosten. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient und die Dauer je Behandlung in Tagen pro Jahr an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-25: Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe eintragen>		
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes AM			
Komparator 1			
Komparator n			

Quantifizieren Sie in der nachfolgenden Tabelle das Mengengerüst, welches der Bestimmung der Therapiekosten zugrunde liegt. Es ist jeweils die Dosierung bzw. Wirkstärke aufzuführen. Das Mengengerüst ist als Anzahl verbrauchter Packungen und als Anzahl DDDs pro Jahr anzugeben. Geben Sie den / die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden.

Bitte fügen Sie für jede weitere Therapie (Komparatoren) eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle K4-26: Mengengerüst – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Erläuterung	Einheit	Menge	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	<Dosierung / Wirkstärke, Packungsgröße>	Packung		
		DDD		
Komparator 1	<Dosierung / Wirkstärke, Packungsgröße>	Packung		
		DDD		
Komparator n	<Dosierung / Wirkstärke, Packungsgröße>	Packung		
		DDD		

K4.8.3.4 Bewertung (Preise) des Ressourcenverbrauchs

In Abschnitt K4.8.3.4 ist der Ressourcenverbrauch anhand von aktuellen Preisen zu bewerten. Die Vorgehensweise (inklusive Kalkulationsschritten) ist zu beschreiben. Die zugrunde liegenden Annahmen sind darzustellen und zu begründen. Weiterhin sind die Quellen darzustellen.

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Bewertung der Kosten. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Preise pro Ressourceneinheit für die Kostenbestimmung ein. Zuzahlungen sind separat aufzuführen in Tabelle K4-31. Präzisieren Sie die Kostenkomponenten gemäß den Beispielen in den Tabellen. Orientieren Sie sich weiterhin daran, wie die Leistungen in den jeweiligen Vergütungskatalogen (EBM, DRG) dargestellt sind. Sofern mehrere Leistungen zusammenfassend dargestellt werden, können Durchschnittspreise angegeben werden. Die Berechnungen sind jeweils zu erläutern. Geben Sie den/die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede weitere Leistung und Therapie (Komparator) eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen. Weiterhin ist das Bezugsjahr (das Basisjahr der Kosten-Nutzen-Bewertung) anzugeben.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.3.4.1 Bewertung (Preise) – Arzneimittel

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 die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben.

Tabelle K4-27: Bewertung (Preise) – Arzneimittel

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung des Arzneimittels	Einheit	Abgabepreis pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
<Wirkstoff, Dosierung / Wirkstärke>	z. B. Packung, DDD		

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-28: Bewertung (Preise) – ambulante Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung der ambulanten Leistung	Einheit	Preis pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
<Art der ambulanten Leistung> (z. B. EBM-Ziffer)	z. B. Leistung		

Tabelle K4-29: Bewertung (Preise) – stationäre Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung der stationären Leistung	Einheit	Preis pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
<Diagnose bzw. DRG oder Fachabteilung>	z. B. Aufenthalt pro Fall, Verweildauer in Tagen		

Tabelle K4-30: Bewertung (Preise) – weitere Leistungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung der weiteren Leistung	Einheit	Preis pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
<Art der Leistung>	z. B. Behandlung		

Tabelle K4-31: Zuzahlungen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
<Art der Zuzahlung>			

K4.8.3.4.2 Bewertung – Therapiekosten

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Bewertung der Therapiekosten.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Bitte tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Preise pro Ressourceneinheit für die Bestimmung der Therapiekosten ein. Zuzahlungen sind separat in Tabelle K4-33 aufzuführen. Bei Arzneimitteln ist jeweils der Apothekenabgabepreis anzugeben. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Begründen Sie die Angaben in den nachfolgenden Tabellen unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle K4-32: Bewertung (Preise) – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Arzneimittel	Einheit	Preis pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
Zu bewertendes AM	<Dosierung / Wirkstärke>	Packung		
		DDD		
Komparator 1	<Dosierung / Wirkstärke>	Packung		
		DDD		
Komparator n	<Dosierung / Wirkstärke>	Packung		
		DDD		

Tabelle K4-33: Zuzahlungen – Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Zuzahlung	Einheit	Zuzahlung pro Einheit in €	Begründung (Quelle [Zitat]) Bezugsjahr
Zu bewertendes AM	Art der Zuzahlung	Packung		
Komparator 1				
Komparator n				

K4.8.3.5 Kostendaten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Angaben zum Mengen- und Preisgerüst zusammenzuführen und daraus die Kosten zu berechnen, die in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen. Für Preisdaten aus unterschiedlichen Perioden ist eine Inflationsanpassung auf ein gemeinsames Basisjahr durchzuführen. Stammen Preise für eine Leistung aus dem vorangegangenen Jahr, alle anderen Preise aber aus dem gegenwärtigen Jahr, müssen die Preise aus dem vorangegangenen Jahr auf das gegenwärtige Jahr inflationsbereinigt werden. Die Vorgehensweise (inklusive Kalkulationsschritten) ist zu beschreiben. Die zugrunde liegenden Annahmen sind darzustellen und zu begründen, als Quelle für die jährliche Inflation soll der Harmonisierte Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts verwandt werden (www.destatis.de). Weiterhin sind die Quellen zu benennen.

Führen Sie die Angaben zum Mengengerüst (Abschnitt K4.8.3.3) und zu den Preisen (Abschnitt K4.8.3.4) zusammen und beschreiben Sie die Vorgehensweise bei der Kostenberechnung. Dabei sind insbesondere Angaben zur Inflationsanpassung (Inflationsrate und Quelle) zu machen. Bezugsjahr ist jeweils das Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Kosten ein. Die Darstellung der Kosten kann leistungs- oder ereignisbezogen erfolgen (siehe Erläuterungen zu Beginn von Abschnitt K4.8). Geben Sie den / die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede weitere Leistung bzw. jedes Ereignis und jede Therapie (Komparatoren) eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-34: Kosten pro Leistung pro Patient (leistungsbezogen)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Kostenkomponente	Kosten pro Patient in €
Zu bewertendes AM	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Zuzahlungen	
	Kosten	
Komparator 1	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Zuzahlungen	
	Kosten	

Tabelle K4-35: Kosten pro Ereignis pro Patient (ereignisbezogen)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung des Ereignisses	Bezeichnung der Kostenkomponenten	Kosten pro Patient in €
<Ereignis 1>	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Zuzahlungen	
	Kosten <Ereignis 1>	

K4.8.3.5.1 Berechnung der Therapiekosten

Führen Sie die Angaben zum Mengengerüst (Abschnitt K4.8.3.3.3) und zu den Preisen (Abschnitt K4.8.3.4.2) zusammen und berechnen Sie die Therapiekosten. Bitte tragen Sie in die nachfolgende Tabelle die Therapiekosten pro Patient ein.

Geben Sie den / die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede weitere Therapie (Komparatoren) eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-36: Therapiekosten pro Patient

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>
Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes AM	
Komparator 1	
Komparator n	

K4.8.4 Weitere vom G-BA definierte Szenarien – weitere Perspektiven

Sofern im Auftrag des G-BA festgelegt, können weitere Perspektiven berücksichtigt werden. Nachfolgend ist die Kostenbestimmung aus den weiteren Perspektiven darzustellen. Hierbei ist, sofern betrachtet, zwischen der Bestimmung direkter und indirekter Kosten zu differenzieren.

Nachfolgend ist die Kostenbestimmung zu den weiteren Perspektiven analog den Vorgaben in Abschnitt K4.8.3 darzustellen. Sofern eine Vorgehensweise bereits in einem vorherigen Abschnitt beschrieben wurde, kann auf diesen verwiesen werden. Die Beschreibung des Versorgungspfads erfolgt für alle Perspektiven und muss daher nicht mehr dargestellt werden.

Benennen Sie, welche weitere(n) Perspektive(n) bei der Kostenbestimmung für die Effizienzgrenzen-Analyse berücksichtigt wird / werden.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie für jeden Schritt der Kostenbestimmung (Identifizierung, Quantifizierung und Bewertung des Ressourcenverbrauchs) Ihre Vorgehensweise und stellen Sie die in die Kostenbestimmung eingehenden Werte so dar, dass auf Basis dieser Angaben die Kostenberechnung nachvollzogen werden kann. Differenzieren Sie, sofern betrachtet, zwischen direkten und indirekten Kosten. Beschreiben und begründen Sie Abweichungen gegenüber der Kostenbestimmung in Abschnitt K4.8.3. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.5 Kostendaten für die Ausgaben-Einfluss-Analyse

Im Rahmen der Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt die Kostenbestimmung aus der Perspektive des Kostenträgers, der GKV, über einen Zeithorizont von 1 und 3 Jahren. Basisjahr ist jeweils das Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung. Bei der reinen GKV-Perspektive werden Zuzahlungen nicht berücksichtigt, jedoch werden Transferleistungen (z. B. Krankengeldleistungen) und Beitragszahlungen an die Rentenversicherung, Pflegeversicherung und Arbeitslosenversicherung einbezogen, die die GKV bei Erkrankung nach 6 Wochen Arbeitsunfähigkeit übernehmen muss.

Nachfolgend ist die Kostenbestimmung aus der GKV-Perspektive analog den Vorgaben in Abschnitt K4.8.3 darzustellen. Sofern eine Vorgehensweise bereits in einem vorherigen Abschnitt beschrieben wurde, kann auf diesen verwiesen werden.

K4.8.5.1 Identifizierung des Ressourcenverbrauchs

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Identifizierung des Ressourcenverbrauchs und stellen Sie dar, welcher Ressourcenverbrauch berücksichtigt wird. Beschreiben und begründen Sie Abweichungen gegenüber der Kostenbestimmung aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.5.2 Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs (Mengengerüst)

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Ableitung des Mengengerüsts und quantifizieren Sie den Ressourcenverbrauch. Gehen Sie dabei insbesondere auf die Berechnung der Krankengeldleistungen sowie der Beitragszahlungen an andere Sozialversicherungsträger (SV-Träger) ein. Beschreiben und begründen Sie Abweichungen gegenüber der Kostenbestimmung aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.8.5.3 Bewertung (Preise) des Ressourcenverbrauchs

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Bewertung des Ressourcenverbrauchs und stellen Sie die Bewertung dar. Gehen Sie dabei insbesondere auf die Berechnung der Krankengeldleistungen sowie der Beitragszahlungen an andere Sozialversicherungsträger ein. Beschreiben und begründen Sie Abweichungen gegenüber der Kostenbestimmung aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

K4.8.5.4 Kostendaten, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden

Beschreiben Sie Ihre Vorgehensweise und die zugrunde liegenden Annahmen bei der Berechnung der Kosten. Dabei sollen insbesondere Angaben zur Inflationsanpassung (siehe Abschnitt K4.8.3.5) enthalten sein. Bezugsjahr ist jeweils das Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung. Beschreiben und begründen Sie Abweichungen gegenüber der Kostenbestimmung aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Kosten pro Jahr ein. Dies kann leistungs- oder ereignisbezogen erfolgen (siehe Erläuterungen zu Beginn von Abschnitt K4.8). Geben Sie den/die Punktschätzer und das Streuungsmaß an. Bitte fügen Sie für jede weitere Leistung bzw. jedes Ereignis und Therapie eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Tabelle K4-37: Kosten pro Leistung (leistungsbezogen)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Kostenkomponente	Kosten pro Patient in €pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Krankengeldzahlungen	
	Beitragszahlungen an andere SV-Träger	
	Kosten	
Komparator 1	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Krankengeldzahlungen	
	Beitragszahlungen an andere SV-Träger	
	Kosten	

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-38: Kosten pro Ereignis (ereignisbezogen)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung des Ereignisses	Bezeichnung der Kostenkomponenten	Kosten pro Patient in €pro Jahr
<Ereignis 1>	Arzneimittel	
	ambulante Leistungen	
	stationäre Leistungen	
	weitere Leistungen	
	Krankengeldzahlungen	
	Beitragszahlungen an andere SV-Träger	
	Kosten <Ereignis 1>	

K4.8.6 Referenzliste für Abschnitt K4.8

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.8 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.9 Diskontierung

Bei einem Zeithorizont von über 1 Jahr sind die Kosten und der Nutzen zu diskontieren. Mit der Diskontierung werden wiederum Kosten und Nutzen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, auf einen Barwert diskontiert, der den Wert der Therapiealternativen vergleichbar macht. Dieser Barwert wird für ein Basisjahr, meist das Jahr der Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung, angegeben. Die Diskontierung soll zunächst mit 5 % für Kosten und Nutzen durchgeführt werden. In Sensitivitätsanalysen sollen Diskontierungsraten von 0 bis maximal 10 % gewählt werden.

K4.10 Epidemiologische Daten

In Abschnitt K4.10 sind alle epidemiologischen Daten und Versorgungsdaten anzugeben, die Eingang in die Kosten-Nutzen-Bewertung finden. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind zu erläutern und zu begründen. Weiterhin sind die Quellen darzustellen.

K4.10.1 Ergebnisse Informationsbeschaffung – epidemiologische Daten

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die aus den verschiedenen Vorgehensweisen bei der Informationsbeschaffung resultierenden relevanten Publikationen und Daten.

Tabelle K4-39: Liste relevanter Publikationen und Daten – epidemiologische Daten

Bezeichnung der Publikation / Daten	Vorgehensweise bei der Informationsbeschaffung	Quelle [Zitat]
<Daten 1>	Recherche in sonstigen Datenbanken	

K4.10.2 Prävalenz, Inzidenz und Mortalität der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz sowie, falls die Erkrankung tödlich verlaufen kann, die Mortalität der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils 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, die sich auf die Behandlung niederschlagen, sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Sofern eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde und diese nicht zu validen Daten aus Deutschland geführt hat, ist dies zunächst zu dokumentieren. In diesem Fall kann mit besonderer Begründung auch auf Daten aus anderen europäischen Ländern zurückgegriffen 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 in der Prävalenz und Inzidenz sowie der Mortalität (falls tödlicher Verlauf) der Erkrankung in Deutschland jeweils pro Jahr für die nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Anzahl der Patienten in der GKV an. Für jede weitere Patientengruppe (inklusive der in Abschnitt K4.7.1 definierten Patientengruppen mit unterschiedlicher Größe des Zusatznutzens) ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle K4-40: Anzahl der GKV-Patienten in der Patientengruppe

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
	Einheit	Bezogen auf Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung	Begründung (Quelle [Zitat])
Deutsche Gesamtbevölkerung	Anzahl		
Prävalenz	Rate		
	Anzahl		
Inzidenz pro Jahr	Rate		
	Anzahl		
Patienten pro Jahr inklusive Verstorbenen	Anzahl		
GKV-Patienten (inklusive Verstorbenen)	Anzahl		
Mortalität pro Jahr	Rate		
	Anzahl		
Patienten pro Jahr abzüglich Verstorbenen	Anzahl		
GKV-Patienten (abzüglich Verstorbenen)	Anzahl		

Erläutern Sie nachvollziehbar Ihre Vorgehensweise und Ihre Kalkulationsschritte (z. B. Hochrechnung von Daten aus Vorjahren auf das Jahr der Analyse) bei der Ableitung der Anzahl der Patienten in der GKV. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.10.3 Basisrisiko der Patientengruppe(n)

Im nachfolgenden Abschnitt sind transparent und nachvollziehbar separat für jeden Endpunkt und für jede Patientengruppe die Angaben zu den endpunktbezogenen Ereignishäufigkeiten /-wahrscheinlichkeiten bzw. Merkmalsausprägungen (absolutes Maß), welche als Ausgangswerte (Basisrisiko) in das entscheidungsanalytische Modell eingehen, darzustellen und zu erläutern. Diese Werte können in Abhängigkeit von der Fragestellung sowohl aus epidemiologischen Studien als auch aus Studien der Nutzenbewertung stammen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Machen Sie in der nachfolgenden Tabelle getrennt nach Endpunkten und Patientengruppe Angaben zu den endpunktbezogenen Ereignishäufigkeiten/-wahrscheinlichkeiten bzw. Merkmalsausprägungen (absolutes Maß). Benennen und begründen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-41: Basisrisiko Patientengruppe(n)

Bezeichnung der Patientengruppe	Endpunkt	Basisrisiko (Ereignishäufigkeiten /-wahrscheinlichkeiten bzw. Merkmalsausprägungen) [mit Konfidenzintervall]	Begründung (Quelle [Zitat])
<Patientengruppe 1>			

Beschreiben und begründen Sie die Vorgehensweise der Berechnung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.10.4 Angaben zu Versorgungsanteilen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Versorgungsanteile in der jeweiligen Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren für das letzte abgeschlossene Kalenderjahr vor der Dossiereinreichung an. Machen Sie Ihre Angaben in DDD, Verordnungen und Umsätzen zulasten der GKV jeweils als absolute Anzahl und Anteile (in Prozent). Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-42: Versorgungsanteile

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>					
Bezeichnung der Therapie	DDD		Verordnungen		Umsätze	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Zu bewertendes AM						
Komparator 1						
Komparator n						

K4.10.5 Weitere epidemiologische Daten

Im nachfolgenden Abschnitt werden weitere, bisher nicht dargestellte epidemiologische Daten (z. B. Hintergrundmortalität), die in die Kosten-Nutzen-Bewertung eingehen, und ihre Herleitung beschrieben. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind einzeln zu erläutern und zu begründen. Weiterhin sind die Quellen darzustellen.

Beschreiben und begründen Sie nachfolgend, welche weiteren epidemiologischen Daten in die Kosten-Nutzen-Bewertung bzw. die Kalkulation des entscheidungsanalytischen Modells eingehen. Benennen Sie die epidemiologischen Parameter und stellen Sie die Daten in geeigneter Form tabellarisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-43: Übersicht weitere epidemiologische Daten

Parameter	Tabellarische Präsentation der eingehenden Daten in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Parameter 1>	

Beschreiben und begründen Sie die Herleitung dieser Daten (zugrunde liegende Annahmen, Kalkulationsschritte) und benennen Sie die zugrunde liegenden Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.10.6 Referenzenliste für Abschnitt K4.10

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.10 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.11 Zusammenführung von Nutzen und Kosten im entscheidungsanalytischen Modell

In diesem Abschnitt ist das entscheidungsanalytische Modell mit allen zugrunde liegenden Daten und Berechnungen zu dokumentieren.

Das Einflussdiagramm und das Modellkonzept wurden bereits in Abschnitt K4.6.2 beschrieben. Nachfolgend ist die Durchführung der Modellierung selbst transparent und nachvollziehbar darzustellen. Um die Berechnungen nachprüfen zu können, ist eine elektronische Version eines vollständig replizierbaren Modells als Anlage gesondert in Modul K5 zur Verfügung zu stellen. Für die Durchführung der Modellierung sollen ausschließlich die folgenden etablierten Softwareprogramme eingesetzt werden: Excel, TreeAge, Arena. Andernfalls müssen dem G-BA die Lizenzen zur Weitergabe an die das Dossier bewertende Einrichtung überlassen werden.

K4.11.1 Modellpopulation

Nachfolgend ist die Modellpopulation zu definieren, d. h. die Modellkohorte bei einer Kohortensimulation bzw. die Individuen des Modells bei einer Individualsimulation.

Die Definition (soziodemografische Charakteristika, Schweregrad der Erkrankungen, mehrere Subgruppen) der Modellpopulation ist aus dem G-BA-Auftrag, der Nutzenbewertung (Modul K3) und den in Abschnitt K4.10 dargestellten epidemiologischen Daten herzuleiten und zu begründen.

Definieren und begründen Sie die Modellpopulation mindestens unter Berücksichtigung folgender Charakteristika: soziodemografische Charakteristika und Schweregrad der Erkrankungen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.11.2 Validierung des Modells

Im nachfolgenden Abschnitt ist die Validierung des Modells zu beschreiben. Diese orientiert sich an den Vorgaben in den Allgemeinen Methoden des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung. Darzustellen sind die Validierung des Modellkonzepts bzw. der Modellstruktur, die technische Validierung und die externe Validierung.

Validierung des Modellkonzepts bzw. der Modellstruktur

Für die Validierung des Modellkonzepts bzw. der Modellstruktur ist es wichtig, eine vollständige Dokumentation der zur Definition des Modellkonzepts verwendeten Informationen und der hypothetischen Verbindungen einzuschließen. Es soll ein Vergleich durchgeführt werden mit den Konzepten relevanter Modelle aus der Literatur. Dieser Vergleich soll eine Beschreibung und Begründung für jede Abweichung von Konzepten beinhalten, die üblicherweise bei der betreffenden Erkrankung und in dem betreffenden Indikationsbereich zur Anwendung kommen. Ergänzend ist eine Validierung des Modellkonzepts durch anerkannte klinische Experten erforderlich.

Benennen Sie die Modelle, mit denen eine Validierung der Modellstruktur bzw. des Modellkonzepts durchgeführt wird.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte stellen Sie einzelne Schritte und Ergebnisse der Validierung der Modellstruktur bzw. des Modellkonzepts dar. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1500 Wörter exklusive formaler Darstellungen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Erläutern Sie die Validierung des Modellkonzepts bzw. der Modellstruktur durch klinische Experten. Gehen Sie dabei auch auf die Auswahl der Experten ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Technische Validierung des Modells

Im Rahmen der technischen Validierung ist zu prüfen, ob das Modell in der intendierten Weise funktioniert und die Programmlogik (mathematische Logik) korrekt umgesetzt ist (Prüfung der internen Konsistenz)⁹.

Erläutern Sie die Durchführung der technischen Validierung des entscheidungsanalytischen Modells und deren Ergebnisse. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1500 Wörter exklusive formaler Darstellungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

⁹ Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good Practice Guideline for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment: A Review and Consolidation of Quality Assessment. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4): 355-371.

Externe Validierung des Modells

Im Rahmen der externen Validierung wird geprüft, ob das Modell im Rahmen seiner definierten Limitationen die „Wirklichkeit“ korrekt wiedergibt (Prüfung der externen Konsistenz).¹⁰

Erläutern Sie die Durchführung der externen Validierung des entscheidungsanalytischen Modells und deren Ergebnisse. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1500 Wörter exklusive formaler Darstellungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.11.3 Modellkalkulation

Im nachfolgenden Abschnitt ist die Kalkulation des Modells zu beschreiben. Hierzu werden die mathematischen Beziehungen eingesetzt, die die einzelnen Modellkomponenten (Inputfaktoren) verbinden.

Die Kalkulation aller Parameter, die in das entscheidungsanalytische Modell eingehen (Inputparameter), ist transparent und nachvollziehbar zu beschreiben. Zugrunde liegende Annahmen sind zu benennen und zu begründen.

Bitte geben Sie im Anschluss tabellarisch alle kalkulatorischen Schritte sowohl formal-mathematisch als auch – insofern eine spezifische Software hierfür angewendet wurde – in der entsprechenden Programmiersprache wieder (z. B. in Excel die Zellenbezüge). Die formal-mathematischen Beziehungen sollen alle in das Modell einfließenden Inputvariablen (z. B. Gesundheitszustände) mit den entsprechenden Operatoren (z. B. altersspezifische Übergangswahrscheinlichkeiten) verbinden. Halten Sie sich in der Abfolge bitte an die dargestellte Modellstruktur und beginnen Sie mit den jeweiligen Inputvariablen. Stellen Sie weiterhin die Herleitung von Zwischen- bzw. Endwerten dar. Achten Sie darauf, dass jede Variable in der Darstellung eingangs hinreichend definiert worden ist. Fügen Sie für jeden Kalkulationsschritt eine neue Zeile ein. Um die Kalkulation nachvollziehen zu können, müssen die Herleitung von Übergangswahrscheinlichkeiten und die Verteilung auf die Zyklen hier dargelegt werden. Erläutern und begründen Sie die Kalkulationsschritte und benennen Sie die zugrunde liegenden Quellen. Orientieren Sie sich bei der Darstellung an den beispielhaften Angaben in der Tabelle.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

¹⁰ Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good Practice Guideline for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment: A Review and Consolidation of Quality Assessment. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4): 355-371.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-44: Definition der Inputvariablen und Herleitung der Zwischen- und Endergebnisse

Lfd. Nummer	Inputvariable [Benennung]	Definition/Kalkulationsschritt	Identifizierung im Modell (z. B. Zellbezug in Excel)	Begründung (Quelle [Zitat])
1	ALTER	Inputvariable, 5-Jahres-Kategorie zwischen 20-90 in 5-Jahres-Intervallen	Zelle A1:A15 im Blatt "Grunddaten"	
2	GESCHLECHT	Inputvariable, Anteil der Männer in Kohorte nach Alter	Zelle B1:15 im Blatt "Grunddaten"	
3	RRALTER;GESCHLECHT	Relatives Risiko aufgrund Intervention nach Alter und Geschlecht	Zelle C1:D15 im Blatt "Grunddaten "	
4	BASISINZIDENZRISIKOALTER,GESCHLECHT	Inzidenz der Krankheit in der Bevölkerung, nach Alter und Geschlecht	Zelle A1:B15 im Blatt "Hintergrunddaten"	

Kosten-Nutzen-Bewertung

Bitte stellen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Inputvariablen des entscheidungsanalytischen Modells dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-45: (Numerische) Werte der Inputvariablen entscheidungsanalytisches Modell – Szenario 1 (<< Angabe der Kurzbezeichnung siehe Tabelle K4-1 >>)

Inputvariable	Bezeichnung im Modell	Punkt-schätzer	Streuungsmaß	Annahme	Begründung (Quelle [Zitat])
<Variable 1>					

K4.12 Effizienzgrenzen-Analyse

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung in Form der „Effizienzgrenze“ darzustellen. Die Effizienzgrenze ergibt sich aus den effizientesten Therapiealternativen innerhalb des Anwendungsgebiets. Die grafische Umsetzung ermöglicht es dem Entscheidungsträger, sich ein breites Bild vom Ausmaß des Nutzens, der mit den eingesetzten Ressourcen im betrachteten Anwendungsgebiet durch die Anwendung der jeweiligen Interventionen erzielt werden kann, zu machen. Aus dem letzten Punkt der Effizienzgrenze (Technologie mit dem höchsten Nutzen) lässt sich eine potenzielle Handlungsempfehlung für den Entscheidungsträger ableiten.

Die Effizienzgrenzen-Analyse erfolgt getrennt nach Szenarien (Szenario 1, weitere Szenarien 2 bis n) und Patientengruppen. Für jeden Endpunkt der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine separate Effizienzgrenze zu erstellen. Anschließend werden die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mithilfe der in Abschnitt K4.7.4 ermittelten Gewichte bzw. Nutzwerte in ein Maß des Gesamtnutzens für jede Patientengruppe zusammengeführt.

Auf Grundlage der Effizienzgrenze wird ein zusatznutzenbereinigter Preis für das zu bewertende Arzneimittel abgeleitet. Dieser zusatznutzenbereinigte Preis soll jeweils separat für jedes betrachtete Szenario und für jede Patientengruppe ausgewiesen werden. Dieser zusatznutzenbereinigte Preis für das zu bewertende Arzneimittel wird an einem Schwellenwert bemessen. Der Schwellenwert für die jeweilige Therapie wird durch das links davon liegende Segment der Effizienzgrenze bzw. durch die Verlängerung des letzten Segments der Effizienzgrenze bestimmt. Die Effizienzgrenze setzt sich aus den effizientesten Therapiealternativen innerhalb des Anwendungsgebiets zusammen. Liegt die neue Therapie oberhalb des vorletzten Punkts auf der Effizienzgrenze, wird deren zusatznutzenbereinigter Preis an dem Schwellenwert gemessen, der sich als Kehrwert der Steigung der Verbindung der letzten beiden Punkte (Technologien mit dem höchsten Nutzen) berechnen lässt. Dieser Schwellenwert stellt für den Entscheidungsträger eine Information darüber dar, was man im GKV-System in dem betrachteten Anwendungsgebiet derzeit für einen Zuwachs an Nutzen in einem Endpunkt zu zahlen bereit ist.

Exemplarisch wird dies an einer fiktiven Effizienzgrenze verdeutlicht (siehe folgende Abbildungen).

Abbildung A: Darstellung einer Effizienzgrenze mit sieben Interventionen in einem Indikationsgebiet (vor Einführung einer neuen Intervention)

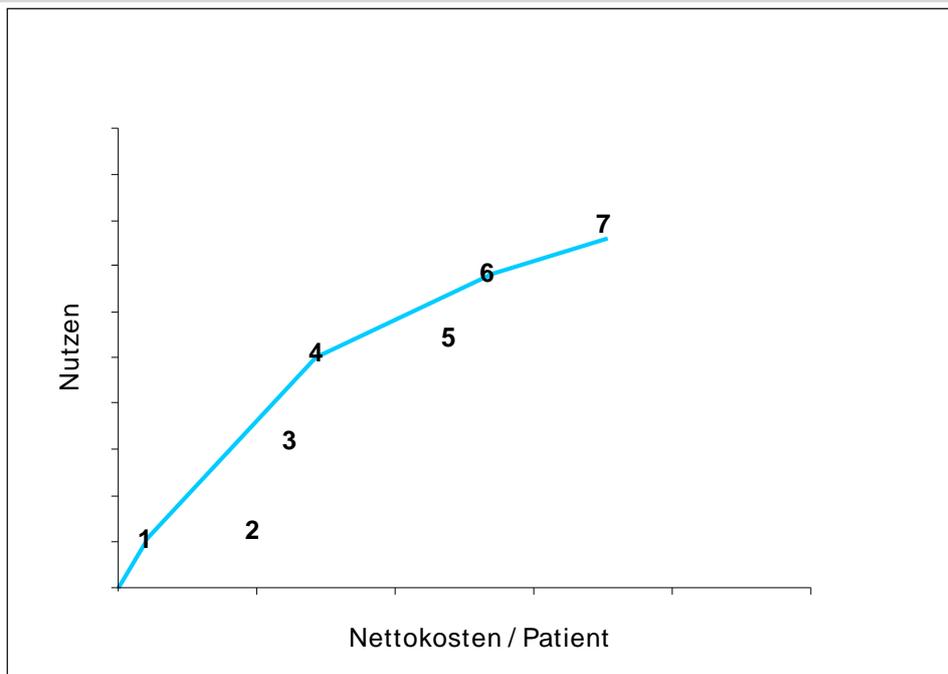


Abbildung A: Darstellung einer Effizienzgrenze mit sieben Interventionen in einem Indikationsgebiet (vor Einführung einer neuen Intervention)

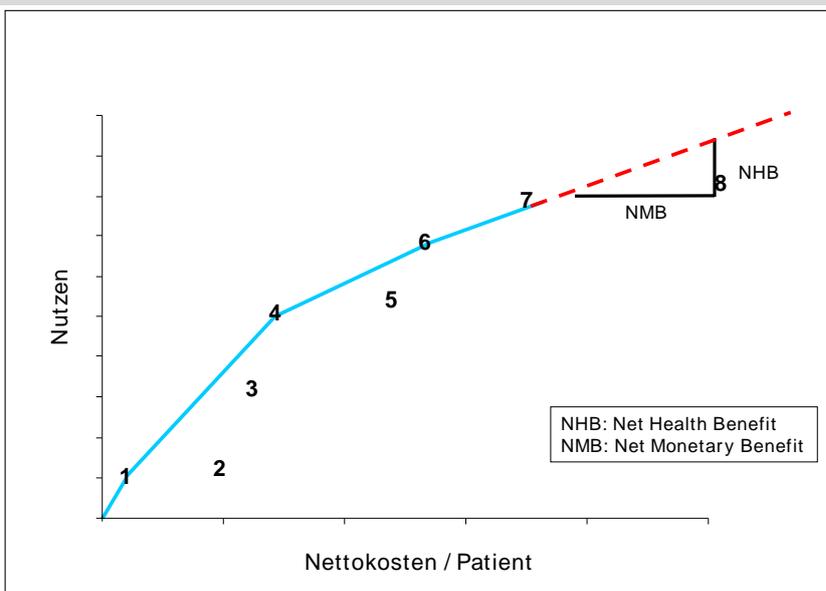


Abbildung B: Darstellung einer Effizienzgrenze mit einem neuen zu bewertenden Arzneimittel in einem Indikationsgebiet. Das zu bewertende Arzneimittel (hier mit 8 bezeichnet) hat einen größeren Nutzen und größere Nettokosten als alle bisherigen Interventionen. Das zu bewertende Arzneimittel liegt in diesem Fall rechts und unterhalb der Effizienzgrenze. Der zusatznutzenbereinigte Preis kann gegenüber dem Schwellenwert, repräsentiert durch die Effizienzgrenze, über den Net Monetary Benefit bzw. den Net Health Benefit ermittelt werden.

K4.12.1 Szenario 1 (<Angabe der Kurzbezeichnung>)**K4.12.1.1 Ergebnisse zu Nutzen und Kosten**

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Ergebnisse zu dem Nutzen und den Kosten des Basisszenarios darzustellen, welche die Grundlage für die Konstruktion der Effizienzgrenze bilden. Die Kosten sind als Nettokosten pro Patient einzutragen (um Kosteneinsparungen, sogenannte Cost-Offsets bereinigte Kosten).

Tragen Sie separat für jeden Endpunkt in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse des Szenarios 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>) zu dem Nutzen und zu den Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren ein. Sofern aufgrund des Zeithorizonts geboten, sind Nutzen und Kosten zu diskontieren. Fügen Sie für jede weitere Therapie eine neue Zeile ein. Für jeden weiteren Endpunkt bzw. jede weitere Patientengruppe ist eine separate Tabelle zu erstellen.

Tabelle K4-46: Ergebnisse zu <Endpunkt 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Nutzen	Nettokosten pro Patient in €
<Zu bewertendes AM>		
<Komparator 1>		
<Komparator n>		

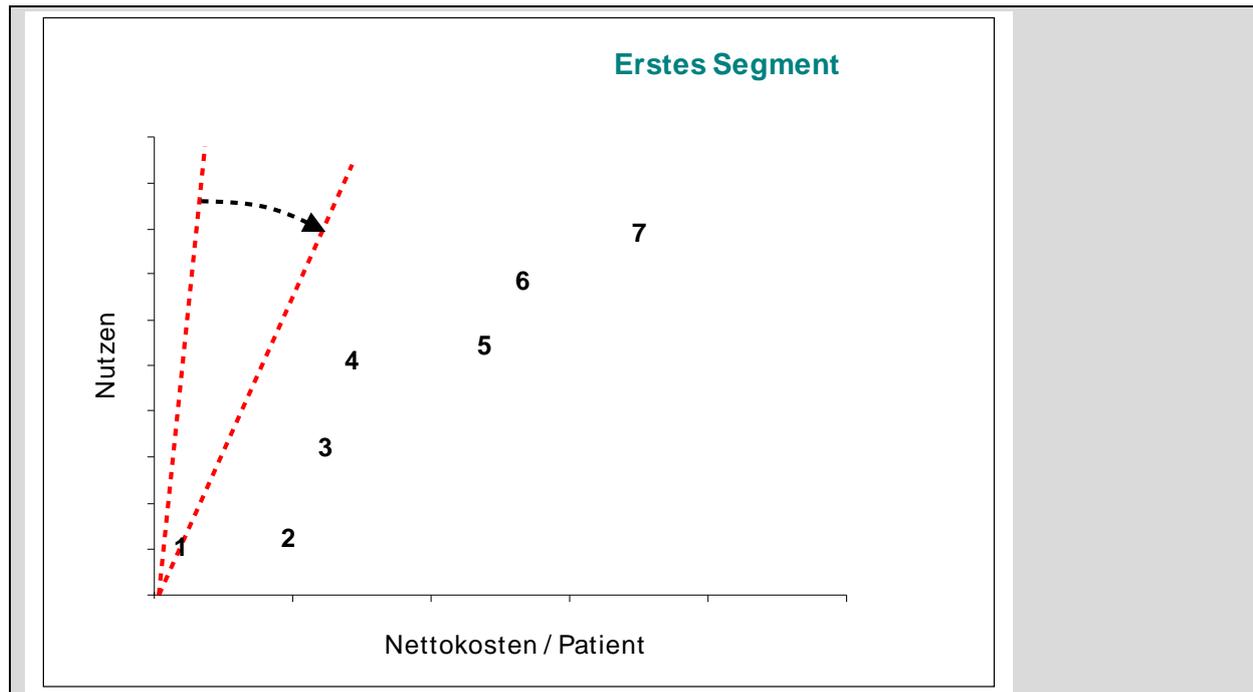
K4.12.1.2 Grafische Darstellung der Effizienzgrenzen

Im nachfolgenden Abschnitt ist aus den in Abschnitt K4.12.1.1 dargestellten Daten für jeden Endpunkt eine Effizienzgrenze zu konstruieren.

Die Effizienzgrenze wird konstruiert, indem die eingeschlossenen Therapieoptionen anhand ihres Nutzens und ihrer Kosten folgendermaßen in ein Koordinatensystem eingetragen werden: Auf der horizontalen Achse (x-Achse) werden die Nettokosten pro Patient, die durch die Anwendung der Intervention verursacht werden, und auf der vertikalen Achse (y-Achse) wird der Nutzen (oder ggf. Schaden) eingetragen, der auf die Anwendung der Intervention zurückgeführt wird. Für die Erstellung der Effizienzgrenze muss das Nutzenmaß approximativ kardinalskaliert sein (siehe Abschnitt K4.7.1). Anschließend werden die Punkte so verbunden, dass die sogenannte Effizienzgrenze erkennbar wird. Die Effizienzgrenze wird folgendermaßen gezeichnet: Das erste Segment der theoretischen Effizienzgrenze reicht vom Punkt „keine Intervention“ – sofern dies als Ursprung gewählt wird, andernfalls kann hier auch eine Intervention gewählt werden – bis zur Intervention mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis, also dem höchsten Nutzen pro Kosteneinheit (d. h. der steilsten positiven Steigung). Die korrekte Wahl kann grafisch bestimmt werden, indem ein Radius von der vertikalen Position (der vertikalen Achse) im Uhrzeigersinn bewegt wird, bis er auf eine eingetragene Intervention trifft. Diese stellt den ersten Punkt auf der Effizienzgrenze dar.

Nachdem die erste Intervention auf der theoretischen Effizienzgrenze eingetragen wurde, werden die verbleibenden Gesundheitstechnologien nach ihren Kosten in ansteigender Reihenfolge bewertet, um zu bestimmen, ob sie im Vergleich zur ersten Intervention einen größeren Nutzen bieten. Aus den Interventionen mit größerem Nutzen wird diejenige ausgewählt, die den nächstbesten Nutzen pro aufgewendeter Kosteneinheit bietet (d. h. den größten verbleibenden Anstieg aufzeigt), und über ein Segment mit der ersten Intervention verbunden. Dieses Segment der Effizienzgrenze wird gezeichnet, indem der Radius zur ersten Therapie verschoben und danach im Uhrzeigersinn bis zur nächsten Intervention bewegt wird. Für weitere Interventionen kann das Verfahren analog angewendet werden, um die Effizienzgrenze zu vervollständigen.

Exemplarisch wird dies an einer fiktiven Effizienzgrenze verdeutlicht (siehe folgende Abbildung).



Bitte erstellen Sie für jeden Endpunkt der Kosten-Nutzen-Bewertung eine Effizienzgrenze. Fügen Sie für jeden weiteren Endpunkt eine neue Abbildung ein. Beschriften Sie die Abbildungen. Benennen Sie das Szenario, den Endpunkt und die Patientengruppe. Erläutern und beschriften Sie die Achsen und benennen Sie die Therapien.

Für jede weitere Patientengruppe ist analog den oben beschriebenen Vorgaben eine Effizienzgrenze für jeden Endpunkt zu erstellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

<< Grafik Effizienzgrenze <Endpunkt 1>>>

K4.12.1.3 Konstruktion des Maßes des Gesamtnutzens

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mithilfe der in Abschnitt K4.7.4 ermittelten Gewichte bzw. Nutzwerte in ein Maß des Gesamtnutzens für die gesamte im G-BA-Auftrag benannte Patientengruppe und, sofern berücksichtigt, für jede weitere Patientengruppe zusammenzuführen.

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte und die Gewichte bzw. Nutzwerte ein für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren. Konstruieren Sie aus den Gewichten bzw. Nutzwerten für die einzelnen Endpunkte das Maß des Gesamtnutzens jeweils für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren. Fügen

Kosten-Nutzen-Bewertung

Sie für jede weitere Therapie bzw. jeden weiteren Endpunkt eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Tabelle K4-47: Ergebnisse Maß des Gesamtnutzens – Szenario 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>			
Bezeichnung der Therapie	Endpunkt	Nutzen	Gewicht bzw. Nutzwert	Begründung (Quelle [Zitat])
<Zu bewertendes AM>	<Endpunkt 1>			
	<Endpunkt n>			
	Maß des Gesamtnutzens			
<Komparator 1>	<Endpunkt 1>			
	<Endpunkt n>			
	Maß des Gesamtnutzens			

Berechnen Sie unter Verwendung der Ergebnisse aus Tabelle K4-48 die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (ICER) für das Maß des Gesamtnutzens. Ordnen Sie die Therapien nach dem Maß des Gesamtnutzens beginnend mit der Therapie mit dem größten Wert für das Maß des Gesamtnutzens. Fügen Sie für jede weitere Therapie eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-48: Zusammenführung der Ergebnisse – Szenario 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>				
Bezeichnung der Therapie	Maß des Gesamtnutzens	Inkrementeller Nutzen (im Vergleich zu)	Nettokosten pro Patient in €	Inkrementelle Kosten (im Vergleich zu)	ICER (im Vergleich zu)
<Zu bewertendes AM>					
<Komparator 1>					
<Komparator n>					

Kosten-Nutzen-Bewertung

Erstellen Sie auf Basis der in Tabelle K4-47 und Tabelle K4-48 entwickelten Daten eine Effizienzgrenze für das Maß des Gesamtnutzens. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

<< Grafik Effizienzgrenze – Maß des Gesamtnutzens >>>

K4.12.2 Weitere vom G-BA definierte Szenarien 2 bis n

Sofern mehrere Szenarien im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung betrachtet werden, ist analog den Vorgaben in Abschnitt K4.12.1 für jedes weitere vom G-BA definierte Szenario eine Effizienzgrenzen-Analyse durchzuführen.

Stellen Sie die Ergebnisse zum Nutzen und zu den Kosten zunächst zusammenfassend in einer Tabelle dar. Entwickeln Sie aus diesen Daten anschließend für jeden Endpunkt eine Effizienzgrenze. Führen Sie die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten mithilfe der in Abschnitt K4.7.4 ermittelten Gewichte bzw. Nutzwerte in ein Maß des Gesamtnutzens für jede Patientengruppe zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.13 Sensitivitätsanalysen

Im nachfolgenden Abschnitt werden der Einfluss von Unsicherheit auf die Ergebnisse und die Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung mittels Sensitivitätsanalysen beschrieben.

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung werden insbesondere bei der Verwendung entscheidungsanalytischer Modelle grundsätzlich 2 Arten von Unsicherheit unterschieden: Unsicherheit, die durch die Variabilität bestimmter Parameter (beispielsweise Patientencharakteristika, Kostenkomponenten) verursacht wird, und Unsicherheit, die durch die Variabilität von Modellannahmen und unterschiedliche Modellstrukturen entsteht.

Die Durchführung der Sensitivitätsanalysen ist transparent und nachvollziehbar zu beschreiben. Insbesondere sollen die eingehenden Parameter, die verwendeten Parameterwerte und die zugrunde liegenden Verteilungen angegeben und begründet werden.

Die Sensitivitätsanalysen sind jeweils getrennt nach Szenarien sowie Patientengruppen durchzuführen.

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle die Parameter, ihre Variabilität, ihre Messfehler, ihre Verteilungen und die verwendeten Parameterwerte für die nachfolgenden Sensitivitätsanalysen ein. Begründen Sie die Wahl der Parameter und der Werte. Machen Sie weiterhin Aussagen zum Umgang mit Korrelationen zwischen einzelnen Parametern. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-49: Parameter und verwendete Parameterwerte der Sensitivitätsanalysen

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>				
Parameter	Parameterwert	Variabilität [Spannweite]	Messfehler [Standardfehler]	Verteilung	Begründung (Quelle [Zitat])
<Parameter 1>					

K4.13.1 Strukturelle Sensitivitätsanalysen

Erläutern Sie nachfolgend, für welche Elemente der Modellstruktur Sie eine strukturelle Sensitivitätsanalyse (d. h. eine Variation struktureller Annahmen des Modells) durchgeführt haben. Erläutern Sie Ihre Einschätzung des Effekts dieser strukturellen Sensitivitätsanalysen auf die Kosten-Nutzen-Verhältnisse bzw. die Effizienzgrenze(n). Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.13.2 Univariate Sensitivitätsanalysen

Begründen Sie nachfolgend die Auswahl der Parameter und die verwendeten Parameterwerte für die univariaten Sensitivitätsanalysen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Erläutern Sie nachfolgend die Vorgehensweise bei den univariaten Sensitivitätsanalysen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tragen Sie in der nachfolgenden Tabelle jeweils separat für jeden Endpunkt die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen ein. Fügen Sie für jeden weiteren Endpunkt und für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-50: Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen <Endpunkt 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
Parameter [Spannweite]	Bezeichnung der Therapie	Ergebnis Nutzen	Ergebnis Nettokosten pro Patient in €
<Parameter 1>	<Zu bewertendes Arzneimittel>		
	<Komparator 1>		
	<Komparator n>		
<Parameter 2>			

Kosten-Nutzen-Bewertung

Stellen Sie die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen grafisch als Tornadodiagramm oder mithilfe einer anderen geeigneten grafischen Abbildung dar.

<< Grafik Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen >>

Fassen Sie die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalysen kurz zusammen und erläutern Sie die Konsequenzen auf die Kosten-Nutzen-Verhältnisse bzw. die Effizienzgrenze(n).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.13.3 Multivariate Sensitivitätsanalysen

Führen Sie für die Parameter, die sich im Rahmen der univariaten Sensitivitätsanalysen als sensitiv erwiesen haben, eine multivariate Sensitivitätsanalyse durch. Sensitivität kann in diesem Falle definiert werden als eine 20%ige oder größere Änderung im Nutzen bei einem der Endpunkte bzw. Kosten, wenn ein Parameter um 10 % verändert worden ist (d. h. eine Elastizität von betragsmäßig 2 oder größer). Benennen Sie die Parameter und erläutern Sie nachfolgend die Vorgehensweise und Parameterwerte bei den multivariaten Sensitivitätsanalysen, sofern diese von der oben beschriebenen Vorgehensweise bzw. den Angaben in Tabelle K4-49 abweichen. Falls die Anzahl der sensitiven Parameter eine handhabbare Größe überschreitet, sind die multivariaten Sensitivitätsanalysen in Form von Szenarien (d. h. für eine begrenzte Anzahl von informativen sinnvollen Kombinationen dieser Parameter) darzustellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tragen Sie in den nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen separat für jeden Endpunkt ein. Fügen Sie für jeden weiteren Endpunkt eine neue Tabelle ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-51: Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen <Endpunkt 1>

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Ergebnis Nutzen	Ergebnis Nettokosten pro Patient in €
<Zu bewertendes AM>		
<Komparator 1>		
<Komparator n>		

Fassen Sie die Ergebnisse der multivariaten Sensitivitätsanalysen kurz zusammen und erläutern Sie die Konsequenzen auf die Kosten-Nutzen-Verhältnisse bzw. die Effizienzgrenze(n).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.13.4 Probabilistische Sensitivitätsanalyse

Zusätzlich zu den deterministischen Sensitivitätsanalysen ist eine probabilistische Sensitivitätsanalyse (Monte-Carlo-Simulation) durchzuführen.

Auf Grundlage der Effizienzgrenze wird ein Schwellenwert für das zu bewertende Arzneimittel abgeleitet. Da der Verlauf der Effizienzgrenze per se und die Lage des zu bewertenden Arzneimittels gleichermaßen mit Unsicherheit behaftet sind, sollen die Implikationen, die sich aus den Sensitivitätsanalysen ergeben, sowohl rein als Zahlen als auch grafisch in der Effizienzgrenze dargestellt werden. In diesem Zusammenhang bietet sich weiterhin die Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve (Cost-Effectiveness Acceptability Curve) oder der sogenannte Net Monetary Benefit Ansatz als grafische Darstellungen an.

Zusätzlich sind für jeden Simulationsdurchgang die Ergebnisse der einzelnen Simulationen zu den Kosten und dem Nutzen in Excel zu dokumentieren und als Anlage dem Dossier beizufügen (Modul K5).

Erläutern Sie nachfolgend die Vorgehensweise und benennen Sie die Parameter bei der probabilistischen Sensitivitätsanalyse und deren Verteilungen, sofern diese von den Angaben in Tabelle K4-49 abweichen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tragen Sie in den nachfolgenden Tabellen die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse separat für jeden Endpunkt ein. Fügen Sie für jeden weiteren Endpunkt eine neue Tabelle ein.

Tabelle K4-52: Ergebnisse probabilistische Sensitivitätsanalyse < Endpunkt 1 >

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>	
Bezeichnung der Therapie	Ergebnis Nutzen	Ergebnis Nettokosten pro Patient in €
<Zu bewertendes AM>		
<Komparator 1>		
<Komparator 2>		
<Komparator n>		

Bitte stellen Sie die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse grafisch dar. Erläutern Sie Ihre Vorgehensweise, insbesondere wenn Sie eine andere Form der Darstellung wählen. Geben Sie weiterhin, sofern nicht bereits in Tabelle K4-49 erfolgt, die zugrunde liegenden Daten an.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

<< Grafik Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse >>>>

Fassen Sie die Ergebnisse der probabilistischen Sensitivitätsanalyse kurz zusammen und erläutern Sie die Konsequenzen auf die Kosten-Nutzen-Verhältnisse bzw. die Effizienzgrenze(n). Vergleichen Sie diese mit den in Abschnitt K4.12.1 dargestellten Ergebnissen des Szenarios 1 (<Angabe einer Kurzbezeichnung>). Erläutern Sie gegebenenfalls Abweichungen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.14 Ergebnisvergleich, Diskussion und Fazit

Im nachfolgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung mit denen anderer gesundheitsökonomischer Evaluationen mit vergleichbarer Fragestellung (siehe K4.5) aus Deutschland zu vergleichen, zu diskutieren und anschließend in einem kurzen Fazit zusammenzufassen.

K4.14.1 Ergebnisvergleich und Diskussion

Bitte vergleichen und diskutieren Sie die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung mit den Ergebnissen der in Abschnitt K4.5 dargestellten gesundheitsökonomischen Evaluationen für Deutschland. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1500 Wörter.

Benennen Sie die gesundheitsökonomischen Evaluationen, mit denen ein Ergebnisvergleich erfolgt. Stellen Sie die Ergebnisse, sofern nicht bereits in Abschnitt K4.5 erfolgt, dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bewerten Sie die allgemeine Qualität dieser gesundheitsökonomischen Evaluationen mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang K4-E und beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Gehen Sie im Weiteren auf folgende Fragen ein:

- *Inwieweit bestätigen bzw. widersprechen diese Ergebnisse denen Ihrer Analyse?*
- *Was sind mögliche Gründe, warum sich die Ergebnisse widersprechen (z. B. andere Fragestellung, anderes Modell, Datensatz basiert auf anderen Annahmen insbesondere auf der Nutzenseite)?*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.14.2 Fazit

Fassen Sie die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung und der Diskussion in einem abschließenden Fazit zusammen. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.14.3 Referenzenliste für Abschnitt K4.14

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.14 zitierten Quellen (z. B. Publikationen). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.15 Ausgaben-Einfluss-Analyse

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse erfolgt aus der Perspektive des Kostenträgers der GKV über eine Periode von 1 und 3 Jahren. Basisjahr ist dabei jeweils das Jahr der Kosten-Nutzen-Bewertung. Die Kostenbestimmung sowie die Herleitung der epidemiologischen Daten wurden bereits beschrieben. In Abschnitt K4.15 sind die Vorgehensweise bei der Zusammenführung dieser verschiedenen Daten im Rahmen der Versorgungsszenarien und die zugrunde liegenden Annahmen so darzustellen, dass die Berechnungen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Weitere Informationen insbesondere zu den Berechnungen mittels gesonderter Software wie z. B. das Excel-Arbeitsblatt oder die Syntax des Computerprogramms in lesbarer Form inklusive der Erläuterungen sind in Modul K5 in einem gesonderten Anhang darzustellen.

K4.15.1 Patientengruppe(n)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Anzahl der GKV-Patienten pro Jahr an. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz (siehe Abschnitt K4.10.2) heran. Erläutern Sie, welche Angaben (Anzahl GKV-Patienten inklusive oder abzüglich Verstorbenen, GKV-Patienten in Behandlung) den weiteren Berechnungen zugrunde liegen und ggf., welche Annahmen hierzu getroffen wurden. Fügen Sie für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-53: Patientengruppe – Ausgaben-Einfluss-Analyse

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>				
		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Begründung (Quelle [Zitat])
GKV-Patienten inklusive Verstorbenen	Anzahl				
GKV-Patienten abzüglich Verstorbenen	Anzahl				
GKV-Patienten in Behandlung	Anteil				
GKV-Patienten, die in die Ausgaben-Einfluss-Analyse eingehen	Anzahl				

Kosten-Nutzen-Bewertung

K4.15.2 Kosten

Die Bestimmung der in die Kosten-Nutzen-Bewertung bzw. in das entscheidungsanalytische Modell eingehenden Kostendaten wurde bereits in Abschnitt K4.8.5.4 beschrieben. Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Nettokosten (um Kosteneinsparungen, sog. Cost-Offsets bereinigte Kosten) für die GKV pro Patient pro Jahr an, die den nachfolgenden Berechnungen zugrunde liegen. Die Kosten für die Jahre 2 und 3 sind entsprechend zu diskontieren. Fügen Sie für jede weitere Patientengruppe eine neue Tabelle ein. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern für diese Berechnungen weitere Annahmen getroffen wurden, die nicht in Abschnitt K4.8.5.4 beschrieben wurden, sind diese hier darzustellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabelle K4-54: Ausgaben-Einfluss-Analyse – eingehende Kostendaten

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>				
	Einheit	Nettokosten pro Patient Jahr 1	Nettokosten pro Patient Jahr 2	Nettokosten pro Patient Jahr 3	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	in €				
Komparator 1	in €				
Komparator n	in €				

K4.15.3 Szenario 1 (Referenzszenario): aktuelle Kombination der Gesundheitstechnologien

Das Szenario 1 gibt den Status quo wieder und beruht auf der aktuellen Kombination der Gesundheitstechnologien (ohne das zu bewertende Arzneimittel). Erläutern und begründen Sie nachfolgend Ihre Vorgehensweise bei der Berechnung der Gesamtausgaben für die GKV im Szenario 1. Dabei sollen insbesondere die jeweils zugrunde liegenden Annahmen transparent dargestellt und begründet werden. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Versorgungsanteile in der jeweiligen Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren an, die den Berechnungen für das Referenzszenario zugrunde liegen. Die Angaben zu den Versorgungsanteilen beziehen sich jeweils auf die Verordnungen pro Jahr und sind jeweils als absolute Zahl und als Anteile (in Prozent) zu benennen. Ziehen Sie dabei auch die

Kosten-Nutzen-Bewertung

Angaben aus Abschnitt K4.10.4 heran. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle K4-55: Versorgungsanteile Szenario 1

Bezeichnung der Patientengruppe	<<Patientengruppe>>				
	Einheit	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				
Komparator 1	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				
Komparator n	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				

K4.15.4 Szenario 2 (Prognoseszenario): prognostizierte Kombination der Gesundheitstechnologien

Im Szenario 2 wird davon ausgegangen, dass die bestehenden Gesundheitstechnologien zum Teil durch das zu bewertende Arzneimittel ersetzt werden. Erläutern und begründen Sie nachfolgend Ihre Vorgehensweise bei der Berechnung der Gesamtausgaben für die GKV im Szenario 2. Dabei sollen insbesondere die jeweils zugrunde liegenden Annahmen transparent dargestellt und begründet werden. Beschränken Sie sich bei Ihrer Darstellung auf maximal 1000 Wörter. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle die Versorgungsanteile in der jeweiligen Patientengruppe für das zu bewertende Arzneimittel und die Komparatoren an, die den Berechnungen für das Szenario 2 zugrunde liegen. Die Angaben zu den Versorgungsanteilen beziehen sich jeweils auf die Verordnungen pro Jahr und sind jeweils als absolute Zahl und als Anteile (in Prozent) zu benennen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben aus Abschnitt K4.10.4 heran. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle K4-56: Versorgungsanteile Szenario 2 (Prognoseszenario)

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>				
	Einheit	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Begründung (Quelle [Zitat])
Zu bewertendes AM	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				
Komparator 1	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				
Komparator n	Verordnungsanteil				
	Verordnungsanzahl				

K4.15.5 Weitere Szenarien

Sofern weitere Szenarien (z. B. Veränderung der Anzahl der GKV-Patienten in Behandlung, 100 % Substitution durch das zu bewertende Arzneimittel) betrachtet wurden, sind diese nachfolgend analog den Vorgaben in den Abschnitten K4.15.3 und K4.15.4 darzustellen und zu begründen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

K4.15.6 Ergebnis Ausgaben-Einfluss-Analyse

Ermitteln Sie jeweils für jedes Szenario aus den Angaben zu den Kosten für die GKV pro Patient, der Anzahl der Patienten in der GKV und den Versorgungsanteilen die Ausgaben für die GKV jeweils für die betrachteten Jahre 1 bis 3. Bitte stellen Sie die Ergebnisse in der nachfolgenden Übersicht zusammenfassend dar. Fügen Sie für jedes weitere Szenario eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Tabelle K4-57: Ergebnisse Ausgaben-Einfluss-Analyse

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3
Szenario 1			
Anzahl GKV-Patienten			
Nettokosten pro Patient pro Jahr in €			
Ausgaben GKV pro Jahr in €			
Szenario 2			
Anzahl GKV-Patienten			
Nettokosten pro Patient pro Jahr in €			
Ausgaben GKV pro Jahr in €			

K4.15.7 Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen sind die Auswirkungen veränderter Arzneimittelpreise im Rahmen der prognostizierten Substitution der bisherigen Technologien durch das zu bewertende Arzneimittel im Szenario 2 auf die Ausgaben der GKV zu prüfen.

In der Sensitivitätsanalyse 1 ist der Preis um 20 % zu reduzieren und in der Sensitivitätsanalyse 2 um 20 % zu erhöhen. Darüber hinausgehende Änderungen der Annahmen (Sensitivitätsanalysen) sind zu erläutern und zu begründen. Erläutern Sie nachfolgend die Vorgehensweise bei der Sensitivitätsanalyse. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Bitte tragen Sie die Ergebnisse der beiden Sensitivitätsanalysen in die nachfolgende Tabelle ein. Fügen Sie für jede weitere Sensitivitätsanalyse eine neue Zeile ein. Für jede weitere Patientengruppe ist eine neue Tabelle einzufügen.

Tabelle K4-58: Ergebnisse Sensitivitätsanalyse für die Ausgaben-Einfluss-Analyse

Bezeichnung der Patientengruppe	<Patientengruppe>		
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3
Sensitivitätsanalyse 1			
Anzahl GKV-Patienten			
Nettokosten pro Patient pro Jahr in €			
Ausgaben GKV pro Jahr in €			
Sensitivitätsanalyse 2			
Anzahl GKV-Patienten			
Nettokosten pro Patient pro Jahr in €			
Ausgaben GKV pro Jahr in €			

K4.15.8 Referenzenliste für Abschnitt K4.15

Listen Sie nachfolgend alle in Abschnitt K4.15 zitierten Quellen (z. B. Publikationen, die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste)). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A – Systematische bibliografische Literaturrecherche**Anhang K4-A.1 – Suchstrategie**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die systematische bibliografische Literaturrecherche an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (z. B. Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen, Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens, Suche nach epidemiologischen Daten etc.) wie unten angegeben. Recherchen können zu verschiedenen Fragestellungen oder Schritten zusammengefasst werden. Wie in K4.4 gefordert, müssen dann die Suchstrategie, das Flussdiagramm, die Liste der relevanten Publikationen und die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund hier gemeinsam dargestellt werden. Für jede durchsuchte Datenbank ist eine separate Strategie 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul K4 die Suche durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche sollte kombinierte Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Schritte der Kosten-Nutzen-Bewertung	- Überblick über gesundheitsökonomische Evaluationen - Modellkonzept
Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	31.08.2011
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) 1948 to August Week 3 2011 Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 30, 2011 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 30, 2011
Suchfilter	Filter für gesundheitsökonomische Studien/ Modelle nach Glanville [Quelle ¹¹] -

¹¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Hinweis: Für die Suche in den Cochrane-Datenbanken und HEED sollten keine Studienfilter verwendet werden.

Kosten-Nutzen-Bewertung

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	81982
2	Diabetes Mellitus, Type 2/	68111
3	(diabet* or mody or niddm or t2dm).ti,ab.	340347
4	or/1-3	365607
5	exp Thiazolidinediones/	7903
6	(troglitazon* or pioglitazon* or netoglitazon* or englitazon* or darglitazon* or ciglitazon* or balaglitazon* or rosiglitazon* or rivoglitazon* or glitazon* or thiazolidinedion*).ti,ab.	9581
7	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist*.ti,ab.	422
8	ppar gamma agonist*.ti,ab.	763
9	("troglitazone" or "pioglitazone" or "netoglitazone" or "englitazone" or "darglitazone" or "ciglitazone" or "balaglitazone" or "rosiglitazone").rn.	6412
10	(97322-87-7 or 122320-73-4 or 111025-46-8 or 161600-01-7 or 122228-35-7 or 141200-24-0 or 74772-77-3).rn.	6412
11	or/5-10	11170
12	(economic\$ or cost\$).ti.	93991
13	Cost Benefit Analysis/	52011
14	Treatment Outcome/ and ec.fs.	10848
15	Animals/ not Humans/	3574978
16	letter.pt.	741443
17	(12 or 13 or 14) not (15 or 16)	115171
18	and/4,11,17	50

Anhang K4-A.1.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A.1.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A.1.3 – Suche nach epidemiologischen Daten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A.2 – Studien aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche getrennt für die einzelnen Recherchen.

Stellen Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm dar. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach der Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach der Sichtung des Titels 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang K4-D auf.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Rahmen der Beschreibung der Informationsbeschaffung (Abschnitt K4.4) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien.]

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms für die einzelnen Recherchen an dem nachfolgenden Beispiel.

Kosten-Nutzen-Bewertung

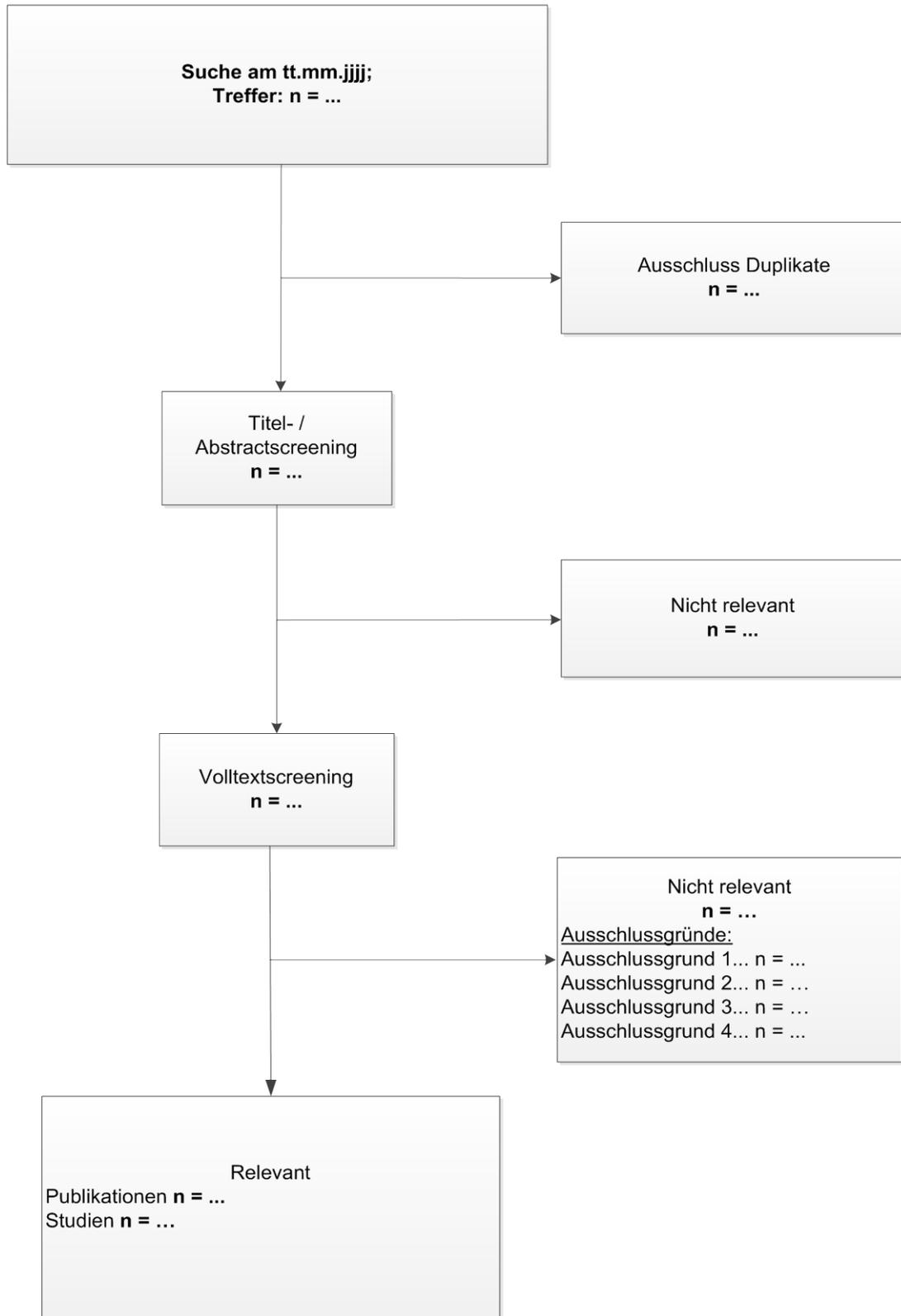


Abbildung K1: Flussdiagramm der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Kosten-Nutzen-Bewertung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche Studien für die Kosten-Nutzen-Bewertung und für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung sie herangezogen wurden. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle K4-59: Liste relevanter Publikationen – systematische bibliografische Literaturrecherche

Bezeichnung der Publikation / Daten	Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung (Abschnitt)	Berücksichtigung (ja/nein)	Quelle [Zitat]
<Studie 1>	Erstellung Modelkonzept (K4.6.2.3)	ja	

Anhang K4-A.2.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A.2.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-A.2.3 – Suche nach epidemiologischen Daten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-B – Systematische Recherche in sonstigen Datenbanken**Anhang K4-B.1 – einzelne Datenbanken**

Sofern eine Recherche in einzelnen Quellen nach Daten (z. B. nach Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe, nach epidemiologischen Daten bei GBE-Bund) erfolgt, sind der Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung, für den die Suche durchgeführt wurde, der Name der Suchquelle, die Internetadresse, unter der die Suchquelle erreichbar ist (z. B. <http://www.gbe-bund.de/>), das Datum der Suche, die verwendeten Suchstrategien bzw. Suchbegriffe sowie die resultierenden Treffer zu nennen.

Darüber hinaus ist das Datum der Recherche anzugeben. Die verwendeten Suchbegriffe und Ergebnisse sowie eine Aufnahme der ausgefüllten Suchoberfläche mit Trefferzahl (sog. Screenshot) sind zu dokumentieren. Weiterhin sind z. B. bei GBE-Bund erstellte Tabellen als Anlagen mitzuliefern.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung	<i>Epidemiologische Daten</i>
Suchquelle	<i>GBE-Bund</i>
Internetadresse	<i>http://www.gbe-bund.de/</i>
Datum der Suche	<i>31.08.2011</i>
Suchbegriffe	<i>Diabetes mellitus Prävalenz</i>
Treffer	<i>37 Tabellen</i>

Diabetes mellitus Prävalenz

Geben Sie ein oder mehrere durch Leerzeichen getrennte Stichwörter an.

... alle Worte
 ... eines der Worte
 ... genau diesen Ausdruck

auch in allen Texten suchen (Volltextsuche)

auch Synonyme einbeziehen

auch ähnlich geschriebenes einbeziehen

Anzahl der Treffer pro Seite: Sortierung:

Ihre Recherche ergab folgende Treffer, bitte wählen Sie aus:

[Alle \(144\)](#)
 [Tabellen \(37\)](#)
 [Grafiken \(5\)](#)
 Links (0)

[Texte \(95\)](#)
 [Definitionen \(4\)](#)
 [Sonstige \(3\)](#)

Kosten-Nutzen-Bewertung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche Publikationen und Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung und für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung sie herangezogen wurden. Fügen Sie für jede Publikation bzw. alle Daten eine neue Zeile ein.

Tabelle K4-60: Liste relevanter Publikationen und Daten – sonstige Datenbanken (einzelne Datenbanken)

Bezeichnung der Publikation / Daten	Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung (Abschnitt)	Berücksichtigung (ja/nein)	Quelle [Zitat]
<Daten 1>	Epidemiologische Daten (K4.10)	ja	

Kosten-Nutzen-Bewertung

Anhang K4-B.2 – Leitlinien

Bei einer Recherche in Leitliniendatenbanken (z. B. Datenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; AWMF) richtet sich die Suchstrategie nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der Internetseiten. Leitliniendatenbanken ermöglichen zum Teil eine Suche nach Schlagwörtern und / oder eine Freitextsuche; zum Teil sind die Möglichkeiten der Freitextsuche auf diesen Internetseiten eingeschränkt. Der Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung, für den die Suche durchgeführt wurde, der Name der Leitliniendatenbank, die Internetadresse, unter der die Leitliniendatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>), sind zu nennen. Darüber hinaus ist das Datum der Recherche anzugeben. Die verwendeten Suchbegriffe und Ergebnisse sowie eine Aufnahme der ausgefüllten Suchoberfläche mit Trefferzahl (sog. Screenshot) sind zu dokumentieren.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung	Beschreibung des Versorgungspfads
Suchquelle	Datenbank der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; AWMF
Internetadresse	http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html
Datum	31.08.2011
Suchbegriffe	Diabetes
Treffer	75

Kosten-Nutzen-Bewertung

Leitlinien-Suche

Suche in MeSH

 Was bedeutet MeSH?

Suche auf folgende Kategorien einschränken

Typ: Entwicklungsstufe: Gesellschaft: Organisation: Sortieren nach: Ergebnisse pro Seite:

Suchergebnisse

Ihre Suche nach "Diabetes" ergab insgesamt 75 Treffer.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche Publikationen und Daten für die Kosten-Nutzen-Bewertung und für welchen Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung sie herangezogen wurden. Fügen Sie für jede Publikation bzw. alle Daten eine neue Zeile ein.

Tabelle K4-61: Liste relevanter Publikationen und Daten – sonstige Datenbanken (Leitlinien)

Bezeichnung der Publikation / Daten	Schritt der Kosten-Nutzen-Bewertung (Abschnitt)	Berücksichtigung (ja/nein)	Quelle [Zitat]
<Leitlinie 1>	Erstellung Einflussdiagramm (K4.6.2.2)	ja	

Anhang K4-C – Gesundheitsökonomische Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle gesundheitsökonomischen Evaluationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Komparatoren der letzten 5 Jahre, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder an denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, einschließlich der Versorgungsstudien, die mit dem G-BA vereinbart wurden oder die der G-BA auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers anerkannt hat.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Therapiearme, Berücksichtigung in der Kosten-Nutzen-Bewertung und kurze Begründung für die Nichtberücksichtigung, Studienstatus inklusive Datum (welcher Stand der Informationen abgebildet wird). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle K4-62: Liste der gesundheitsökonomischen Evaluationen des pharmazeutischen Unternehmers

Bezeichnung der Publikation / Daten	Therapiearme	Berücksichtigung (ja / nein)	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie	Studienstatus inkl. Datum
<Studie 1>	Wirkstoff A, Wirkstoff B, Placebo	ja		

Anhang K4-D – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen. 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 jeweiligen Abschnitt K4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-D.1 – Suche nach gesundheitsökonomischen Evaluationen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-D.2 – Suche nach Literatur zum Maß des Gesamtnutzens

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ggf. Anhang K4-D.3 – Suche nach epidemiologischen Daten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang K4-E – Bewertungsbogen - allgemeine Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der dargestellten gesundheitsökonomischen Evaluationen und Kostenanalysen soll die allgemeine Studienqualität für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden. Bewerten Sie mit dem folgenden Bewertungsbogen, der basierend auf dem QHES-Fragebogen¹² und dem DIMDI-Bewertungsbogen¹³ erstellt wurde. Die einzelnen Aspekte der Studienqualität können jeweils als „berichtet“, „begründet“ oder „angemessen“ eingestuft werden. Eine Einstufung als „berichtet“ bedeutet, dass diese Aspekte in der Publikation genannt wurden, eine Erläuterung oder Begründung des Umgangs mit diesen Aspekten jedoch fehlt. Eine Einstufung als „begründet“ bedeutet, dass der Umgang mit den genannten Aspekten erläutert wird. Eine Einstufung als „angemessen“ bedeutet, dass der Umgang mit den genannten Aspekten erläutert und begründet wird und den internationalen Standards der Gesundheitsökonomie entspricht.

Bewerten Sie die allgemeine Qualität der gesundheitsökonomischen Evaluationen analog den oben dargestellten Vorgaben. Erstellen Sie hierfür je gesundheitsökonomische Evaluation eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

¹² Chiou CF, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, Yu HT, Keeler EB, Henning JM, Ofman JJ. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care* 2003; 41: 32-44.

¹³ Dreier M, Borutta B, Stahmeyer J, Krauth C, Walter U. Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2010.

Kosten-Nutzen-Bewertung

Tabelle K4-63: Bewertungsbogen allgemeine Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen

		Berichtet	Begründet	Angemessen
1	Präzisierung der Studienfrage			
2	Interventionsalternativen			
3	Perspektive			
4	Zeithorizont			
5	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter			
5a	Nutzenparameter: Erhebungsinstrumente			
5b	Nutzenparameter: Datenquellen			
6	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte oder Gewichte			
6a	Nutzwerte / Gewichte: Erhebungsinstrumente			
6b	Nutzwerte: Datenquellen			
7	Qualität der in die Analyse eingehenden Kostenparameter			
7a	Kosten: Identifikation des Ressourcenverbrauchs			
7b	Kosten: Erstellung des Mengengerüsts			
7c	Kosten: Bepreisung			
7d	Kosten: Inflationsbereinigung			
8	Bei Modellen: Darstellung und Durchführung			
8a	Bei Modellen: gewählte Modellstruktur			
8b	Bei Modellen: Zykluslänge			
8c	Bei Modellen: Validierung			
8d	Bei Modellen: Berechnung der eingehenden Parameter			
9	Diskontierung Nutzen			
10	Diskontierung Kosten			
11	Darstellung der Sensitivitätsanalysen			
12	Darstellung der Ergebnisse der Analyse			
13	Diskussion der Limitationen der Analyse			
14	Darstellung der Interessenkonflikte			

Anlage IX zum 5. Kapitel - Gebührenordnung

**Gebührenordnung
für Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneimitteln
nach § 35a Absatz 5a Satz 1 i. V. m. § 35b SGB V**

§ 1 Regelungsbereich

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss erhebt für Leistungen zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 5a Satz 1 i. V. m. § 35b SGB V Gebühren nach dieser Gebührenordnung. Zu den gebührenpflichtigen Leistungen zählen:
1. die Durchführung eines Verfahrens zur Kosten-Nutzen-Bewertung gemäß 5. Kapitel §§ 23 ff VerfO,
 2. die Verfahren zur Anerkennung von Versorgungsstudien nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 1 VerfO und zum Abschluss einer Vereinbarung zur Durchführung von Versorgungsstudien nach 5 Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 2 VerfO.
- (2) Der pharmazeutische Unternehmer kann beim Gemeinsamen Bundesausschuss eine Kosten-Nutzen-Bewertung beantragen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss in einem Beschluss über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a Absatz 3 SGB V keinen Zusatznutzen oder nach § 35a Absatz 4 SGB V keine therapeutische Verbesserung festgestellt hat und der pharmazeutische Unternehmer die Kosten für die Kosten-Nutzen-Bewertung trägt. Für die Übernahme der Kosten hat der pharmazeutische Unternehmer den Antragsunterlagen nach 5. Kapitel § 23 Absatz 3 Satz 2 Nummer 2 VerfO eine Verpflichtungserklärung über die Kostentragung der Kosten-Nutzen-Bewertung nach dieser Gebührenordnung beizufügen.

§ 2 Höhe der Gebühren

(1) Die Gebühr beträgt

1. für das Verfahren zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung ohne Leistungen nach § 1 Absatz 1 Satz 2 Nummer 2 123.089 Euro,
2. für Verfahren zur Anerkennung von Versorgungsstudien nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 1 VerfO oder zum Abschluss einer Vereinbarung zur Durchführung von Versorgungsstudien nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 2 VerfO je 11.356 Euro.

(2) Die Aufnahme der Antragsprüfung zur Durchführung einer Kosten-Nutzenbewertung und die Einleitung von Verfahren nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 1 und 2 VerfO werden von der Zahlung eines Vorschusses in Höhe von 75 % der voraussichtlich entstehenden Gebühr abhängig gemacht.

§ 3 Gebührenermäßigung bei Rücknahme eines Antrags, Einstellung des Verfahrens oder bei Nichtzustandekommen einer Vereinbarung

(1) Wird ein Antrag zur Durchführung einer Kosten-Nutzenbewertung abgelehnt oder wird ein Antrag zurückgenommen, nachdem mit der sachlichen Bearbeitung begonnen worden ist und bevor das Plenum über die Annahme des Antrags entschieden hat, kann von der Erhebung einer Gebühr teilweise oder ganz abgesehen werden, wenn dies der Billigkeit entspricht.

(2) Absatz 1 gilt entsprechend, wenn

1. das Bewertungsverfahren nach 5. Kapitel 23a Absatz 2 VerfO aus Gründen eingestellt wird, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht oder nur teilweise zu vertreten sind,

2. ein Antrag auf Anerkennung einer Versorgungstudie nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 1 VerfO abgelehnt oder zurückgenommen wird, nachdem mit der sachlichen Bearbeitung begonnen worden ist oder
3. eine Vereinbarung zur Durchführung von Versorgungsstudien nach 5. Kapitel § 35 Absatz 2 Nummer 2 VerfO nicht zustande kommt.

§ 4 Erhöhungen und Ermäßigungen

- (1) Haben die Leistungen nach § 1 Absatz 1 im Einzelfall einen außergewöhnlich hohen Aufwand erfordert, so kann die Gebühr bis auf das Doppelte der vorgesehenen Gebühr erhöht werden. Der Gebührenschuldner ist zu hören, wenn mit einer Erhöhung der Gebühren zu rechnen ist.
- (2) Die Gebühr kann bis auf die Hälfte der vorgesehenen Gebühr ermäßigt werden, wenn der mit einer Leistung nach § 1 Absatz 1 verbundene Personal- und Sachaufwand einerseits und die Bedeutung der Leistung für den pharmazeutischen Unternehmer andererseits dies rechtfertigen.

§ 5 Festsetzung der Gebühren, Fälligkeit

- (1) Die Gebühren werden durch schriftlichen Bescheid festgesetzt.
- (2) Die Gebühren werden mit der Bekanntgabe der Gebührenentscheidung an den Gebührenschuldner fällig, wenn nicht der Gemeinsame Bundesausschuss einen späteren Zeitpunkt bestimmt.

§ 6 Säumniszuschlag

- (1) Werden bis zum Ablauf eines Monats nach dem Fälligkeitstag Gebühren nicht entrichtet, so kann für jeden angefangenen Monat der Säumnis ein Säumniszuschlag

schlag von eins vom Hundert des rückständigen Betrages erhoben werden, wenn dieser 50 Euro übersteigt.

(2) Absatz 1 gilt nicht, wenn Säumniszuschläge nicht rechtzeitig entrichtet werden.

(3) Für die Berechnung des Säumniszuschlages wird der rückständige Betrag auf volle 50 Euro nach unten abgerundet.

(4) Als Tag, an dem eine Zahlung entrichtet worden ist, gilt

1. bei Übergabe oder Übersendung von Zahlungsmitteln an die für den Kostengläubiger zuständige Kasse der Tag des Eingangs;
2. bei Überweisung oder Einzahlung auf ein Konto der für den Kostengläubiger zuständigen Kasse und bei Einzahlung mit Zahlkarte oder Postanweisung der Tag, an dem der Betrag der Kasse gutgeschrieben wird.

§ 7 Rechtsbehelf

Die Entscheidung über die Gebühren kann mit dem Rechtsbehelf des Widerspruchs angefochten werden.