

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage I und II zum 5. Kapitel

Vom 16. März 2018

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zu den Änderungen der Verfahrensordnung - Anlage I zum 5. Kapitel .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu den Änderungen der VerfO - Anlage II zum 5. Kapitel .....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Zu Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.....	3
2.2.2	Zu Modul 1 .....	5
2.2.3	Zu Modul 2 .....	6
2.2.4	Zu Modul 3 .....	6
2.2.5	Zu Modul 4 .....	9
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>14</b>
	<b>Anlage I .....</b>	<b>16</b>
	<b>Anlage II .....</b>	<b>16</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gemäß § 91 Absatz 4 Satz 1 Nr. 1 SGB V eine Verfahrensordnung zu beschließen, in der insbesondere methodische Anforderungen an die wissenschaftliche sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens, der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit von Maßnahmen als Grundlage für Beschlüsse sowie die Anforderungen an den Nachweis der fachlichen Unabhängigkeit von Sachverständigen und anzuhörenden Stellen, die Art und Weise der Anhörung und deren Auswertung regelt. Die Verfahrensordnung bedarf gemäß § 91 Absatz 4 Satz 2 SGB V der Genehmigung des Bundesministeriums für Gesundheit. Mit Beschluss von 20. Januar 2011 hat der G-BA ein 5. Kapitel in die Verfahrensordnung eingefügt, in dem das Nähere zum Verfahren über die Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V geregelt ist.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss werden Anpassungen des 5. Kapitels vorgenommen, die aufgrund der bisherigen Erfahrungen des G-BA mit der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V, durch gesetzliche Änderungen oder durch Weiterentwicklung des anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erforderlich geworden sind. Die Änderungen betreffen insbesondere die Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO). Vorwiegend handelt es sich um Konkretisierungen bestehender Anforderungen, redaktionelle Überarbeitungen sowie um Ergänzungen, die im Hinblick auf die Bewertung der Angaben im Dossier für die Nutzenbewertung benötigt werden. Einerseits werden Vereinfachungen hinsichtlich der Aufbereitung der Informationen vorgenommen (z.B. Hinterlegen der Volltexte der ausgeschlossenen Studien nicht mehr erforderlich, ebenso die Zusammenfassung der Ergebnisse in den einzelnen Abschnitten in Modul 4), andererseits werden notwendige inhaltliche Ergänzungen so gestaltet, dass der Aufwand für die pharmazeutischen Unternehmer so gering wie möglich gehalten wird (z.B. kann ein Teil der Analysen als Ausgabe der Statistiksoftware in einem Anhang zu Modul 4 bereitgestellt werden, ohne dass eine Übertragung und Formatierung in die Tabellen der Modulvorlage erforderlich ist). Dieses Vorgehen gewährleistet die Transparenz und Vollständigkeit der Darstellung der Ergebnisse bei weitestgehend aufwandsarmer Aufbereitung der Daten für die Dossiereinreichung. Anhand der Erfahrungen aus den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde offensichtlich, dass teilweise die Ergebnisse in den Modulen nicht in der für die Bewertung erforderlichen Nachvollziehbarkeit und Systematik dargestellt wurden. Die Modulvorlagen wurden dahingehend in einigen Teilbereichen angepasst, so dass durch die Ergänzungen von Vorgaben eine strukturiertere und nachvollziehbarere Aufbereitung der Ergebnisse möglich ist. Unsicherheiten in der Nutzenbewertung, die aufgrund von Lücken in der Ergebnisdarstellung verblieben waren und teilweise erst im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufgeklärt wurden, sollen damit vermieden werden.

Die bisherigen Anlagen I und II in der Fassung des Beschlusses vom 18. April 2013 werden mit Inkrafttreten der Änderungen durch den Beschluss vom 16. März 2018 ersetzt. Bis zum 31. Dezember 2018 kann die Anlage II in der Fassung von 18. April 2013 für die Einreichung von Dossiers für die Nutzenbewertung weiterverwendet werden. Die Gültigkeit der Anlage II in der Fassung vom 16. März 2018 bleibt hiervon unberührt. Damit wird dem pharmazeutischen Unternehmer eine Übergangsregelung eingeräumt. Während des Übergangszeitraums sind alle Module entweder in der Fassung vom 13. April 2013 oder vom 16. März 2018 einzureichen.

### **2.1 Zu den Änderungen der Verfahrensordnung - Anlage I zum 5. Kapitel**

Das Anforderungsformular für eine Beratung wird vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen des G-BA mit Beratungsanforderungen und der Zusammenarbeit mit den

Zulassungsbehörden neu strukturiert. Die Anpassungen dienen vornehmlich der Übersichtlichkeit und der Klarstellung von bislang bestehenden Anforderungen. So wurden insbesondere die Struktur der aufzubereitenden Informationen zum Entwicklungsstand des zu beratenden Wirkstoffes/ Anwendungsgebietes und zu abgeschlossenen, laufenden oder geplanten Studien, die die Grundlage des Beratungsinhalts darstellen, überarbeitet, damit für die Beratung und die koordinierte Zusammenarbeit mit den Zulassungsbehörden alle erforderlichen Informationen zur Verfügung stehen. Des Weiteren wurde die Anforderung gestrichen, Angaben zum internationalen Zulassungsstatus zu machen, da diese Informationen in der Regel für die Beantwortung der Beratungsanforderung entbehrlich sind.

## **2.2 Zu den Änderungen der VerfO - Anlage II zum 5. Kapitel**

### **2.2.1 Zu Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

#### **2.2.1.1 Zu Abschnitt 1.1 „Inhalte der Module 1 bis 4 - Übersicht“**

Es wird der klarstellende Hinweis aufgenommen, dass der pharmazeutische Unternehmer zu gewährleisten hat, dass alle Angaben zu Studienmethodik und -ergebnissen vollständig zur Veröffentlichung im Dossier in Modul 1 bis 4 zur Verfügung gestellt werden. Eine Verortung dieser Angaben ausschließlich in Modul 5 ist nicht zulässig. Dadurch soll sichergestellt werden, dass alle relevanten Informationen in den zu veröffentlichenden Modulen 1 - 4 enthalten sind, um den nach § 35a Absatz 3 Satz 2 i.V.m. § 92 Absatz 3a SGB V Stellungnahmeberechtigten eine sachgerechte Stellungnahme zum Dossier und der Dossierbewertung zu ermöglichen.

#### **2.2.1.2 Zu Abschnitt 1.3 Orphan Drugs**

##### **a) Modul 1**

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V müssen Nachweise für Orphan Drugs zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgelegt werden. Somit sind in Modul 1 im Abschnitt 1.7 in der Tabelle 15 die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht anzugeben. In Abschnitt 1.3 „Orphan Drugs - Modul 1“ wird daher der Halbsatz „sowie im Abschnitt 1.7 die Tabelle 1-11 zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.“ ergänzt.

##### **b) Modul 2**

Der Hinweis für Modul 2 „Nicht auszufüllen ist der Abschnitt 2.2.3 (Zulassungsstatus international).“ ist obsolet und wurde gestrichen, da in Modul 2 keine Angaben zum internationalen Zulassungsstatus erforderlich sind. In Modul 2 bestehen keine abweichenden Anforderungen für Orphan Drugs.

##### **c) Modul 5**

Der Hinweis „Vorulegen sind Studienberichte einschließlich Studienprotokollen zu Zulassungsstudien sowie alle im Anwendungsgebiet durchgeführten Studien, die der Zulassungsbehörde übermittelt worden sind (vgl. 5. Kapitel § 9 Absatz 4 Satz 1 VerfO), die Dokumente der Zulassungsbehörden (u.a. der EPAR) sowie die weiteren Unterlagen/Volltexte zu den Modulen 1 bis 4.“ wird gestrichen, da die Anforderung des Einreichens der

vollständigen Studienberichte inklusive aller erforderlichen Appendizes für alle Arzneimittel gilt. Der Hinweis „Keine Abweichungen.“ wird eingefügt, da für Orphan Drugs keine abweichenden Anforderungen an die in Modul 5 zu hinterlegenden Dokumente bestehen.

### **2.2.1.3 Zu Abschnitt 2 „Erstellung der Dokumente für die Module 1 bis 4 des Dossiers“**

In Fußnote 1 wird „Microsoft Word Version 2010“ in „Microsoft Word (\*.docx)“ geändert.

### **2.2.1.4 Zu Abschnitt 3. Inhalt von Modul 5 des Dossiers im Detail**

#### **a) 3.1 Dokumente, die für Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden**

Die Fußnote 4 wird gestrichen, da die Tabelle 2.7.3.1 „Description of Clinical Efficacy and Safety Studies“ häufig nicht Teil des Zulassungsdossiers nach Common Technical Document (CTD) ist.

#### **b) 3.1.1 Studienberichte**

In Abschnitt 3.1.1 „Studienberichte“ werden im vierten Absatz die Wörter „Patienteninformationen (patient data listings) bzw. andere individuelle“ gestrichen. Das hat zum einen zur Folge, dass weiterhin nur diejenigen Appendizes einzureichen sind, die keine individuellen personenbezogenen Angaben (z.B. Angaben zu Prüfärzten) enthalten bzw. diese Angaben gegebenenfalls entfernt oder unkenntlich gemacht werden können. Zum anderen wird die Anforderung an die einzureichenden Daten dahingehend erweitert, dass auch die Abschnitte und Anhänge des Studienberichtes einzureichen sind, die Studienergebnisse auf Basis der anonymisierten Patientendaten enthalten (z.B. „patient data listings“). Die Erweiterung der zur Verfügung zu stellenden Daten wurde erforderlich, da sich anhand der gesammelten Erfahrungen aus den bisherigen Dossierbewertungen zeigte, dass diese Appendizes wesentliche Informationen enthalten, die der Prüfung und Auswertung der im Dossier dargestellten Daten dienen. Die im Dossier dargestellten aggregierten Daten sowie die Daten aus den bisher eingereichten Abschnitten des Studienberichtes haben sich als nicht ausreichend erwiesen, um die dargestellten Ergebnisse hinreichend zu prüfen und nachvollziehen zu können. Darüber hinaus liegen die Appendizes zu „patient data listings“ dem pharmazeutischen Unternehmer als Bestandteil des Studienberichtes vor, so dass eine Einreichung keinen Mehraufwand für den pharmazeutischen Unternehmer darstellt.

#### **c) Zu Abschnitt 3.1.2 Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden**

Es werden Konkretisierungen ergänzt, dass die unveröffentlichten, vorläufigen Bewertungsberichte in Gänze, mindestens jedoch die Abschnitte „clinical“ und „overview“ in Modul 5 zu hinterlegen sind. Zudem wurde der Abschnitt teilweise redaktionell überarbeitet.

### **2.2.1.5 Zu Abschnitt 4 Hinweise zur elektronischen Einreichung des Dossiers**

Neben der Einreichung der Dossierunterlagen auf einer DVD ist die Einreichung über das „Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V“ möglich. Entsprechende Hinweise werden ergänzt und redaktionelle Anpassungen werden in dem gesamten Abschnitt vorgenommen, die sich als Folgeänderungen aufgrund dieser Einreichungsmöglichkeit ergeben. Es wird zudem der Hinweis ergänzt, dass die eingereichten Dokumente auch als Ausdruck lesbar sein müssen. Insbesondere muss auf ausreichende Punktgröße der Schrift und auf ausreichende Auflösung der Abbildungen geachtet werden. In bisherigen Dossierbewertungen wurden teilweise Dokumente eingereicht, denen aufgrund der geringen Auflösung keine Informationen zu entnehmen waren.

**a) Zu Abschnitt 4.1 Struktur der einzureichenden Dateien; Modul 5 (Anlagen) - Dateien für Modul 4 „CTD“**

Bei den in Modul 5 für Modul 4 im Verzeichnis „CTD“ zu hinterlegenden Dateien wurde der Hinweis auf die separat zu hinterlegende Tabelle 2.7.3.1 gestrichen. (Begründung siehe 3.1 Dokumente, die für Aussagen in den Modulen 2 bis 4 herangezogen werden a )

**b) Zu Abschnitt 4.1 Struktur der einzureichenden Dateien; Modul 5 (Anlagen) - Dateien für Modul 4 „Informationsbeschaffung, Anhang 4-D“**

Die Anforderung, in diesem Abschnitt die entsprechenden Volltexte der Studienregistereinträge im PDF- Format (i.d.R. als Screenshots) zu hinterlegen, wurde gestrichen. Es ist in „Anhang-4-D“ eine RIS-Datei aller im Anhang 4-D von Modul 4 zitierten Quellen zu hinterlegen (ohne Duplikatbereinigung, d.h. Angabe aller Treffer aus den einzelnen Studienregistern). Es hat sich gezeigt, dass in RIS-Dateien hinterlegte Verweise auf die Einträge in den Studienregistern für den Anhang-4-D hinreichend für die Nachvollziehbarkeit sind.

**c) Zu Abschnitt 4.1 Struktur der einzureichenden Dateien; Modul 5 (Anlagen) - Dateien für Modul 4 „Studienberichte“**

Als Folgeänderung zu der unter Abschnitt 3.1.1 vorgenommenen Änderung wird bei den in Modul 5 für Modul 4 im Verzeichnis „Studienberichte“ zu hinterlegenden Dateien klargestellt, dass alle Appendizes einzureichen sind, die keine individuellen personenbezogenen Angaben enthalten (siehe auch Begründung zu 2.2.1.4b)

Es wird zudem der Hinweis ergänzt, dass die Benennung der Appendizes analog der List of Appendizes erfolgen soll, um eine eindeutige Zuordnung der im Verzeichnis „Studienberichte“ hinterlegten Dateien anhand der Benennung zu vereinfachen. Diesbezüglich wurden weitere Benennungsbeispiele für Anlagen, Appendizes und Zusatzanalysen in den Text eingefügt: „(z.B. „Studienbericht“, „Studienprotokoll“, „Appendix 16.1.1“, „Appendix 16.2.1“, „Appendix A“, „Zusatzanalyse B“).“

**d) Zu Abschnitt 4.1 Struktur der einzureichenden Dateien; Modul 5 (Anlagen)- Dateien für Modul 4 „Volltexte“**

Es werden Anpassungen hinsichtlich der Ablagestruktur vorgenommen die sich als Folgeänderungen aus der Einfügung von separaten „Listen der eingeschlossenen Studien“ zu den entsprechenden Abschnitten 4.3.1.4, 4.3.2.1.4, 4.3.2.2.4, 4.3.2.3.4 sowie der Streichung der Gesamtliste „Liste der eingeschlossenen Studien“ in Abschnitt 4.6 des Modul 4 ergeben.

**e) Zu Abschnitt 4.2.2 „Mehrfache Ablage von Dokumenten“**

Da auch eine Einreichung der Dossierunterlagen über das Portal erfolgen kann, werden Hinweise, die sich explizit auf die Mehrfachablage von Dokumenten auf einer DVD beziehen, angepasst. Der letzte Satz wird aufgrund einer redaktionellen Anpassung gestrichen, da die Information bereits im Abschnitt 4.2.1 enthalten ist.

## **2.2.2 Zu Modul 1**

**a) Zu Abschnitt 1.1 „Administrative Informationen“**

In Abschnitt 1.1 wird die Tabelle 1-2 „Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens“ gestrichen. Die Module 1 – 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung werden auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Die personenindividuellen Angaben werden aus den zu veröffentlichenden Dokumenten aus Gründen des Datenschutzes entfernt. Die Kontaktdaten der entsprechenden Ansprechpartner beim für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmen sind in ein formloses Anschreiben zum Dossier aufzunehmen.

### **b) Zu Abschnitt 1.4 „Zweckmäßige Vergleichstherapie“**

Es wird eine Fußnote b ergänzt: „Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.“. Die Ergänzung der Anforderung dient der übersichtlicheren Darstellung der festgelegten und vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### **c) Zu Abschnitt 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In den Anweisungen zu den Tabellen „Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)“ sowie „Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)“ wird konkretisiert, dass bei den anzugebenden Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung, die Kosten „pro Patient“ anzugeben sind. Die Spalte „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro“ wird gestrichen, da bei den Therapiekosten zur Standardisierung der Kostendarstellung auf die Jahrestherapiekosten pro Patient abgestellt wird.

Die Tabellen (vormals Tabellen 1-12 bis 1-14): „Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)“, „Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)“ und „Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)“ werden gestrichen, da die enthaltenen Angaben keine zusätzlichen relevanten Informationen für die Nutzenbewertung geben, die über die in den weiteren Angaben enthaltenen Informationen hinausgehen.

## **2.2.3 Anhang zu Modul 1 – Checkliste**

Die Checkliste wird in Analogie zu den Anpassungen der Modulvorlagen angepasst.

## **2.2.4 Zu Modul 2**

### **a) Zu Abschnitt 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

Die Anforderung „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.“ wird gestrichen, da diese Angaben für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Informationen enthalten, die über die in den weiteren Angaben enthaltenen Informationen hinausgehen und von Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sind.

## **2.2.5 Zu Modul 3**

Abschnittsübergreifende Änderungen: In Modul 3 wird jeder Verweis auf die Gebrauchsinformation gestrichen. Da die Informationen aus der Gebrauchsinformation nicht über die Angaben der Fachinformation hinausgehen, ist ein Verweis auf die Gebrauchsinformation entbehrlich.

**a) Zu Abschnitt 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die erläuternden Hinweise zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Anweisungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden an die Vorgaben des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung angepasst und werden redaktionell überarbeitet.

**b) Zu Abschnitt 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

Die Anweisungen zur Angabe von Informationen werden redaktionell angepasst. Es wird verdeutlicht, dass die in diesem Abschnitt geforderten Ausführungen kurzgehalten werden sollen.

**c) Zu Abschnitt 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

Es wird am Ende des ersten Absatzes der Satz „Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel „3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.“ eingefügt, um zu verdeutlichen, dass sich die Angaben in diesem Abschnitt aus dem in Abschnitt 3.2.6 beschriebenen Vorgehen ergeben sollten, um eine Nachvollziehbarkeit der Angaben zu ermöglichen.

**d) Zu Abschnitt 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

Es wird am Ende des ersten Absatzes der Satz „Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel „3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.“ Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.“ eingefügt, um zu verdeutlichen, dass sich die Angaben in diesem Abschnitt aus dem unter Abschnitt 3.2.6 beschriebenen Vorgehen ergeben sollten, um eine Nachvollziehbarkeit der Angaben zu ermöglichen. Weiterhin wurde die Quellenangabe für die Ermittlung der amtlichen Mitgliederstatistiken aktualisiert ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)). Der Satz „Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.“ wird gestrichen, da sich die Anforderung, dass alle Annahmen und Kalkulationsschritte darzustellen und zu begründen sind, bereits im Anweisungstext enthalten ist. Somit ist vorauszusetzen, dass das Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahlen auch bei Abweichungen vom Regelfall beschrieben wird. Es wird in den Anweisungen ergänzt, dass zur besseren Nachvollziehbarkeit der Berechnungen für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation alle Kalkulationsschritte in einer Excel - Tabelle hinterlegt werden sollen.

**e) Zu Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Information für Abschnitt 3.2**

Nach dem Satz: „Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen.“ wird folgender Absatz eingefügt: „Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Gute Epidemiologische Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.“ Diese Konkretisierungen der Anforderungen dienen der Anleitung für die Herleitung von Patientenzahlen und der transparenteren Darstellung und Nachvollziehbarkeit der für die Herleitung getroffenen Annahmen und Datenquellen.

**f) Zu Abschnitt 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In den Erläuterungen für den Abschnitt 3.3. wird ein klarstellender Satz eingefügt, dass die Kosten sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben sind. Dies stellt eine Anpassung an den Text der Verfahrensordnung 5. Kapitel § 9 Absatz 7 Satz 2 dar. Die Wörter „und für die GKV insgesamt“ werden gestrichen, da für die Bewertung

der Kosten der Therapien im Rahmen der Nutzenbewertung nur die entstehenden Kosten pro Patient von Relevanz sind.

Die Ergänzung „*Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*“ sowie die entsprechende Ergänzung in der 2. Spalte der Tabelle 3-6 steht inhaltlich in einem systematischen Zusammenhang mit den Änderungen in 5. Kapitel § 15. Mit den Änderungen soll klargestellt werden, dass auch die Kosten, die für die Abgabe eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff außerhalb des Vertriebswegs über die Apotheke (z.B. im stationären Versorgungsbereich) entstehen, solche sind, die den Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für das Arzneimittel im Sinne des § 35a Absatz 1a SGB V zuzurechnen sind. Dies erfordert auch eine Anpassung der Vorgaben zur Darlegung der Kosten für ein bewertungspflichtiges Arzneimittel im Dossier. Wenn der pharmazeutische Unternehmer keinen Apothekenabgabepreis für sein Arzneimittel zu melden beabsichtigt, weil er sich für die Abgabe seines Arzneimittels außerhalb des Vertriebsweges über die Apotheke entscheidet, hat er die Kosten für sein Arzneimittel anhand von anderen geeigneten Angaben (z.B. Herstellerabgabepreis oder Zusatzentgelte) aufzubereiten und nachvollziehbar darzulegen.

**g) Zu Abschnitt 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

In den Anweisungen wird im ersten Satz das Wort „Jahresdurchschnittsverbrauch“ durch „Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch“ ersetzt. Dies verdeutlicht, dass beim Verbrauch auch eine Minimal – Maximal Spanne anhand der Angaben der Fachinformation angegeben werden kann und kein durchschnittlicher Jahresverbrauch ermittelt werden muss. Bei allen Angaben entfällt der Bezug auf DDD (defined daily dose) und wird durch „gebräuchliches Maß“ ersetzt. Der Tabelleninhalt der Tabelle 3.5 wird entsprechend der o.g. Anweisungen angepasst. Diese Anpassungen dienen dazu, dass die Angaben zum Verbrauch im Dossier die Angaben in der entsprechenden Fachinformation transparent widerspiegeln.

**h) Zu Abschnitt 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen**

In den Erläuterungen zu diesem Abschnitt wird in einem ergänzenden Satz klargestellt, dass in dem Abschnitt nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen sind. Die Tabelle 3-9 „Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr“ und die entsprechenden Anweisungen wurden dahingehend überarbeitet, dass die Angaben für die zusätzlich notwendigen GKV Leistungen pro Patient und Jahr anzugeben sind, da für die Bewertung der Kosten der Therapien im Rahmen der Nutzenbewertung nur die entstehenden Kosten pro Patient von Relevanz sind.

**i) Zu Abschnitt 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

Die Anweisungen in diesem Abschnitt werden dahingehend angepasst, dass die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander auszuweisen sind. Die Angabe der Kosten für die GKV gesamt entfallen. Zudem wird die Anforderung ergänzt, dass die Kostenkalkulationen nach Möglichkeit in einer Excel – Tabelle als Quelle zu hinterlegen sind. Die Tabelle 3-10 wird entsprechend dieser Anforderungen angepasst. Die Änderungen erleichtern die Nachvollziehbarkeit der Berechnungen für die Arzneimittelkosten und beschränken die darzustellenden Inhalte auf die Kostendarstellung pro Patient.

**j) Zu Abschnitt 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

Die Verweise auf die vorangegangenen Abschnitte werden redaktionell angepasst.



## 2.2.6 Zu Modul 4

Abschnittsübergreifend: Im Modul 4 wird an verschiedenen Stellen auf Studienregisterdatenbanken verwiesen. Da die darin enthaltenen Informationen sich nicht ausschließlich auf Registereinträge beschränken, sondern ggf. auch Studienergebnisse aufgeführt sind, wird an den entsprechenden Stellen nun korrekter der Begriff „Studienergebnisdatenbanken“ ergänzt. Des Weiteren wird das Abkürzungsverzeichnis um neu eingeführte Abkürzungen ergänzt.

### a) Zu Abschnitt 4.2.1 Fragestellung

Es wird in den Erläuterungen klargestellt, dass die in Modul 3 gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie konsistent zu der in Modul 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie sein soll und in Modul 4 nicht von der in Modul 3 hergeleiteten Vergleichstherapie abgewichen werden sollte.

### b) Zu Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Es wird die Anforderung ergänzt, dass sofern unterschiedliche Fragestellungen bearbeitet werden, separate Übersichten zu den Ein- und Ausschlusskriterien je Recherche / Fragestellung erforderlich sind. Die Anforderung dient der Strukturierung und Übersichtlichkeit der darzustellenden Informationen.

### c) Zu Abschnitt 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Es wird in den Erläuterungen für die Suche in der MEDLINE – Datenbank konkretisiert, dass aus Gründen der Vollständigkeit der Recherche auch „in-process & other non-indexed citations“ in die Suche mit aufgenommen werden sollen.

### d) Zu Abschnitt 4.2.3.3 Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken

Es wird in den Erläuterungen die Auflistung und Verlinkung zu den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken aktualisiert, da Datenbanken teilweise nicht mehr verfügbar sind (z.B. PharmNet.Bund). Es wurden die AMIS - Datenbank und die Datenbank der EMA als neu zu durchsuchende Datenbanken ergänzt, um eine vollständige und systematische Recherche nach relevanten Studien zu gewährleisten.

### e) Zu Abschnitt 4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Für die Suche auf der Website des G-BA wird ein neuer Abschnitt eingefügt, da die auf der Website des G-BA veröffentlichten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen enthalten können. Um diese Daten in die Nutzenbewertung einschließen zu können, soll neben den bereits bekannten Vorgehensweisen zur Informationsbeschaffung explizit die Website des G-BA als Informationsquelle zu abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren mit einbezogen werden.

### f) Zu Abschnitt 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Es wird die Anforderung ergänzt, dass, sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden sind. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben. Dies dient der besseren Nachvollziehbarkeit der durchgeführten Berechnungen.

### g) Zu Abschnitt 4.2.5.3 Meta-Analysen

Die Erläuterungen im Abschnitt zur Beschreibung der Durchführung von Metaanalysen werden aktualisiert und an den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst.

#### **h) Zu Abschnitt 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wird die Anforderung aus Abschnitt 4.3.1.3.2, die Wahl von Trennpunkten zu begründen, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden, in Abschnitt 4.2.5.5. verschoben, da diese Angaben aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit der Gründe für die Subgruppeneinteilung thematisch in diesem Abschnitt besser verortet sind.

#### **i) Zu Abschnitt 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Die Erläuterungen im Abschnitt zur Beschreibung der Durchführung von indirekten Vergleichen werden vollständig aktualisiert und an den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst. Die Anforderungen werden redaktionell überarbeitet und es wird in die Anweisungen für die notwendigen Angaben aufgenommen, dass auch Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien zu beschreiben ist. Anhand der Erfahrungen aus vergangenen Nutzenbewertungen, fehlten in den Dossiers häufig Aussagen zur Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Diese Angaben sind für die Bewertung der Geeignetheit eines indirekten Vergleiches erforderlich.

#### **j) Zu Abschnitt 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

In den Erläuterungen zum Abschnitt 4.3 wird der Hinweis ergänzt, dass für den Fall, dass zum Nachweis des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sich die Aussagen zum Zusatznutzen, sofern möglich, auf die Gesamtheit der gewählten Komparatoren beziehen sollten (z.B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich. Dies dient der Einschätzung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu dem Arzneimittel gegenüber der Gesamtheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der betreffenden Indikation.

#### **k) Zu Abschnitt 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Es wird die Anforderung ergänzt, dass zu den jeweiligen Studien die geplanten und durchgeführten Datenschnitte anzugeben sind. Die in den Dossiers präsentierten Studienergebnisse beziehen sich oftmals auf unterschiedliche Datenschnitte. Die Informationen zu den Datenschnitten waren in der Vergangenheit nicht deutlich aus den Angaben im Dossier ersichtlich. Die Ergänzung der Anforderung dient der Übersichtlichkeit und Transparenz der dargestellten Daten.

#### **l) Zu Abschnitt 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken**

Es wird die Anforderung zu Tabelle 4-3 ergänzt, dass neben dem Studienregistereintrag auch die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) anzugeben ist. Diese dient der besseren Nachvollziehbarkeit der abgebildeten Studien.

#### **m) Zu Abschnitt 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der G BA Website**

Für die Abbildung der RCTs, die durch die Suche auf der Website des G-BA identifiziert wurden, wird ein neuer Abschnitt eingefügt. (siehe auch e))

#### **n) Zu Abschnitt 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es werden in den Anweisungen Anpassungen vorgenommen, die sich als Folgeänderungen aus der Einfügung neuer Abschnitte in Modul 4 ergeben. Zudem wird konkretisiert, dass in der Liste der eingeschlossenen Studien alle verfügbaren Quellen anzugeben sind. Da beispielsweise zu einzelnen Studien sowohl Registereinträge in verschiedenen Registern und zudem auch verschiedene Publikationen verfügbar sein können, ist aus Gründen der Nachvollziehbarkeit eine Listung der Gesamtheit der Quellen erforderlich. Entsprechend dieser Anforderung wird die darauffolgende Tabelle angepasst.

#### **o) Zu Abschnitt 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den Anweisungen zur Beschreibung der Studienpopulation wird die Anforderung ergänzt, dass die „Charakterisierung der Studienpopulation“ auch für Teilpopulationen durchzuführen ist, sofern diese für die Zusatznutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Die Charakteristika der Gesamtpopulation treffen ggf. nicht auf die zu berücksichtigenden Teilpopulationen zu, die in der Nutzenbewertung zu adressieren sind, auch wenn diese Teil der Gesamtstudienpopulation sind. Zudem ist der Anlass des Datenschnittes anzugeben, um nachvollziehen zu können, ob es sich beispielsweise um einen präspezifizierten oder einen auf Anforderung der Zulassungsbehörden initiierten Datenschnitt handelt. Demensprechend wird die Tabelle „Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ angepasst und um Beispiele ergänzt. Die Tabelle „Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ wird um weitere Beispiele (Studienabbrecher, Therapieabbrecher) ergänzt, um zu verdeutlichen, dass Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen z.B. hinsichtlich eines Therapieabbruches ebenfalls von Relevanz für die Nutzenbewertung sein können.

In den Anweisungen zur zusammenfassenden Beschreibung werden die Anforderungen ergänzt, dass in der Studienbeschreibung explizit auf die Behandlungsdauer sowie auf die geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer eingegangen werden soll, insbesondere ist anzugeben, wenn sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet. Diese Informationen sind für die Interpretation der Ergebnisse der Studien erforderlich und waren in der Vergangenheit nicht deutlich aus den Angaben im Dossier ersichtlich. Zudem soll in der zusammenfassenden Beschreibung der Studien auf den Anlass von durchgeführten und weiteren geplanten Datenschnitte eingegangen werden.

#### **p) Zu Abschnitt 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT**

Die Erläuterungen zur Darstellung von Endpunkten wurden umfangreich ergänzt. So wurden Hinweise aufgenommen, dass bei der Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, auch Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt) zu ergänzen sind. Diese Angaben sind erforderlich, da ansonsten die Interpretation der Ergebnisse mit erheblichen Unsicherheiten verbunden ist.

Des Weiteren sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen adressiert werden. Diese Analysen sollen für alle Endpunkte durchgeführt werden (einschließlich spezifischer unerwünschter Ereignisse (UE): diese umfassen alle UE auf Ebene von MedDRA System Organ Classes [SOC] und Preferred Terms [PT] sowie - sofern in der Studie definiert - Standardised MedDRA Queries [SMQ] und UE von besonderem Interesse [Adverse Events of Special Interest: AESI]), für die dies aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist. Unterschiedliche Beobachtungsdauern können zu verzerrten Ergebnissen zu Gunsten oder Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels führen, weshalb die Analysen für eine adäquate Interpretation der Ergebnisse erforderlich sind.

Es wird die Anforderung ergänzt, dass für jeden Endpunkt, für den eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen ist. Weiterhin sollen bei den mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten die Werte auch im Studienverlauf angegeben werden. Dabei soll die grafische Darstellung und ein Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf (z.B. Auswertung der Flächen unter der Kurve) vorgenommen werden, auch wenn dies nicht die primäre Analyseverfahren laut Studienprotokoll darstellt. Diese Auswertemethoden erlauben Aussagen zum Verlauf der Daten zu z.B. Lebensqualität über den gesamten Studienverlauf und beinhalten somit mehr Informationen als die Angabe von Ergebnissen zu einem bestimmten Zeitpunkt der Studie.

Die erforderlichen Auswertungen zu UE werden konkretisiert. Anhand der Erfahrungen aus vergangenen Nutzenbewertungen fehlten in den Dossiers häufig vollständige Angaben und differenzierte Auswertungen zu den UEs. Aufgrund der teilweise unvollständigen oder selektiven Darstellung der Ergebnisse zu den UEs war es nicht immer möglich, die UEs auf

Ebene der SOCs, PTs oder SMQ umfänglich zu bewerten. Um eine umfassende Bewertung der Ergebnisse zu UEs zu ermöglichen wurden die Anforderungen an die Auswertungen und Darstellung zu UEs konkretisiert:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1-4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, Abbrüche wegen UE, UE differenziert nach Schweregrad) jeweils
  - vollständige Auswertungen nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA),
  - sofern dies in der/den relevante/n Studie/n geplant wurde: Auswertungen für spezifische Krankheitskonzepte (z.B. als Standardised MedDRA Queries [SMQs]).

Sofern bei der Erhebung von UEs erkrankungsbezogene Ereignisse (z.B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Werden zu UEs Zusatzanalysen durchgeführt (z.B. Überlebenszeitanalysen bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen; Analysen zu einer relevanten Teilpopulation einer Studie), so sind diese Analysen immer für alle UE durchzuführen (insbesondere für alle PT, alle SOC und alle sonstigen in der Studie definierten UE-Operationalisierungen [z.B. SMQ]).

Auswertungen zu einzelnen Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Somit wird verhindert, dass eine selektive Darstellung zum Zeitpunkt des Datenschnittes von nur ausgewählten Endpunkten erfolgt. Es ist vorauszusetzen, dass ebenso die Ergebnisse zu anderen Endpunkten (z.B. UEs) zum entsprechenden Datenschnitt vorliegen.

Zum Zwecke der aufwandarmen Erfüllung der Anforderungen ist es möglich, die Auswertungen zu den spezifischen UEs (SOC, PT, SMQ) lediglich in einem separaten Anhang des Moduls 4 als unveränderte Ausgabe des Statistik-Programmes beizulegen. Dadurch wird der Übertragungsaufwand in die Modulvorlage für den pharmazeutischen Unternehmer reduziert bei gleichzeitiger Gewährleistung der Transparenz bei der Darstellung der Ergebnisse.

#### **q) Zu Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

In den Erläuterungen zur Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen wird klargestellt, dass sich die gesamte Ergebnisdarstellung an der Darstellung der Ergebnisse aus der Gesamtpopulationen aus den vorangegangenen Abschnitten orientieren soll, damit eine vollständige Analyse der Daten auf Subgruppenebene gewährleistet ist.

Zudem werden Tabellen eingefügt, die eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen nach Endpunkten gibt, unter Angabe, ob die Subgruppenanalyse a priori geplant oder post-hoc durchgeführt wurde. Des Weiteren wurde eine Übersicht über die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt und Anforderungen an die Darstellung der Ergebnisse ergänzt. Eine aufbereitete Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen ist nur für die statistisch signifikanten Interaktionsterme erforderlich. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant

ist, können zum Zwecke einer aufwandsarmen Bereitstellung der Informationen ebenfalls in einem separaten Anhang des Modul 4 als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software dargestellt werden. Die Ergänzung der Anforderungen sieht eine strukturiertere Darstellung der Informationen zu Subgruppenanalysen vor, als es bislang vorgesehen war. Die relevanten Informationen waren im Dossier bislang nicht immer ersichtlich und die Ergänzungen in der Modulvorlage dienen der transparenteren Darstellung der durchgeführten Subgruppenanalysen und der besseren Nachvollziehbarkeit der dargestellten Ergebnisse.

Weiterhin wird der Abschnitt um methodische Hinweise ergänzt, wann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein kann.

**r) Zu Abschnitt 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien sowie Abschnitt 4.3.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Die Abschnitte werden gestrichen, da zusammenfassend die Ergebnisse aus allen eingereichten Daten in Abschnitt 4.4 „Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens“ bewertet werden. Die Informationen wären somit redundant.

**s) Liste der eingeschlossenen Studien - Zu Abschnitt 4.3.1.4 RCT, 4.3.2.1.4 Indirekte Vergleiche aus RCT; 4.3.2.2.4 Nicht randomisierte vergleichende Studien; 4.3.2.3.4 weitere Untersuchungen**

Eine Liste der eingeschlossenen Studien wird an den o.g. Abschnitten neu eingefügt. Die Auflistung der Quellen der eingeschlossenen Studien des gesamten Moduls 4 waren zuvor in Abschnitt 4.6 verortet, der gestrichen wird. Eine separate Listung der eingeschlossenen Studien für jeden der einzelnen o.g. Abschnitte (RCT, Indirekte Vergleiche aus RCT, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen) dient der besseren Übersichtlichkeit.

**t) Ergebnis der Informationsbeschaffung – Zu Abschnitt 4.3.2.1.1 Studien für indirekte Vergleiche, 4.3.2.3.1 weitere Untersuchungen**

In den Anweisungen für die darzustellenden Informationen wird klargestellt, dass die Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie zusammenzustellen sind. Diese Informationen sind für die transparente Gegenüberstellung der Ergebnisse der Studien erforderlich und wurden in der Vergangenheit oftmals nicht entsprechend angegeben. Für eine vergleichende Bewertung und zur Feststellung des Zusatznutzens des Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind jedoch auch die Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich.

Des Weiteren werden Anpassungen vorgenommen, die sich als Folgeänderungen aufgrund des Einfügens einer Recherche auf der G-BA – Website ergeben.

**u) Zu Abschnitt 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

Als Folgeänderung aus den Anpassungen in Abschnitt 4.2.5.6 wird in den Anweisungen für die Darstellung der Studiencharakteristika ergänzt, dass die Ähnlichkeit der für den indirekten Vergleich identifizierten Studien zu bewerten ist. Darauf basierend ist der Ein- bzw. Ausschluss von Studien für den ggf. durchgeführten indirekten Vergleich zu begründen. Die Ähnlichkeit von Studien ist Voraussetzung für eine adäquate Durchführung eines indirekten Vergleiches.

**v) Zu Abschnitt 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Die Anweisungen zur Ergebnisdarstellung werden redaktionell angepasst und es wird konkretisiert, dass die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen darzustellen sind.

**w) Zu Abschnitt 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Die Abschnitte werden redaktionell an die Struktur der vorangegangenen Abschnitte angepasst.

### x) Zu Anhang 4-A und 4-B

Es wird die beispielhaft dargestellte Suchstrategie aktualisiert

### y) Zu Anhang 4-F

Es wird redaktionell ein interner Hinweis gestrichen

## 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zu 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat zur Vorbereitung einer Überarbeitung der Verfo Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel – Anpassung der Modulvorlagen die Arbeitsgruppe Entscheidungsgrundlagen beauftragt.

Die Beschlussvorlage wurde abschließend im Unterausschuss Arzneimittel in der Sitzung am 20. Februar 2018 beraten und konsentiert. Der Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen wurde der AG Geschäftsordnung-Verfahrensordnung übersandt, die in ihrer Sitzung am 6. März 2018 über die Beschlussunterlagen beriet.

Das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 16. März 2018 die Änderungen der Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung beschlossen. Die Genehmigung des Bundesministeriums für Gesundheit erfolgte am TT. Monat 2018

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Entscheidungsgrundlagen	13. Februar 2017 13. März 2017 10. April 2017 15. Mai 2017 12. Juni 2017 10. Juli 2017 10. Juli 2017 14. August 2017 13. September 2017 16. Oktober 2017 13. November 2017 6. Dezember 2017 15. Januar 2018 16. Februar 2018	Änderung der Anlagen I und II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung – Anpassung des Anforderungsformulars für eine Beratung; Anpassung der Modulvorlagen
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlagen zur Änderung der Anlagen I und II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung
AG Geschäftsordnung- Verfahrensordnung	6. März 2018	Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung zur Änderung der Anlagen I und II zum 5. Kapitel
--------	---------------	---

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Anlage I**

**Anlage II**