

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 21. Februar 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	10
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 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 § 35a SGB V geregelt ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss werden Änderungen an dem Beschluss des G-BA vom 16. März 2018 zur Änderung der Anlage II des 5. Kapitels vorgenommen. Gegenstand des Beschlusses vom 16. März 2018 waren Anpassungen an den Anlagen II.1 bis II.7 zum 5. Kapitel, die aufgrund der bisherigen Erfahrungen des G-BA mit der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch gesetzliche Änderungen oder durch Weiterentwicklung des anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erforderlich geworden sind. 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, um eine sachgerechte Bewertung zu gewährleisten. 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).

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.

Mit aufsichtsrechtlichem Schreiben vom 30. Mai 2018 hatte das Bundesministerium für Gesundheit mitgeteilt, dass es für die Durchführung der Genehmigungsprüfung nach § 91 Absatz 4 Satz 2 SGB V für den Beschluss vom 16. März 2018 zusätzlicher Informationen und ergänzender Stellungnahmen bedürfe. Insbesondere werde der G-BA um Auskunft gebeten, ob er die Möglichkeit sehe, den durch den Beschluss entstehenden zusätzlichen Aufwand zur Erstellung des Dossiers zu reduzieren, ohne dass dabei ein kritischer Informationsverlust entstehe, der eine sachgerechte Bewertung gefährden würde. In diesem Zusammenhang hatte das Bundesministerium für Gesundheit um Erläuterung zu bestimmten Punkten der Änderungen in den Anlagen II.1 und II.7 des Beschlusses gebeten und darauf hingewiesen, dass mit seinem Schreiben der Lauf der Prüffrist nach § 91 Absatz 4 Satz 3 SGB V bis zum Eingang der erbetenen Auskünfte unterbrochen sei.

Der G-BA hat das Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit zum Anlass genommen, die mit Beschluss vom 16. März 2018 vorgenommenen Änderungen an der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung unter Berücksichtigung der in dem Schreiben aufgeführten Nachfragen zu überprüfen. Parallel zu der Überprüfung wurde ein Workshop u. a. mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie durchgeführt, in dem die Hintergründe zu den Anpassungen der Modulvorlagen aus dem Beschluss vom 16. März 2018 erläutert und Gelegenheit gegeben wurde, sich über die Änderungen und die Umsetzbarkeit der Anforderungen auszutauschen. Aus der Diskussion im Rahmen des Workshops ergaben sich Änderungsvorschläge zur Überarbeitung der Modulvorlagen, die in der Arbeitsgruppe beraten wurden.

Im Rahmen der Beratungen zur Überprüfung des Beschlusses ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass es als vertretbar angesehen werden kann, die am 16. März 2018 beschlossenen Änderungen an der Anlage II in bestimmten Teilen anzupassen, ohne eine sachgerechte Bewertung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu gefährden. Die Änderungen betreffen ausschließlich die Anlage II.7, die dem Beschluss vom 16. März 2018 gemäß Ziffer II.1 zur Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung beigelegt war.

Aufgrund der Komplexität der Anpassungen wurde von einer detaillierten Änderung der Anlage II.7 zum Beschluss vom 16. März 2018 abgesehen und stattdessen eine vollständige Ersetzung dieser Anlage durch eine neugefasste Anlage II.7 beschlossen.

2.1 Zu den Änderungen zu Anlage II.7/Modul 4 im Detail:

Abschnittsübergreifend: In Modul 4 wird an verschiedenen Stellen auf Studienregisterdatenbanken verwiesen. Da die darin enthaltenen Informationen sich nicht ausschließlich auf Registerinträge beschränken, sondern ggf. auch Studienergebnisse beinhalten, wird an den entsprechenden Stellen nun zutreffender 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 („Clinical Data“) als neu zu durchsuchende Datenbanken ergänzt, um eine vollständige und

systematische Recherche nach relevanten Studien zu gewährleisten. Es wird klargestellt, dass bei der Suche in „Clinical Data“ und AMIS die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, ausreicht. Eine Dokumentation der Suchstrategie ist nicht notwendig.

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. Auch bei der Suche auf der G-BA Webseite reicht eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, aus. Eine Dokumentation der Suchstrategie ist nicht notwendig.

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. Da das Maß „I²“ für die Heterogenität von Studienergebnissen bei Metaanalysen i.d.R. für die frühe Nutzenbewertung nicht relevant ist, wird es nicht mehr in der beispielhaften Aufzählung aufgeführt. Zudem wird dadurch die Konsistenz zur Heterogenitätsprüfung für Subgruppenanalysen hergestellt.

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 sachgerechter verortet sind. Es wird ergänzend auf die Kriterien zur Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.2 verwiesen.

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 die 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 Anforderungen 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 Anforderungen zur Beschreibung der Studienpopulation wird die Vorgabe 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 hin initiierten Datenschnitt handelt. Dementsprechend 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.

Die Anforderungen zur zusammenfassenden Beschreibung werden um die Vorgaben ergänzt, dass in der Studienbeschreibung explizit auf die Behandlungsdauer sowie auf die geplante und tatsächliche Beobachtungsdauer eingegangen werden soll, insbesondere ist anzugeben, ob 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 Datenschnitten eingegangen werden. Die Darstellung von Datenschnitten ist in der Regel nur erforderlich, falls diese a priori geplant oder von Zulassungsbehörden gefordert waren.

p) Zu Abschnitt 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Erläuterungen zur Darstellung von Endpunkten wurden umfangreich ergänzt. Ein Großteil der Ergänzung stellt keine neuen Anforderungen dar, sondern konkretisiert die bereits zuvor bestehenden erforderlichen Angaben. Da in der Vergangenheit die erforderlichen Angaben nicht regelhaft vorgelegt wurden, sind diese Konkretisierungen erforderlich. 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 unerwünschter Ereignisse (UE) nach den weiter unten genannten Kriterien), 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 gemäß internationaler methodischer Standards durchgeführt wird, auch eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen ist.

Weiterhin sollen bei den mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten die Werte auch im Studienverlauf angegeben werden. Dabei sind eine grafische Darstellung sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]) immer vorzulegen. Eine MMRM (Mixed effect Model Repeat Measurement)-Analyse stellt beispielhaft eine üblicherweise in Studienauswertungen vorgenommene Auswertungsmethode dar. Dies gilt auch, wenn sie nicht die primäre Analyseverfahren laut Studienprotokoll darstellt. Diese Auswertungsmethoden erlauben Aussagen zum Verlauf der Daten z.B. zur 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 unerwünschten Ereignissen (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 SMQs umfänglich zu bewerten. Um eine umfassende und konsistente 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, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad: nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Durch diese Konkretisierung werden neben den Gesamtraten (Nr. 1. bis 4.), die immer darzustellen sind, für die Darstellung der UE nach SOC/PT Kriterien bzw. Schwellenwerte (Nr. 5) eingeführt. Grundsätzlich besteht die Anforderung einer vollumfänglichen, informierten Nutzenbewertung für die Bestimmung des Zusatznutzens. Dabei dient die vollständige, systematische Aufbereitung aller UE der unverzerrten Abbildung des Gesamtbildes der Nebenwirkungen sowie der Abschätzung und Nachvollziehbarkeit möglicher Ereignisse (Zuordnung zur Grunderkrankung, Patientenrelevanz der Ereignisse). In der Vergangenheit erfolgte die Auswahl und Darstellung von UE teilweise nicht systematisch, sondern oft selektiv und ohne methodisch adäquate Berücksichtigung unterschiedlicher Behandlungszeiten. Die bestimmten Kriterien führen zu einer systematischen Darstellung der Ergebnisse ohne relevanten Informationsverlust bei einem vertretbaren Aufwand.

Diese Kriterien sind nicht anwendbar für a priori definierte UE von besonderem Interesse sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (Nr. 6), die unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden sollen. Da diese UE für den Wirkstoff, für die Vergleichstherapie bzw. für das Anwendungsgebiet als relevant erachtet werden, ist immer eine umfassende Darstellung erforderlich.

Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene (Nr. 7) müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden, um einen umfassenden Überblick über die therapie-limitierenden Abbruchgründe zu erhalten.

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. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens ist eine Abwägung und Wertung aller verfügbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erforderlich. Deshalb ist eine einseitige Beschränkung auf die Bewertung nur eines Endpunktes, obwohl Ergebnisse zu anderen Endpunkten aus dem Datenschnitt verfügbar sind, mit einer hohen Verzerrung verbunden.

In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Weitere ungeplante Datenschnitte sind in der Regel zu hoch verzerrt. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn durch die Auswertung kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z.B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt

nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt). In jedem Fall ist die Auswahl und die Darstellung der Datenschnitte im Dossier zu begründen. Die Auswahl der Datenschnitte beruht auf einer inhaltlichen Bewertung.

Zum Zwecke der aufwandsarmen Erfüllung der Anforderungen sowie der transparenten Aufarbeitung 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. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Dadurch wird der Übertragungsaufwand in die Modulvorlage für den pharmazeutischen Unternehmer bei gleichzeitiger Gewährleistung der Transparenz bei der Darstellung der Ergebnisse reduziert.

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.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht aber für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post-hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmten Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Diese Kriterien sollen eine vollständige, systematische und methodisch adäquate Aufbereitung in Bezug auf Subgruppenanalysen sicherstellen und dabei die Anzahl nicht aussagekräftiger Analysen reduzieren. Insbesondere die Einschränkung, dass Ergebnisse zu UE nach SOC und PT nur dargestellt werden müssen, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation

statistisch signifikant ist, führt zu einer erheblichen Reduktion der durchzuführenden Auswertungen. In den Fällen, in denen das Ergebnis bei einem UE in der Gesamtpopulation statistisch signifikant ist, kann die Subgruppenanalyse dazu dienen, eine Effektmodifikation zu identifizieren.

Zudem werden Tabellen eingefügt, die eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen nach Endpunkten geben, 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 einzelnen der 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 Anforderungen 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 Anforderungen 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 Anforderungen 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.

2.2 Richtigstellung zu den Tragenden Gründen zu dem Beschluss vom 16. März 2018 zur Änderung der Anlage II des 5. Kapitels

In den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Änderungen der Modulvorlagen vom 16. März 2018 wird auf Seite 4 in „Abschnitt 3. Inhalt von Modul 5 des Dossiers im Detail“ in Unterabschnitt Abschnitt „b) 3.1.1 Studienberichte“ - „anonymisierte Daten“ ausgeführt: *„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 Verwendung der Begrifflichkeit „anonymisierte Patientendaten“ als Anforderung zur Verhinderung einer Re-identifizierbarkeit eines in eine Studie eingeschlossenen Patienten ist unzutreffend. Da es sich bei dem einzureichenden Appendix um ein hochvertrauliches Dokument handelt, das nicht veröffentlicht und ausschließlich während des Bewertungsprozesses für die Bewertung des Dossiers genutzt wird, ist die Pseudonymisierung der Daten, wie sie bereits im Anhang vorgenommen wurde, für das Verfahren der Nutzenbewertung hinreichend. Hiermit wird klargestellt, dass es sich richtigerweise um „pseudonymisierte Daten“ handeln muss. Der G-BA wird insoweit zeitnah eine Berichtigung der Tragenden Gründe zu dem Beschluss vom 16. März 2018 vornehmen.

2.3 Hinweis zur Übergangsregelung

Die bisherige Anlage II in der Fassung des Beschlusses vom 18. April 2013 wird mit Inkrafttreten der Änderungen durch den Beschluss vom 16. März 2018 in der Fassung des Änderungsbeschlusses vom 21. Februar 2019 ersetzt. Bis zum 31. Dezember 2019 kann die Anlage II in der Fassung des Beschlusses vom 18. April 2013 für die Einreichung von Dossiers für die Nutzenbewertung weiterverwendet werden. Die Gültigkeit der Anlage II in der Fassung der Beschlüsse vom 16. März 2018 und 21. Februar 2019 bleibt ab ihrem Inkrafttreten hiervon unberührt. Damit wird dem pharmazeutischen Unternehmer eine Übergangsregelung eingeräumt. Während des Übergangszeitraums sind alle Module entweder in der Fassung vom 18. April 2013 oder vom 16. März 2018 und 21. Februar 2019 einzureichen.

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 29. Januar 2019 beraten und konsentiert. Der Beschlussentwurf mit Tragenden Gründen wurde der AG Geschäftsordnung-Verfahrensordnung übersandt, die im schriftlichen Verfahren vom 1. bis zum 8. Februar 2019 über die Beschlussunterlagen beriet.

Das Plenum hat am 21. Februar 2019 die Änderungen der Anlage II.7 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung beschlossen.

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
AG Entscheidungsgrundlagen	14. Mai 2018 18. Juni 2018 16. Juli 2018 17. September 2018 12. November 2018 6. Dezember 2018 14. Januar 2019	Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung – Anpassung der Modulvorlagen
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage II.7 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung

AG Geschäftsordnung- Verfahrensordnung	1. - 8. Februar 2019	Beratung der Beschlussvorlage (im schriftlichen Verfahren)
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung zur Änderung der Anlage II.7 zum 5. Kapitel

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken