

**Methoden zur Ermittlung von
Kosten-Nutzen-Relationen für Arzneimittel
in Deutschland**

Prof. Dr. J.-Matthias Graf v. d. Schulenburg

Ordinarius für Wirtschaftswissenschaften an der

Leibniz Universität Hannover

28. März 2007

Inhalt

INHALT	II
ABBILDUNGEN	III
HINTERGRUND	1
TEIL I	3
WELCHE INTERNATIONALEN STANDARDS HABEN SICH IN DER GESUNDHEITSÖKONOMIE ETABLIERT?	3
1. DER REGULATIVE RAHMEN DER PREISBILDUNG UND KOSTENERSTATTUNG	4
2. INTERNATIONALER ÜBERBLICK ÜBER METHODENAPPLIKATION	7
2.1 <i>Betrachtung der Lebensqualitätsforschung als Schlüsselmethodik</i>	9
2.2 <i>Betrachtung der gesundheitsökonomischen Modellierung als Schlüsselmethodik</i>	11
3. FAZIT ZU DEN INTERNATIONALEN STANDARDS IN DER GESUNDHEITSÖKONOMIE	15
TEIL II	16
WIE SIEHT EIN MINIMALER METHODEN- UND KRITERIENKATALOG AUS, DER DEN GESETZLICHEN VORGABEN ENTSPRICHT?	16
1. NOTWENDIGKEIT METHODISCHER LEITLINIEN.....	16
1.1 <i>Gesetzlicher Rahmen und erste Folgerungen</i>	16
1.2 <i>Folgen für die Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung</i>	19
2. ANFORDERUNGEN AN DIE METHODISCHE QUALITÄT GESUNDHEITSÖKONOMISCHER EVALUATIONEN. 22	
2.1 <i>Kriterienkatalog für die qualitative Bewertung</i>	22
2.2 <i>Wahl der Perspektive</i>	26
2.3 <i>Geeignete Studienformen</i>	28
2.4 <i>Datengrundlagen ökonomischer Evaluationsstudien</i>	32
2.5 <i>Berechnung der Kosten</i>	33
2.6 <i>Berechnung des Nutzens</i>	35
2.7 <i>Entscheidungsanalytische Modellierungen</i>	37
2.8 <i>Sensitivitätsanalysen</i>	39
3. FAZIT ZU DEN ANZUWENDENDEN METHODEN UND KRITERIEN	40
TEIL III	41
WIE SOLLTE DER PROZESS DER KOSTEN-NUTZEN-BEWERTUNG GESTALTET WERDEN? .. 41	
1. GESETZLICHER RAHMEN	41
2. ENTWICKLUNG DES BERICHTSPLANS.....	42
2.1 <i>Auftragsvergabe durch den G-BA oder das BMG</i>	43
2.2 <i>Präzisierung der Fragestellung und des Projekt-Zeitplans</i>	44
2.3 <i>Durchführung des Scoping-Workshops</i>	45
2.4 <i>Feststellung des Berichts- und Zeitplans</i>	46
3. DURCHFÜHRUNG DER KOSTEN-NUTZEN-BEWERTUNG	47
3.1 <i>Ausschreibung und Vergabe des Auftrags</i>	48
3.2 <i>Literaturrecherche und Evidenzbewertung</i>	50
3.3 <i>Entscheidung über die Modellierung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses</i>	52
3.4 <i>Internes und externes Review des Vorberichts</i>	52
3.5 <i>Vorbericht mit Stellungnahmeverfahren und mündliche Anhörung</i>	53
3.6 <i>Überarbeitung des Vorberichts und Publikation des Endberichts</i>	54
3.7 <i>Entscheidung über ein notwendiges Update</i>	55
4. FAZIT ZUM EINZUHALTENDEN PROZESS	57
LITERATURHINWEISE	59

Abbildungen

Abbildung 1:	Prozess der Erstellung des Berichtsplans	42
Abbildung 2:	Auftragsvergabe der Kosten-Nutzen-Bewertung	43
Abbildung 3:	Präzisierung der Fragestellung und Projekt-Zeitplan	44
Abbildung 4:	Scoping-Workshop	45
Abbildung 5:	Feststellung des Berichts- und des Zeitplans	46
Abbildung 6:	Prozess der Kosten-Nutzen-Bewertung	47
Abbildung 7:	Auftragsvergabe	48
Abbildung 8:	Literaturrecherche und Evidenzbewertung	50
Abbildung 9:	Akzeptanz des Modells	52
Abbildung 10:	Internes und externes Review	52
Abbildung 11:	Diskussion des Vorberichts	53
Abbildung 12:	Publikation des Endberichts	54
Abbildung 13:	Update der Kosten-Nutzen-Bewertung	55

Hintergrund

Zum 1. April 2007 schreibt der Gesetzgeber vor, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt werden kann, die Nutzen und das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln zu evaluieren. Dabei hat das Institut internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie anzuwenden. Darüber hinaus hat es die verwendeten Methoden und Kriterien im Internet zu veröffentlichen und eine hohe Verfahrenstransparenz sowie eine angemessene Beteiligung Betroffener, u. a. von Patientenvertretern und der Pharmaindustrie, sicherzustellen. Dies bedeutet eine klare Strukturierung des Prozesses der Bewertung.

Das Ziel dieses Methodenpapiers ist die operationale Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die wirtschaftliche Bewertung von Arzneimitteln, d. h. der Ermittlung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Entsprechend enthält dieses Papier drei Teile:

Der erste Teil gibt einen Überblick über die im Ausland verwendeten Methoden. Dies ist erforderlich, da es den „einen“ internationalen Lehrbuchstandard der Gesundheitsökonomie aufgrund einer andauernden Weiterentwicklung der Methoden nicht gibt. Stattdessen hat sich in der Wissenschaft und in der Praxis ein breiter Konsensus unter den weltweit führenden Gesundheitsökomen sowie staatlichen Bewertungsinstitutionen auf dem Gebiet der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen herausgebildet, der die derzeitigen Standards bei der Vorgehensweise wirtschaftlicher Bewertungen dokumentiert. Beispiele ergeben sich aus der Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Evaluationen im Rahmen von Bewertungsprozessen von Gesundheitstechnologien wie u.a. Operationstechniken, Diagnoseverfahren und Arzneimitteln. Zu nennen wären u. a. die Strukturen in England und Wales, Schweden, Portugal, Kanada, Neuseeland, Australien sowie ganz aktuell auch Belgien.

Während der erste Teil einen Überblick über die international verbreiteten Anwendungsgebiete der Gesundheitsökonomie bei politischen Entscheidungsprozessen liefert, soll der zweite Teil die methodischen Anforderungen an ökonomische Evaluationsstudien in und für Deutschland spezifizieren. Dazu ist es erforderlich, den gesetzlichen Rahmen, welcher sich aus dem Sozialgesetzbuch

fünftes Buch (SGB V) sowie den Änderungen auf Basis des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (WSG) ergeben, zu skizzieren und darzustellen. Auf dieser Basis werden die Anforderungen an gesundheitsökonomische Studien (u. a. hinsichtlich Studienformen, ökonomische Endpunkte, Perspektive, einzubeziehende Kostenarten, Datengrundlagen und Transparenz, Umgang mit Unsicherheiten und Verfahren zur Qualitätssicherung) im Einzelnen dargestellt.

Da der Gesetzgeber auch die Festlegung eines Bewertungsprozesses vorschreibt, damit eine hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der im Gesetz Genannten sichergestellt werden kann, widmet sich der dritte Teil des Methodenpapiers genau diesem Aspekt. Dabei soll der Prozess nicht als einfaches Ablaufdiagramm skizziert werden. Stattdessen sollen die einzelnen Prozessschritte einzeln aufgezeigt und begründet werden, sodass sich zu jeder Zeit für alle Beteiligte ein transparentes Vorgehen mit klaren Beteiligungsmöglichkeiten darstellt. Dazu gehört auch die Darstellung der Rechte und Pflichten der am Prozess Beteiligten: G-BA, BMG, IQWiG, durchführende Autoren, Sachverständige, Fachgesellschaften, Industrie und Patienten.

Teil I

Welche internationalen Standards haben sich in der Gesundheitsökonomie etabliert?

Einerseits schreibt der deutsche Gesetzgeber in § 35b SGB V vor, dass bei der Kosten-Nutzen-Bewertung internationale methodische Standards der Gesundheitsökonomie anzuwenden sind, andererseits gibt es in der aktuellen gesundheitspolitischen Diskussion Stimmen, die postulieren, dass es keine internationalen Standards in der Gesundheitsökonomie gebe. Da es tatsächlich derzeit keine supranationale Organisation gibt, die einen allgemein verbindlichen methodischen Standard festgelegt hat, und da wegen der nationalen Hoheit über die sozialen Kranken(ver)sicherungssysteme ökonomische Evaluationsstudien in unterschiedlicher Intensität und Perspektive zur Anwendung kommen, ist es notwendig, zunächst zu klären, was der Inhalt internationaler Standards der Gesundheitsökonomie ist.

Demzufolge wird vor der Darstellung der in Deutschland anzuwendenden Methoden und Prozesse der Kosten-Nutzen-Bewertung ein Überblick über die Einbindung dieser gesundheitsökonomischen Bewertungen in internationale Gesundheitssysteme gegeben. Sie führt zu einer Deutung des Begriffs „internationale Standards in der Gesundheitsökonomie“.

Der Blick ins Ausland ist auch sinnvoll, um Fehler bei der systematischen Bewertung bester vorliegender Evidenz, sowohl in medizinischer als auch in ökonomischer Sicht, zu vermeiden. Dies ist angesichts der weit reichenden Folgen für die Bewertung und Erstattung von Arzneimitteln nicht nur sinnvoll sondern geboten.

1. Der regulative Rahmen der Preisbildung und Kostenerstattung

Die Festlegung oder Beeinflussung von Preisen sowie ihrer Erstattung kann theoretisch auf verschiedenen Ebenen oder Wegen erfolgen.

So könnten Preisbildung und Erstattung basieren auf

- § der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit einer Innovation,
- § einer gesundheitsökonomischen Evaluation,
- § den Kosten bereits etablierter Behandlungen oder Medikamente oder
- § einem Vergleich mit bereits gesetzten Preisen in anderen Märkten (Referenzpreissysteme)
- § und evtl. ergänzt werden durch regelmäßige Kontrollen, die von verschiedenen Faktoren abhängig sein können (z. B. Preis-Volumenbeschränkungen etc.).

Eine durch die Europäische Gemeinschaft unterstützte Studie kommt in einer Übersicht europäischer Gesundheitsmärkte zu dem Ergebnis, dass die verschiedenen Vorgehensweisen (teilweise in Mischformen und unterschiedlicher Intensität) überall in Europa eingesetzt werden. Die Tabelle gibt einen kleinen Einblick in die unterschiedlichen Ausprägungen.⁵³

	Preisfestsetzung basiert auf klinischer Performance	Preisfestsetzung basiert auf ökonomischer Evaluation	Preisfestsetzung basiert auf Kosten bestehender Alternativen	Preisfestsetzung basiert auf internationalen Preisen	Kontrollierte Preisüberprüfungen
AT	ü	ü	ü	ü	
BE	ü	ü	ü	ü	ü
DE					
DK					
ES	ü		ü	ü	ü
FI	ü	ü	ü	ü	ü
FR	ü		ü	ü	
HU			ü	ü	
IE	ü	ü	ü	ü	
IT	ü	ü	ü	Nicht mehr	ü
NL		ü	ü	ü	
NO				ü	
PT	ü	ü	ü	ü	ü
SK	ü	ü		ü	ü
UK					ü

Tabelle 1: Preisfindung im europäischen Überblick

Bei der Betrachtung der einzelnen Verfahren wird deutlich, dass sich diese eigentlich nicht in der gleichen systematischen Ebene mit der nationalen Entscheidungsfindung befinden. So erfordert die Festlegung von Preisen oder Höchstleistungsbeträgen auf der Grundlage einer ökonomischen Evaluation die Durchführung einer eigenen Untersuchung unter Berücksichtigung der speziellen Rahmenbedingungen des jeweiligen Gesundheitssystems. Hingegen kombinieren Referenzpreissysteme die Preise aus anderen Ländern nach bestimmten Verfahren miteinander und übertragen diese, ohne explizit die organisatorischen Besonderheiten des eigenen Gesundheitssystems zu berücksichtigen.

Die Systemunterschiede können jedoch erheblich sein und müssen in der Regel unter Zuhilfenahme von gesundheitsökonomischen Modellen abgebildet werden. Wenn dies aufgrund zu großer Unterschiede nicht möglich erscheint, sollten eigene gesundheitsökonomische Evaluationen durchgeführt werden, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen.

Bei der Diskussion über die Übertragbarkeit von gesundheitsökonomischen Studienergebnissen aus dem Ausland werden in der europäischen Diskussion neben den grundsätzlichen Fragen nach der verfügbaren Vergleichs- bzw. Standardtherapie, den etablierten Behandlungsverfahren (z.B. Hausarzt als „Gatekeeper“) auch die Frage nach der Beeinflussung durch die Art der Finanzierung der Gesundheitssysteme gestellt. International werden zumindest drei Grundtypen von Krankenversicherungssystemen immer wieder hervorgehoben.⁵⁸

Das erste ist das „Beveridge“-Modell, welches auf Steuerfinanzierung beruht. Das zweite ist ein gemischtes Modell, welches die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung durch ein beitragsfinanziertes soziales Versicherungssystem (Bismarck-Modell) finanziert und über eine Mischung aus gesetzlichen und privaten Leistungsträgern verfügt. Das dritte Modell schließlich, welches in Europa alleine keine Rolle spielt und daher nicht ausgeführt wird, ist geprägt durch die private Absicherung der ökonomischen Folgen von Krankheit. In diesem Modell erfolgt die Finanzierung über Versicherungsprämien an private Versicherungsunternehmen oder durch direkte Bezahlung der Leistungserbringer.

Beim „gesetzlichen“ Beveridge-Modell beruht die Finanzierung in erster Linie auf Steuermitteln und ist deshalb durch einen zentral organisierten nationalen Gesundheitsdienst gekennzeichnet. Leistungen werden hier zum großen Teil durch

öffentliche Einrichtungen erbracht (Krankenhäuser, Gemeindeärzte usw.). Bei diesem Modell konkurriert das Budget für Gesundheitsausgaben mit anderen Ausgabenprioritäten der Regierung. Länder wie z. B. Großbritannien, die dieses Modell nutzen, akzeptieren in hohem Maße die Rolle des öffentlichen Sektors als Hauptgeldgeber.

Das „gemischte“ Modell wird hauptsächlich durch eine beitragsfinanzierte, soziale Pflichtversicherung finanziert. Dieses Modell führt zu einer Mischung privater und gesetzlicher Leistungsträger und erlaubt eine flexiblere Finanzierung der Gesundheitsfürsorge als das erste Modell. Die Teilnehmer zahlen weitgehend einkommensabhängige Versicherungsbeiträge an im Wettbewerb stehende Krankenkassen. Es besteht eine allgemeine Pflicht zur Versicherung über diese Kassen, jedoch können durch freiwillige Zahlungen Zusatzversicherungen abgeschlossen werden.

Unabhängig davon, an welches Modell das Gesundheitssystem angelehnt ist, besteht stets eine umfassende – aber von Land zu Land sehr unterschiedlich institutionell und instrumentell gestaltete – regulative Überwachung durch die Regierung, um Kostensteigerungen zu begrenzen bzw. die universelle Verfügbarkeit des Zugangs zu sichern. Aus dieser Heterogenität ergibt sich zwingend, dass im weltweiten Überblick verschiedene organisatorische Herangehensweisen dafür identifiziert werden können, wie ökonomische Bewertungen in die Entscheidungen über Verfügbarkeit und Preise von Gesundheitsleistungen organisatorisch einbezogen werden.

Die Frage ist damit nicht, ob die Verfahrensweise von z. B. Deutschland, Schweden oder Australien einen internationalen Standard darstellt. Die einzelnen Länder setzen vielmehr aufgrund ihrer systembedingten, spezifischen Fragestellungen einen länderspezifischen Regulierungsrahmen fest, der sich einzelner gesundheitsökonomischer Methoden bedient. Hierbei erfolgt die Wahl einzelner Bewertungsregeln zumindest nicht vorrangig aufgrund der theoretischen Überlegenheit einzelner Methoden, sondern vielmehr im Zuge eines Abwägungsprozesses, der immer vor dem Hintergrund der nationalen Erfordernisse zu sehen ist. Deshalb sollten nicht einzelne oder ausgewählte länderspezifische Regelungen bei der Suche nach „internationalen Standards in der Gesundheitsökonomie“ analysiert werden; vielmehr ist

zu prüfen, ob einzelne ausgewählte Methoden aus der wissenschaftlichen Diskussion heraus begründet werden können.

Mit anderen Worten sind internationale Standards der Gesundheitsökonomie nicht die Summe allen dessen, was in anderen Gesundheitssystemen an Methoden angewandt wird, sondern vielmehr die methodischen Konzepte, die von Seiten der internationalen gesundheitsökonomischen Forschung auf Basis der allgemeinen Wirtschaftstheorie entwickelt wurden, um derartige Bewertungen vornehmen zu können. Aus diesem Grund ist es von höchster Bedeutung, dass die für die jeweilige Kosten-Nutzen-Bewertung am besten geeigneten Methoden auf Basis der internationalen Standards angewendet werden. Die Auswahl könnte, wie international auch üblich, im Rahmen eines so genannten Scoping-Workshops definiert werden.

Eine Schlüsselrolle in der nationalen wirtschaftlichen Bewertung ist deren Umsetzung in Form eines Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Dazu ist es in der Regel erforderlich, eine gesundheitsökonomische Modellierung anzufertigen, um die Problematik der unterschiedlichen und nicht immer vergleichbaren Gesundheitssysteme oder auch mangelnden Daten zu internalisieren. Ferner zeigt die Erfahrung mit der internationalen Anwendung von Kosten-Nutzen-Bewertungen durch Behörden und auch anderen Institutionen, dass es in der Regel eines indikationsübergreifenden Vergleichs des Nutzens bedarf. In diesem Zusammenhang kommt dem so genannten indexbasierten Nutzwerten (z. B. QALYs) eine besondere Bedeutung zuteil.

2. Internationaler Überblick über Methodenapplikation

Eine Orientierungshilfe für die Entwicklung von nationalen Bewertungsmethoden, die internationalen Standards genügen, bietet ein internationaler Überblick. Hierzu existiert bereits eine umfangreiche Literatur, wobei an dieser Stelle auf die umfassende Übersicht verwiesen wird, die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) zusammengestellt wurde.⁶⁹

Eine zunächst erscheinende große Heterogenität der regulatorischen Rahmen löst sich bei tiefer gehender Betrachtung weitgehend auf (die folgende Tabelle wurde aus einer der DIMDI – Studie folgenden Quelle entnommen⁷⁰):

	bevorzugter Analysetyp	Analyse-Perspektive	bevorzugte Ergebnisgröße	Bestimmung des Nutzwerts	jährliche Diskontierungsrate	Modellierung
Australien	KNWA, KMA bei gleichem Gesundheitsergebnis	Gesellschaftlich	QALY	Angabe von Details zur Bestimmung von QALY erforderlich	für Kosten und Nutzen 5%, Sensitivitätsanalyse des Nutzen mit 0%	von Herstellern durchgeführt
England und Wales	KNWA	Kostenträger (NHS), gesellschaftlich bei inkrementellem Kosten-Nutzen-Verhältnis >20.000£/QALY	QALY	direkt: Time-Trade-off, Standard Gamble (Rating-Skala nicht empfohlen), indirekt: ED-5D	für Kosten und Nutzen 3,5%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 6%	von Herstellern und Institution durchgeführt
Finnland	alle Analysetypen möglich, sofern begründet	Gesellschaftlich	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	für Kosten und Nutzen 5% und 0%	von Herstellern durchgeführt
Kanada	KNWA, KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Provinzen)	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	Präferenzbasierte Instrumente	für Kosten und Nutzen 5%, Sensitivitätsanalyse mit 0%, zusätzlich 3%	von Herstellern und Institution durchgeführt, Entscheidungsbaumanalyse empfohlen
Neuseeland	KNWA	Kostenträger (DHB)	QALY	EQ-5D	für Kosten und Nutzen 10%, auch mit 0%, 5%, 15%	von Herstellern und Institution durchgeführt
Niederlande	KEA, KNWA	Gesellschaftlich	natürliche Ergebniseinheit (KEA), QALY (KNWA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, (visuelle Analogskala weniger empfohlen) indirekt: EQ-5D, HUI	für Kosten und Nutzen: 4%	von Herstellern durchgeführt
Norwegen	alle Analysetypen möglich, sofern begründet; bei Einfluss auf Funktionalität und/ oder Lebensqualität: KNWA oder KNA	Gesellschaftlich und Kostenträger (Nationale Versicherung)	Gewonnenes Lebensjahr oder vermiedenes Ereignis (KEA), QALY (KNWA) Willingness to Pay (KNA)	keine ausdrückliche Präferenz	für Kosten und Nutzen zwischen 2,5% und 5%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 8%	von Herstellern durchgeführt
Österreich	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	keine ausdrückliche Präferenz	anzugeben, nicht spezifiziert	von Herstellern durchgeführt
Schweden	KNWA, KNA, KMA bei gleichem Gesundheitsergebnis	Gesellschaftlich	QALY (KNWA), Willingness To Pay (KNA)	direkt: Standard Gamble, Time-Trade-off, (Rating-Skala als zweite Wahl); indirekt: z.B. EQ-5D	für Kosten und Nutzen 3%, Sensitivitätsanalyse mit 0% und 5%, außerdem 3% für Kosten und 0% für Nutzen	von Herstellern und Institution durchgeführt

Legende: DHB: District Health Boards, EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen, HUI: Health Utility Index, KEA: Kosten-Effektivitäts-Analyse, KNA: Kosten-Nutzen-Analyse, KNWA: Kosten-Nutzwert-Analyse, KMA: Kosten-Minimierungs-Analyse, NHS: National Health Service, QALY: Quality adjusted life years, SF-36: Short Form 36

Tabelle 2: Internationaler Überblick über allgemeine Regulierungsrahmen bei Kosten-Nutzen-Bewertungen

In allen betrachteten Ländern wird eine gesundheitsökonomische Modellierung gefordert, die die Daten aus verschiedenen Quellen zusammen führt und dann extrapoliert oder schätzt. Auch die Betrachtung der Lebensqualität nimmt, wie der Übersicht zu entnehmen ist, einen breiten Raum ein.

Für die Gestaltung von gesundheitsökonomischen Evaluationen existieren weltweit eine Vielzahl von Richtlinien, wie diese durchgeführt werden sollten.^{32; 33} Für Deutschland gelten als Beispiel die Guidelines zur ökonomischen Evaluation, die vom Hannoveraner Konsens publiziert wurden.³¹ Um einen umfassenden Überblick über weltweit vorhandene Guidelines zu bekommen, sei auf eine aktuelle Übersicht von Tarn et al.⁶³ bzw. die Homepage der International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research (ISPOR) (www.ispor.org) verwiesen. Ebenso wurden bereits umfassende Vergleiche über Unterschiede in Richtlinien einzelner Länder vorgenommen.³²

Einzelne Teilbereiche, wie z. B. die Festlegung, welche Kostenbereiche für Deutschland relevant sind, werden im zweiten Teil dieses Papiers näher beleuchtet und für die deutsche Situation untersucht.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass nicht die länderspezifische Zusammenstellung einzelner Analysemethoden von Interesse ist, sondern vielmehr, ob die wissenschaftliche Diskussion bei einzelnen Methoden soweit vorangeschritten ist, dass von international akzeptierten Grundmethoden gesprochen werden kann. Als Beispiele werden die wissenschaftliche Diskussion zur Lebensqualitätsforschung und der Modellierung innerhalb gesundheitsökonomischer Entscheidungsanalysen näher beleuchtet.

2.1 Betrachtung der Lebensqualitätsforschung als Schlüsselmethodik

Im Rahmen von klinischen Studien zur Darstellung der Wirksamkeit einer Intervention ist es seit Jahren wissenschaftlicher Standard, Daten zur Entwicklung der krankheitsspezifischen Lebensqualität der Patienten zu erheben. Die Erkenntnis, dass es nicht nur auf die Länge des Lebens, sondern auch und vor allem auf die dabei ganz individuell empfundene Qualität des Lebens ankommt, ist gleichwohl schon sehr viel älter. Der Grundgedanke der Lebensqualitätsforschung ist dabei, dass ein zusätzliches Jahr, das in einem gesunden Gesundheitszustand verbracht wurde, für den Patienten einen höheren Wert hat wie ein Jahr in einem schlechteren Gesundheitszustand. Nicht zuletzt deshalb spiegelt die Lebensqualität einen der wichtigsten Nutzenparameter aus der Perspektive der Patienten wieder.⁵⁵

Aus der internationalen Übersicht geht hervor, dass im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung die Berücksichtigung von QALYs (Quality-Adjusted-Life-Years – qualitätskorrigierte Lebensjahre) sehr weit verbreitet ist und von der überwiegenden Zahl der Bewertungsinstitutionen eingefordert wird. Der Ansatz der QALYs ermöglicht es, sowohl Lebensverlängerung als auch Lebensqualität als eine zusammengefasste Größe anzugeben. Als so genanntes Indexinstrument ermöglicht der Einsatz der QALYs den Vergleich zwischen ganz unterschiedlichen Krankheitsgebieten und / oder Interventionen, wodurch eine objektivere Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses erst ermöglicht wird.

Wenn es durch eine medizinische Intervention möglich ist, die Lebenszeit zu verlängern und/oder die Lebensqualität eines Patienten zu verbessern, so lässt sich dies in gewonnenen qualitätskorrigierten Lebensjahren ausdrücken. Die Differenz zwischen dem Ausgangszustand und dem Wert nach der Behandlung wird in Kosten-Nutzwert-Analysen den Kosten gegenübergestellt. Bei dem Vergleich zweier möglicher Behandlungsalternativen sind unterschiedliche Ergebnisse sowohl im Lebensqualitätsverlauf als auch bei der Mortalität möglich. Für die Quantifizierung der Lebensqualität werden verschiedene Instrumente verwendet, die zu einem zusammengefassten Einzelwert führen. Dazu eignen sich neben Methoden der direkten Generierung der Einzelwerte durch Standard-Gamble- und der Time-Trade-Off - Methode auch generische Indexinstrumente wie z. B. der EQ-5D der EuroQol – Gruppe, der z. B. auch vom NICE eingefordert wird.

Es gibt eine intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den theoretischen Grundlagen des QALY-Konzepts. Eine ganze Reihe von Forschungsergebnissen hat gezeigt, dass beispielsweise die Annahme eines konstanten Zusammenhangs zwischen den Restlebensjahren und der Verbesserung der Lebensqualität empirisch nicht immer haltbar ist. Außerdem ist die Methodik zur Berechnung der Effekte medizinischer Maßnahmen auf die Lebensqualität in einzelnen Studien unterschiedlich und Ergebnisse sind daher u. U. nur eingeschränkt vergleichbar.

Eine weitere, noch im Entwicklungsstadium befindliche Alternative zu den QALYs sind die Saved-Young-Lifes-Equivalents (SAVE, „Äquivalente geretteter junger Lebensjahre“). Diese in wissenschaftlichen Fachkreisen international häufig diskutierte Alternative legt vom Ansatz her mehr Gewicht auf die Lebensqualität und weniger auf die Anzahl zusätzlicher Lebensjahre. Dazu werden bei den SAVES

Veränderungen im Gesundheitszustand, nicht die Gesundheitszustände selbst bewertet. SAVEs sind jedoch bislang nicht über das experimentelle Stadium herausgekommen und werden zurzeit sehr selten und vom Charakter her eher als Demonstrationsobjekt in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien verwendet. Der QALY-Wert bleibt vorerst der vorherrschende Ansatz zur Wiedergabe sowohl von Lebensqualität als auch Lebensquantität in einem einzigen Wert.

Die Durchführung von Kosten-Nutzwert-Studien, in denen die Nutzwerte über QALYs auf der Basis von Patienten- und / oder Gesellschaftspräferenzen erhoben werden, ist internationaler gesundheitsökonomischer Standard. Eine der umfangreichsten Diskussionen der gesundheitsökonomischen Forschung auf diesem Gebiet ist die Frage, ob die Bestimmung der Nutzwerte über Befragungen der betroffenen Patienten oder der Gesellschaft erfolgen soll und ob die Ergebnisse auf ein Gesamtkollektiv übertragen werden können. Die Entscheidung, ob die Ermittlung der Nutzwerte über die Patienten oder die Gesellschaft erfolgen soll, ist in erster Linie keine methodische, sondern vorrangig eine gesellschaftliche. Beide Werte können in Studien eingesetzt werden, je nach Inhalt des Konsenses, der bei der Bestimmung der Methoden gefunden wurde.

Individuelle Präferenzen bilden somit keinen Sonderfall, der die Ablehnung von Studien dieses Typs rechtfertigen würde. Insofern kann aus den Überlegungen, ob sich innerhalb der Lebensqualitätsforschung ein Grundkonsens über die zugrunde liegenden Methoden gebildet hat, geschlossen werden, dass sich trotz der durchaus stattfindenden fruchtbaren Diskussion, eine breite Zustimmung zu der Bedeutung dieser Outcome-Dimension für die Bewertung von Innovationen herausgebildet hat. Aufgrund der Tatsache, dass Forscher sich kritisch mit den von ihnen mit entwickelten und verwendeten Methoden auseinandersetzen, darf im Umkehrschluss zudem nicht die Untauglichkeit der Methoden vermutet werden, insbesondere in Ermangelung überlegener Methoden.

2.2 Betrachtung der gesundheitsökonomischen Modellierung als Schlüsselmethodik

Gesundheitsökonomische Modellierungen werden wie dargestellt in allen betrachteten Ländern akzeptiert oder gefordert. In der Analyse, ob Modellierungen in

ihrem wissenschaftlichen Kern anerkannt sind, kann auf eine breite Basis von Anwendungsstudien als auch theoretischen Betrachtungen zurückgegriffen werden.

In einer verkürzten Erläuterung kann festgestellt werden, dass es sich bei der Modellierung um eine analytische Methode handelt, mit der wesentliche Ereignisse beschrieben werden, die über einen definierten Zeitraum hinweg zu verschiedenen Zeitpunkten eintreten können. Modelle können die Form einfacher Entscheidungsbaumanalysen haben, die für Problemstellungen mit einem Betrachtungshorizont einer einzigen Zeitperiode geeignet sind (z.B. Operation ja oder nein, Antibiotikum A, B, C oder gar keins). Solche Entscheidungsbäume können jedoch zu sehr vereinfachend sein, um Situationen zu beschreiben, in denen es zeitveränderliche Risiken gibt (z.B. Wirksamkeit nach einem Jahr, zwei Jahren oder drei Jahren, Nebenwirkungen, Rückfallrisiken, Therapieabbruchquoten) oder wo chronische Krankheiten vorliegen, bei denen dieselben Entscheidungen in jeder Zeitperiode neu zu treffen sind. Daher sind komplexere Modellierungsansätze entwickelt worden.

So sind zum Beispiel *Markov-Modelle* besonders für die Modellierung sich periodisch wiederholender Ereignisse (z. B. Schmerzen) oder den Verlauf von chronischen Krankheiten mit definierten Krankheitsstadien (z. B. Hepatitis B, Asthma oder Rheuma) geeignet.¹⁰ Die fragliche Krankheit wird in eine endliche Menge von vorher definierten klinisch relevanten Gesundheitszuständen unterteilt. Individuen bewegen sich über einen diskreten Zeitraum (z. B. ein Monat oder ein Jahr) zwischen diesen Krankheitszuständen hinweg. Diese Bewegungen unterliegen Übergangswahrscheinlichkeiten, die mit fortschreitender Zeit innerhalb des Modells variieren können.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten können sich bei Markov-Modellen im zeitlichen Verlauf ändern. Indem man den Zuständen und Übergängen im Modell Werte für den Ressourcenverbrauch und die Konsequenzen für Gesundheitseffekte zuordnet und dann das Modell viele Zyklen durchlaufen lässt, können die langfristigen Kosten und Effekte für hypothetische Patientenkohorten abgeschätzt werden. Danach kann der Effekt von bestimmten Behandlungen berechnet (modelliert) werden, in dem Übergangswahrscheinlichkeiten und Kosten/Nutzen in das Modell einbezogen werden.

Um komplexeren Situationen Rechnung zu tragen, können *Monte-Carlo – Simulationen* eingesetzt werden. Die Monte-Carlo-Simulation setzt wiederholte Zufallsberechnungen ein, um Effektverteilungen in unabhängigen wiederholten Durchläufen des Modells zu erzielen. Vorteil dieser Methode ist, dass sie Patienten innerhalb eines Zustands differenzieren kann, die unterschiedliche Anamnesen vor dem Erreichen dieses Zustands aufweisen. Außerdem kann sie komplexere Annahmen wie zum Beispiel sich ändernde Übergangswahrscheinlichkeiten für bestimmte Populationen handhaben.

In der Gesundheitsökonomie werden Modelle eingesetzt, wenn bisherige klinische Studien keine wirtschaftlichen Daten erfasst haben oder wenn die Studien andere Messparameter oder zu kurze Messzeiträume umfassen. Für wirtschaftliche Entscheidungen benötigte Informationen können nicht immer aus prospektiven Studien abgeleitet werden. Hierüber ist es möglich, die fehlenden Daten für die Entscheidungsanalyse bereit zu stellen. Weiterhin kommen sie dort zum Einsatz, wo klinische Studien Zwischenstadien als Endpunkte haben oder nur kurzfristige Nachuntersuchungen beinhalten. Hier wird die Modellierung eingesetzt, um die Daten über die Prüfung hinaus auf endgültige Endpunkte wie das Überleben zu extrapolieren. Die wichtigsten Vorteile gegenüber rein klinisch basierten Studien sind aber die Möglichkeit der Einbeziehung sämtlicher vorhandener Evidenz in das Modell, was in den klinisch basierten Kosten-Effektivitäts-Analysen nicht möglich ist, die Möglichkeit indirekter Vergleiche, soweit keine direkten vorliegen sowie ein Schließen der Brücke zwischen maximaler interner (z.B. RCT) und maximaler externer Validität (z.B. prospektive Kohortenstudie).⁵⁹

Trotz des weit verbreiteten Einsatzes der Modellierung in der ökonomischen Evaluierung gibt es Bedenken in Bezug auf die Qualität von Modellen. Angesprochen sind u. a. folgende Aspekte:

- § Transparenz oder Validität der Modelle. Die Möglichkeiten zur Manipulation sind bei Modellen weitaus zahlreicher als bei randomisierten klinischen Studien.
- § Fehlende qualitativ hochwertige klinische Daten könnten in Modellen durch Annahmen ersetzt werden, die einzelne Alternativen bevorzugen oder es können Annahmen ohne adäquate Begründung eingeführt werden.

- § Die Möglichkeit von Bias bei in den in Modellen verwendeten Beobachtungsdaten.
- § Schwierigkeiten bei der Extrapolation klinischer Daten über lange Zeiträume.

Um die genannten Herausforderungen zu adressieren, werden in internationalen Guidelines zur Modellierung umfangreiche Anforderungen angeführt, die die Risiken, manipulierte Ergebnisse zu erhalten, minimieren sollen.⁶⁶ Einzelne Anforderungen, wie z. B. die vollkommene Transparenz der eingeflossenen Daten oder die physische zur Verfügung Stellung des Modells, werden an späterer Stelle dieses Papiers noch einmal aufgenommen. Welche Art der Modellierung in welcher Entscheidungssituation angemessen ist, ist ebenfalls breit erforscht.^{6; 22; 38}

Ein kürzlich durchgeführter Health Technology Report des NICE über die Unterschiede von 15 über eine systematische Literaturrecherche identifizierten Guidelines zur entscheidungsanalytischen Modellierung, kam zu dem Ergebnis, dass zum überwiegenden Teil keine wesentlichen Unterschiede in der Methodik erkennbar waren.^{48; 49} In Teilfragen, in denen Dissens zu erkennen war, werden Vorschläge gemacht, welches Vorgehen aufgrund des wissenschaftlichen Forschungsstands vorgeschlagen wird. Unterschiede ergaben sich im Vergleich z. B. bei der Frage, ob Sensitivitätsanalysen deterministisch oder probabilistisch durchgeführt werden sollen. Aufgrund der Entscheidungssituation folgern die Autoren, dass dies vorzugsweise probabilistisch erfolgen sollte.⁴⁸

Somit kann auch beim zweiten Themenkomplex gefolgert werden, dass sich die wissenschaftliche Forschung sehr intensiv und erfolgreich mit den methodischen Grundlagen ökonomischer Bewertungen von Gesundheitsleistungen beschäftigt hat, was zu einem internationalen Grundkonsens bei den Kernmethoden geführt hat. Modelle liefern eine „beste Schätzung“ auf Grund der aktuell verfügbaren Informationen und ihre Ergebnisse können aufgrund der Flexibilität des Ansatzes auf verschiedene Situationen der Praxis übertragen oder angepasst werden. Ferner können auch verschiedene Technologien, die eine Modifikation der gesetzten Datenanforderungen erfordern (z. B. Hüftimplantate, bei denen aus ethischen Gründen keine Verblindung in Studien möglich ist), über Modelle miteinander verglichen werden.²⁵

3. Fazit zu den internationalen Standards in der Gesundheitsökonomie

Zusammenfassend kann nach der Darstellung des internationalen Forschungsstandes festgehalten werden, dass bei der Frage nach der Existenz von internationalen Standards in der gesundheitsökonomischen Forschung folgende Themenbereiche differenziert betrachtet werden müssen:

1. Der internationale Vergleich der Rahmenbedingungen kann eine Hilfestellung geben, welche Methoden zur Bewertung zur Verfügung stehen. Vertiefende Betrachtungen der angewandten Methoden haben gezeigt, dass ein internationaler Konsens in der Wissenschaft besteht, wie diese Methoden ausgestaltet sein sollten. Nur hier kann und darf nach den internationalen Standards in der Gesundheitsökonomie gesucht werden. Es wäre somit verfehlt, den gesundheitspolitischen Rahmen mittels einer Schnittmengenanalyse nach *dem* internationalen Standard zu durchsuchen.
2. Die Frage, ob z. B. QALYs und Modellierungen in Studien akzeptiert werden, ist vorrangig eine gesellschaftliche, auf die jeweilige Ländersituation bezogene Entscheidung. Die Methodik bleibt hiervon unberührt und ist in sich jeweils als internationaler Standard etabliert.
3. Es existiert bei den Schlüsselkomponenten in der gesundheitsökonomischen Evaluation ein breiter wissenschaftlicher Konsens über die Fundierung der Grundformen der zur Verfügung stehenden Analysearten. Diesem folgt auch jedes der dargestellten Länder bei der jeweiligen Entscheidung, welche Methodik bei der Bewertung neuer Technologien angewendet werden soll.

Teil II

Wie sieht ein minimaler Methoden- und Kriterienkatalog aus, der den gesetzlichen Vorgaben entspricht?

Nachfolgend wird zunächst der gesetzliche Auftrag skizziert. Eng daran angelehnt wird der Gesetztext dahingehend kommentiert, was der Gesetzgeber bezüglich einzusetzender Methoden vorgibt. Anschließend werden die wesentlichen methodischen Anforderungen kurz aufgelistet und – soweit nötig – inhaltlich erläutert.

1. Notwendigkeit methodischer Leitlinien

1.1 Gesetzlicher Rahmen und erste Folgerungen

Die nachfolgend erläuterten methodischen Anforderungen für gesundheitsökonomische Evaluationen basieren auf dem gesetzlichen Auftrag zur Durchführung von Bewertungen. Es werden keine methodischen Anforderungen formuliert, die darüber hinausgehen, also ggf. aus der einen oder anderen Sicht wünschenswert wären, ohne dass sie zur Erfüllung des gesetzlichen Auftrages erforderlich erscheinen.

Der Gesetzgeber hat mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) im neu gestalteten § 35b Abs. 1 SGB V festgelegt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt werden kann, den Nutzen oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln zu bewerten. Nach § 31 Abs. 2a SGB V kann die Kosten-Nutzen-Bewertung zur Festlegung von Erstattungshöchstbeträgen für Arzneimittel herangezogen werden.

§ 35b Abs. 1:

„(1) Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen kann nach § 139b Abs.1 und 2 beauftragt werden, den Nutzen oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln zu bewerten. [...] Die Bewertung erfolgt durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten. [...] Das Institut bestimmt auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen nach Satz 1 auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der

Gesundheitsökonomie. Das Institut gewährleistet bei der auftragsbezogenen Erstellung von Methoden und Kriterien und der Erarbeitung von Bewertungen hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten. Das Institut veröffentlicht die jeweiligen Methoden und Kriterien im Internet. [...]“

Das IQWiG hat gemäß § 139a SGB V zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin zu erfolgen hat. Die ökonomische Bewertung hat analog den für ökonomische Bewertungen maßgeblichen international anerkannten Standards zu erfolgen. Ausdrücklich wird die Gesundheitsökonomie in diesem Zusammenhang vom Gesetzgeber genannt.

§ 139a Abs. 4 und 5:

„(4) Das Institut hat zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und die ökonomische Bewertung nach den hierfür maßgeblichen international anerkannten Standards, insbesondere der Gesundheitsökonomie erfolgt. Es hat in regelmäßigen Abständen über die Arbeitsprozesse und -ergebnisse einschließlich der Grundlagen für die Entscheidungsfindung öffentlich zu berichten.“

„(5) Das Institut hat in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheitsökonomischen Wissenschaft und Praxis, den Arzneimittelherstellern sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie der oder dem Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind in die Entscheidung einzubeziehen.“

Bei der Nutzenbewertung fordert der Gesetzgeber die Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten. Insbesondere, so führt er aus, sollen bei der Bewertung des Patientennutzens folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- § die Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- § die Verkürzung der Krankheitsdauer,
- § die Verlängerung des Lebensdauer,
- § die Verringerung der Nebenwirkungen und
- § die Verbesserung der Lebensqualität.

Aus gesundheitsökonomischer Perspektive ergeben sich hieraus eine Reihe von Folgen und auch offenen Fragen, die es bei der Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses zu berücksichtigen gilt. Zu aller erst stellt sich das Problem des Nutzens. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive muss sehr genau zwischen der medizinischen Nutzenbetrachtung und der ökonomischen Bewertung des Patientennutzens unterschieden werden. Während in der medizinischen Nutzenbewertung vorwiegend klinische Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Intervention einbezogen werden, muss der Patientennutzen aus ökonomischer Perspektive im Ideal unter Alltagsbedingungen erfasst und bewertet werden.

Die vom Gesetzgeber explizit geforderte Betrachtung des Zusatznutzens erfordert sowohl für die Nutzenbewertung als auch für die Kosten-Nutzen-Bewertung die Definition des derzeitigen Behandlungsstandards. Ohne die Festlegung eines Standards kann es keine Berechnung eines Zusatznutzens geben. Somit ist die Bewertung auch kein Vergleich der absoluten Effektivität von Therapie und unterlassener Therapie sondern ein Vergleich der relativen Effektivität von zu untersuchender Therapie und Standardtherapie. Dieser Punkt wird später noch von Bedeutung sein und dann gesondert diskutiert.

Fraglich ist in diesem Zusammenhang, ob allein schon die Existenz von Behandlungsleitlinien ein Präjudiz für einen Behandlungsstandard dargestellt. Leitlinien haben in der Regel lediglich einen empfehlenden Charakter und müssen in der klinischen Praxis nicht automatisch flächendeckend umgesetzt sein. Aus diesem Grund ist die Berücksichtigung der tatsächlichen, praktisch relevanten Behandlungsstandards unerlässlich.

Die wirtschaftliche, d. h. die Kosten-Nutzen-Bewertung hat auch die „Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft angemessen“ (§ 35b Abs. 1 SGB V) zu berücksichtigen. Aus dieser Formulierung lässt sich der Wunsch des Gesetzgebers ableiten, dass neben dem internationalen Standard (Perspektive der Gesellschaft bzw. der Volkswirtschaft) auch die Krankenkassenperspektive zu berücksichtigen ist. Dies ist immer dann der Fall, wenn die Gefahr besteht, dass die Zusatzkosten durch den Einsatz des zu bewertenden Arzneimittels oder Verfahrens für die Versichertengemeinschaft nicht angemessen oder zumutbar erscheinen.

Damit hat der Gesetzgeber sowohl die Kompetenzen und den Rahmen für die Aufgabenstellung abgesteckt als auch Hinweise auf die zu verwendenden Methoden gegeben. Außerdem wird ein klarer Hinweis gegeben, wie der Prozess der Bewertungen vom IQWiG gestaltet werden muss. Diese werden in Teil III noch ausführlicher dargestellt.

1.2 Folgen für die Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Durchführung der Kosten-Nutzen-Analyse liegt nach dem Wunsch des Gesetzgebers in der alleinigen Verantwortung und Kompetenz des IQWiG. Dieses hat als vordringlichste Aufgabe, die gesetzlichen Vorgaben umzusetzen und für ein ordnungsgemäßes Bewertungsverfahren zu sorgen. Ferner sind die Ergebnisse der in Auftrag gegebenen oder vom Institut selbst durchgeführten ökonomischen Evaluationsstudien so aufzubereiten, dass sie als Entscheidungsgrundlage für die zuständigen Stellen (G-BA oder Spitzenverband Bund der Krankenkassen) dienen können. Dies setzt eine Eindeutigkeit der zu verwendenden Methoden, die vollständige Transparenz der Prozesse und ein höchstes Maß an Qualität der Bewertungen im Sinne einer geringen Streuung der Arbeitsweisen voraus.

Diese gesetzlichen Bestimmungen und Aufgaben sind nur mit klaren, eindeutigen und operationalisierbaren Methoden erreichbar. Im Einzelnen folgen aus den genannten Paragraphen des SGB V folgende Vorgaben, die bei den anzuwendenden Methoden zu beachten sind:

- § Die Methoden haben internationalen Standards zu entsprechen. Ein Abweichen hiervon ist grundsätzlich nicht vorgesehen und müsste

gegebenenfalls im Einzelfall betrachtet und begründet werden. Die ausgewählten wissenschaftlichen Methoden sind im Internet zu publizieren, so dass sie für einen Diskurs gesundheitsökonomischer Fachkreise zugänglich sind. Eine gleichzeitige Veröffentlichung in englischer Sprache ist wünschenswert, um die vom Gesetzgeber geforderte Internationalität zu fördern.

§ Die Kosten-Nutzen-Bewertung umfasst auch die ökonomische Bewertung des Nutzens. Der Gesetzgeber präzisiert, dass ein Kosten-Nutzen-Verhältnis zu ermitteln ist, d. h. ein Quotient aus Kosten und Nutzen. Dies ist nur möglich, wenn sowohl der Zähler als auch der Nenner jeweils in einem Kardinalmaß berechnet werden. Für den Zähler, d. h. die Kosten, bietet sich die Aggregation zur Dimension Euro an.

§ Beim Nenner, d. h. dem Nutzen, sind die vom Gesetzgeber genannten Nutzenmaße zu erfassen. Ist der wesentliche Zusatznutzen eines Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie eine Null-Eins-Variable (z. B. Rückfall, kein Rückfall), so kann diese in Form einer mittleren Häufigkeit Verwendung finden. Hat der Nutzen gleichzeitig mehrere Dimensionen (z. B. die Belastung durch mehrere verschiedene Nebenwirkungen), so sind die verschiedenen Dimensionen mit Hilfe validierter Methoden zu einer Größe zu aggregieren. Wenn keine validierte Methode vorliegt, ist explizit zu erläutern, wie die Aggregation vorgenommen wurde und welchen Einfluss die spezifisch gewählte Form der Aggregation auf das Ergebnis hat.

Ausdrücklich erwähnt der Gesetzgeber als Nutzendimensionen die Quantität und die Qualität des Lebens. Wie bereits dargestellt wurde, hat sich im wesentlichen das QALY-Konzept als international gebräuchliches und anerkanntes Maß etabliert^{27; 55; 58}. Daneben existieren u.a. noch die DALYs (disability-adjusted-life-years)^{3-5; 43; 44} sowie das SAVE-Konzept (saved young life equivalent)^{46; 47}, welche auf das Zusammenführen von Lebensqualität und Dauer des Lebens abzielen.

Neben den primär zur Abbildung der Lebensqualität entwickelten Methoden hat sich international die Berücksichtigung von so genannten „Patient Reported Outcomes“ (PRO), welche der Perspektive des Patienten eine hohe Bedeutung beimessen, etabliert^{8; 65}. Daneben sind indikationsspezifisch so genannte

intermediäre Endpunkte zu berücksichtigen, soweit ein direkter Zusammenhang zwischen z.B. einem Laborwert und der Verbesserung des Krankheitszustandes und/oder -progression als evident eingeschätzt wird.^{40; 67} Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Bewertung sind diese Fragen innerhalb der Festlegungen des Berichtsplans zu beantworten. Für weitere Ausführungen wird auf Teil III verwiesen (Scoping-Workshop).

Neben den zu berücksichtigenden Nutzenmaßen ist die Frage der einzubeziehenden Kosten bereits teilweise im Gesetz formuliert. So verlangt der Gesetzgeber explizit immer dann auch die Krankenkassenperspektive bei der Bewertung einzunehmen, wenn „die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft“ fraglich ist. Dies ist u. a. dann der Fall, wenn die Therapie für viele Patienten in Frage kommt, besonders kostspielig ist und/oder einen nur geringen Zusatznutzen bereitstellt. In einigen Fällen kann es auch bedeuten, dass im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung eine Budgeteinflussanalyse⁶⁴ (Budget-Impact-Analyse) durchzuführen ist, soweit von dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zu bewertenden Arzneimittelgruppe ein signifikanter Budgeteffekt für die Gesetzliche Krankenversicherung zu erwarten ist.

Gleichzeitig folgt aus § 35b SGB V, dass der Gesetzgeber bei der Ermittlung und Bewertung der Kosten grundsätzlich die international etablierte gesellschaftliche Perspektive als Maßstab der Kostenbewertung ansieht. Dementsprechend sind alle Kosten (analog die Kostenreduktionen) zu erfassen, unabhängig davon, wer oder welche Institution sie innerhalb der Gesellschaft trägt. Dies bedeutet, dass sowohl die direkt mit der Therapie assoziierten Kosten als auch die indirekt verursachten Kosten (Produktivitätsverluste aufgrund von Erkrankungen^{31; 34}) zu erfassen sind²⁹.

2. Anforderungen an die methodische Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen

2.1 Kriterienkatalog für die qualitative Bewertung

Im Rahmen der ökonomischen Evaluation einer Gesundheitsleistung – § 35b SGB V sieht dies derzeit nur für Arzneimittel vor – sind zumindest alle vor dem deutschen Versorgungshintergrund publizierten Evaluationsstudien zu berücksichtigen. Ferner sind auch weitere internationale Studien einzubeziehen, soweit sie direkt oder durch geeignete Anpassungen auf Deutschland übertragbar sind.

Grundsätzlich sind alle einzubeziehenden Studien kritisch in Hinblick darauf zu bewerten, inwieweit sie in ihrer Güte den internationalen gesundheitsökonomischen Standards für die Durchführung solcher Studien genügen. Die qualitative Bewertung der verwendeten Methodik muss anhand eines geeigneten Kriterienkatalogs erfolgen. Genügen in einigen Punkten die Studien nicht den Kriterien, so ist zu prüfen, ob, inwieweit und für welchen Aspekt die Studien für eine umfassende Beurteilung des zu bewertenden Arzneimittels herangezogen werden sollten. Lassen die veröffentlichten Ergebnisberichte Fragen offen, muss versucht werden, den Autoren Gelegenheit zu geben, diese zu beantworten. Wird eine Studie nicht berücksichtigt, ist dies gesondert zu begründen.

Im Folgenden wird eine Liste von Anforderungen im Sinne eines Kriterienkatalogs präsentiert, die im Rahmen der qualitativen Bewertung der jeweils vorliegenden Studienmethodik abzu prüfen ist. Ferner muss das IQWiG die Kriterien auch gegen sich selbst gelten lassen, soweit in seinem Auftrag ein eigenes Modell zur Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses erstellt wird. Der folgende Katalog folgt den gesetzlichen Vorgaben, insbesondere der Forderung nach der Erfüllung internationaler gesundheitsökonomischer Standards. Anschließend werden die einzelnen Punkte noch kommentierend interpretiert. Dabei soll nach Möglichkeit vermieden werden, Lehrbuchwissen zu wiederholen. Idealtypisch antizipieren spätere Autoren diese Kriterien, wodurch die methodische Qualität insgesamt gesteigert würde.

Im Einzelnen sind folgende methodischen Kriterien der gesundheitsökonomischen Evaluation durch zu bewertende Studien bzw. Publikationen zu erfüllen:

(1) Perspektive

- a. Offenlegung der Perspektive bei der Berechnung der Kosten (grundsätzlich immer die gesellschaftliche Perspektive; bei fraglicher Angemessenheit der Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft ist zusätzlich die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung einzunehmen)
- b. Offenlegung der Perspektive bei der Berechnung der Kostenersparnisse, die durch die zu bewertende Arzneitherapie oder deren Alternativen erreicht werden^{19; 26; 41}

(2) Studienform

- a. Benennung der verwendeten ökonomischen Studienform
- b. Beschreibung und Begründung der Auswahl der zu Grunde liegenden Indikation sowie der Studienpopulation
- c. Beschreibung und Begründung der Auswahl der Nutzen- (Outcome-) Parameter, insbesondere bei der Wahl anderer als der im Gesetz benannten
- d. Benennung der Vergleichstherapien und Begründung, falls mögliche Therapiealternativen nicht Berücksichtigung finden (z.B. in Deutschland nicht zugelassene Verfahren)
- e. Beschreibung des Studiendesigns (z. B. Piggy-Back-Studie, Modellanalyse, stilisierte Head-to-Head-Studie)^{27; 54; 57}

(3) Datengrundlagen

- a. Benennung der klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Datengrundlagen und der Daten zur Berechnung von Lebensqualitätseffekten
- b. Art und Umfang der Auswahl der in das Modell eingebrachten Daten (z. B. strukturierte Literaturrecherche)
- c. Benennung der Methoden, wie die Daten erfasst wurden (z. B. innerhalb klinischer Studien, epidemiologischen Studien, Befragungen)
- d. Beschreibung der Methoden zur Prüfung der Vergleichbarkeit der einbezogenen Daten (z. B. bei Übernahme von Daten aus mehreren Primärstudien)

- e. Bei Verwendung von aus dem Ausland stammenden Daten: Begründung ihrer Verwendung bzw. Beschreibung der Methodik zur Adaptation an deutsche Verhältnisse ^{36; 54; 68}

(4) Berechnung der Kosten

- a. Beschreibung der Methoden zur Auswahl und Ermittlung des Ressourcenverbrauchs, d. h. des Mengenvektors (z. B. durch Ressourcenerfassungsbögen, Krankenakten, Angaben in medizinischen Studien, Korrektur für Kosten aufgrund des Studiendesigns)
- b. Beschreibung der Methoden zur Ermittlung der monetären Bewertung einzelner Ressourcenverbräuche, d. h. des Preisvektors (z. B. Verwendung von Gebührenkatalogen, Preisen oder Verrechnungsgrößen; Angabe des Jahres, auf das sich der Preisvektor bezieht)
- c. Beschreibung der Methode zur Berechnung der indirekten Kosten (z. B. innerhalb von klinischen Studien, über Befragungen, nach welcher Methodik (Humankapital- oder Friktionskostenansatz))
- d. Beschreibung der Methode zur Aggregation von zu verschiedenen Zeitpunkten anfallenden Kosten (z. B. Diskontierung)
- e. Beschreibung der Methode zur Anpassung von Währungsunterschieden (z. B. Wechselkurs und Anpassung der Kaufkraftparität)
- f. Beschreibung der Methoden zur statistischen Analyse der Mengen und Preise (z. B. Methoden zur Auswertung unvollständiger Daten auf Patientenebene, Test auf statistische Signifikanz, deskriptive Statistik der Lage- und Streuungsmaße; probabilistische Analyse) ^{17; 18; 24; 27; 29; 31; 35}

(5) Berechnung der Nutzenmaße

- a. Beschreibung der Methoden zur Erfassung der Nutzen (z. B. bei Lebensqualität die Angabe der verwendeten Erfassungsinstrumente)
- b. Beschreibung der Methoden zur Bewertung der Nutzen (z. B. Verwendung der Zahl der Nebenwirkungen oder der Rückfälle, bei Lebensqualität die Nennung der Methode zur Ermittlung eines Indexwertes)
- c. Beschreibung der Methode zur Bewertung der indirekten Nutzen (z. B. innerhalb von klinischen Studien, Befragungen oder veröffentlichte Arbeitsausfallstatistiken, Humankapitalansatz oder Friktionskostenansatz)

- d. Methode zur Aggregation von zu verschiedenen Zeitpunkten anfallenden Nutzenwerten (z. B. Diskontierung)
- e. Beschreibung der Methoden zur statistischen Analyse der Ergebnisse der Nutzenberechnung (z. B. Methoden zur Auswertung unvollständiger Daten auf Patientenebene, Test auf statistische Signifikanz, deskriptive Statistik der Lage- und Streuungsmaße, probabilistische Analyse)^{24; 27; 30; 58}

(6) Modellierung

- a. Begründung der Notwendigkeit der Modellierung bzw. im Fall dass im Auftrag des IQWiG kein eigenes Modell erstellt wird: Begründung für den Verzicht auf die Modellierung
- b. Transparente Beschreibung und Begründung der Modellstruktur
- c. Darlegung der Validierung der Modellstruktur durch klinische und andere Experten
- d. Transparente Beschreibung der in das Modell eingebrachten Daten
- e. Angabe des Rechenprogramms zur Durchführung der Modellierung^{20; 39; 52; 60}

(7) Umgang mit Unsicherheiten und Prüfung der Ergebnisvalidität

- a. Begründung der Auswahl der Parameter, bezüglich deren Variation die Robustheit des Ergebnisses überprüft wird
- b. Begründung der Bandbreite der Parametervariation und der Form der Sensitivitätsanalyse (z. B. univariate versus multivariate Sensitivitätsanalyse, probabilistische Analysen)
- c. Art und Umfang der Ergebnisdarstellung und -bewertung der Sensitivitätsanalyse
- d. Tiefe der Diskussion mit anderen bereits publizierten Ergebnissen im Indikations- und Interventionsgebiet^{9; 11-13; 30; 42}

(8) Interessenkonflikte und Finanzierung der Studie

- a. Offenlegung von potenziellen Interessenkonflikten (d. h. auch expliziter Ausschluss von Interessenkonflikten)
- b. Offenlegung der Finanzierungsquellen der Studie

Die vorgenannten methodischen Anforderungen und Kriterien sollen in den folgenden Kapiteln noch einmal detaillierter kommentiert werden.

2.2 Wahl der Perspektive

Kosten und Kostenersparnisse aufgrund von indikationsgerechten Behandlungen können immer nur aus der Perspektive eines Individuums oder einer Institution bewertet werden. So entsprechen bei einem Kaufvertrag die Kosten durch Zahlung des Preises für den Käufer mindestens dem Zugewinn an Nutzen beim Verkäufer. Was für den einen Kosten darstellt, kann für den anderen Nutzen bedeuten. Außerdem wird man z. B. bei einer gesellschaftlichen Perspektive die mit einer Behandlung verbundenen Ressourcenverbräuche mit den Marktpreisen bewerten, bei der Einnahme einer Krankenkassenperspektive mit den jeweiligen Zahlungen der Krankenkassen. Die Wahl der Studienperspektive gehört deshalb zu den grundlegenden Entscheidungen, die zu Beginn einer Analyse von Kostenwirkungen getroffen werden müssen. Je nachdem, aus welcher Sicht diese ermittelt werden, kann das Ergebnis der Untersuchung sehr unterschiedlich ausfallen²⁷.

Die meisten internationalen Leitlinien schreiben hierfür eine gesellschaftliche bzw. gesamtwirtschaftliche Perspektive vor, bei der sämtliche Kosten und Kostenersparnisse einbezogen werden – ohne Berücksichtigung, wer die Kosten trägt, bei wem die Kosten entstehen bzw. wer der Nutznießer von Kostenersparnissen ist. Diese Perspektive ist auch für Bewertungen von Leistungen, die durch die GKV zu tragen sind, prioritär heranzuziehen, da die gesetzlichen Krankenkassen zum einen als Körperschaften öffentlichen Rechts dem öffentlichen Auftrag und dem öffentlichen, d. h. gesamtgesellschaftlichen Interesse verpflichtet sind. Zum anderen legitimiert der zunehmende Anteil der Finanzierung durch Steuermittel die Priorität der gesellschaftlichen bzw. gesamtwirtschaftlichen Perspektive, da im Rahmen des Nonaffektationsprinzips alle Steuermittel durch die gesamte Gesellschaft aufgebracht werden.

Die gesamtwirtschaftliche Perspektive darf nicht mit der Sichtweise der Regierung verwechselt werden, die im Falle von nationalen Gesundheitsdiensten (z. B. in Großbritannien) direkt von Kostenwirkungen neuer therapeutischer Verfahren in ihrem Haushaltsbudget betroffen ist, und die im Falle parafiskalischer Gesundheitsfinanzierung (z. B. in Deutschland) als Arbeitgeber, der Krankenkassenbeiträge zahlt, ein indirektes Interesse an einer Begrenzung der Ausgaben im Gesundheitswesen hat. Die Perspektive der Regierung deckt sich weitgehend mit der Sicht der Kostenträger (in Deutschland vor allem die der gesetzlichen Kranken-

kassen), für die z. B. die Kosten, die durch Arbeitsausfall bei kranken Erwerbstätige entstehen (= indirekte Kosten) und die Kostenersparnisse, die entstehen, wenn schnell wirkende Therapien die Arbeitsfähigkeit erhöhen (= indirekte Nutzen), nur von eingeschränkter Bedeutung sind.

Wie bereits dargestellt, schreibt der Gesetzgeber in § 35b SGB V vor, dass eine wirtschaftliche Evaluation von Arzneimitteln auch die Angemessenheit und Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versichertengemeinschaft zu berücksichtigen hat. D. h., dass im Rahmen einer wirtschaftlichen Bewertung zu prüfen ist, ob die Angemessenheit und Zumutbarkeit durch die zu bewertenden Gesundheitsleistungen überschritten wird. Sollte also z. B. der Grundsatz der Beitragssatzstabilität (§ 71 SGB V) durch die Bezahlung einer innovativen Arzneimitteltherapie gefährdet sein, so ist die Bewertung der Kosten zusätzlich aus Krankenkassenperspektive, welche nur die Ausgaben der Krankenkassen berücksichtigt, vorzunehmen. Ggf. kann diese Bewertung im Rahmen einer Budgeteinflussanalyse innerhalb der Kosten-Nutzen-Bewertung erfolgen.

In diesem Grundzusammenhang ist es allerdings fraglich, ob nicht allein schon die unklare Definition der Angemessenheit und Zumutbarkeit in Zusammenhang mit der Kosten-Nutzen-Bewertung dringend der Klarstellung bedarf. Zur transparenten Entscheidung, ob eine Intervention kosteneffektiv ist oder nicht (vgl. § 31 Abs. 2a SGB V), müsste zunächst die tatsächliche gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft ermittelt werden. Da die Definition dieser Schwelle nicht Aufgabe des IQWiG sein kann, müsste der Schwellenwert von Seiten des G-BA bzw. des BMG vorgegeben werden.

Neben den Perspektiven der Gesellschaft sowie der Kostenträger können Kosten und Nutzen einer medizinischen Leistung auch aus der Sicht der Leistungserbringer (z. B. Krankenhausmanagement, Ärzte) oder der Patienten (z. B. Zuzahlungen und Kostenbelastungen der Patienten) berechnet werden. In der Regel werden diese Perspektiven aber bei der wirtschaftlichen Bewertung gemäß § 35b SGB V keine Rolle spielen.

2.3 Geeignete Studienformen

Der gesundheitsökonomische Evaluator muss klar benennen, welche Studienform er warum gewählt hat^{27; 56}. Da der Gesetzgeber bei der Bewertung von einem Kosten-Nutzen-Verhältnis spricht, kommen folgende Studienformen in Frage:

- § Kostenvergleichs- oder Kostenminimierungsanalyse, soweit die Nutzen bei den zu vergleichenden Therapieoptionen nachweisbar gleich sind.
- § Kosten-Effektivitäts-Analyse, wenn der Nutzen der Therapie sich in einer kardinal messbaren medizinischen Einheit messen lässt und alle anderen Nutzendimensionen sich nicht oder nur unwesentlich unterscheiden.
- § Kosten-Nutzwert-Analyse, wenn sich der Nutzen vor allem in einer Erhöhung der Qualität und/oder Quantität des Lebens manifestiert.

Die reine (Krankheits-)Kostenanalyse ist hingegen keine geeignete Evaluationsmethode, da sie weder Therapien vergleicht noch Kosten und Nutzen in ein Verhältnis setzt. Dennoch kann auch diese Studienform wertvolle Daten für nachfolgende Evaluationsstudien und Budgeteinflussanalysen enthalten. Aus diesem Grund soll auch die Krankheitskostenanalyse kurz vorgestellt werden.

Krankheitskostenanalysen

Die Krankheitskostenanalysen, international als „Cost-of-Illness - Studien“ bezeichnet, sind - wie bereits vorab erwähnt - keine Evaluationsstudien im engeren Sinne, da sie den Nutzen weder die Kosten im engeren Sinn noch die Kosten alternativer Therapien gegenüberstellen^{2; 21; 58}. Sie können wertvoll sein, um Budgeteffekte für die Versichertengemeinschaften abzuschätzen. Außerdem dienen die über sie gewonnenen Daten, z. B. bezüglich Korrelationsbeziehungen der Behandlungskosten mit dem Schweregrad der Erkrankung, als Datenbasis für ökonomische Evaluationsstudien und hierbei insbesondere von Modellanalysen.

Abhängig vom Aggregationsniveau kann dabei u. a. zwischen folgenden Studiendesigns unterschieden werden, die explizit zu benennen und zu begründen sind:

- § Berechnung der Krankheitskosten pro Patient, Kohorte oder Patientenpopulation

- § Aggregation der Kostendaten auf Patientenebene und Übertragung auf das Niveau der Gesamtgesellschaft („Bottom-up-Ansatz“) oder Disaggregation der Gesamtkosten aus gesellschaftlicher Sicht und anschließender Aufschlüsselung auf einzelne Erkrankungen („Top-down-Ansatz“)
- § Berechnung der Kosten nach dem Inzidenz- oder Prävalenzansatz

Kostenvergleichs- oder Kostenminimierungsanalyse

Wenn der Nachweis erbracht ist, dass die Nutzen (z. B. bezüglich Gesundheitszustand, Krankheitsdauer, Lebensdauer, Nebenwirkungen, Lebensqualität, intermediäre Endpunkte) zweier oder mehrerer Therapien gleich sind, reicht ein Kostenvergleich aus. Dieses stellt eine absolute Ausnahme dar, da sich alternative Therapiekonzepte meist bezüglich des Nutzens unterscheiden. Ein einfacher Kosten-Kosten-Vergleich ist dann für die Beurteilung der alternativen Methoden nicht mehr ausreichend, da bei diesem Studientyp nur die Kostendifferenz, nicht aber die Nutzendifferenz zur Evaluierung herangezogen wird. Das Fehlen des Nachweises der Überlegenheit ist allerdings kein hinreichendes Kriterium für eine Kostenvergleichsanalyse.¹⁴

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Bei der Kosten-Effektivitätsanalyse, auch Kosten-Wirksamkeits-Analyse genannt, wird den Kosten der Nutzen gegenübergestellt, wobei diese in natürlichen medizinischen oder epidemiologischen Maßeinheiten gemessen wird^{27; 56; 58}. Dadurch besteht nicht die Notwendigkeit der Bewertung von Nutzen in Geldeinheiten, womit methodische Probleme entfallen.

Unterschieden wird dabei zwischen finalen Outcomeparametern (z. B. Veränderung des Krankheitszustandes) und Surrogatparametern (z. B. Senkung eines medizinisch relevanten Mess-/Laborwerts). Wie bereits erwähnt, können nach § 35b SGB V beide Parametertypen für die Messung des relevanten Nutzens geeignet sein. Die im konkreten Fall verwendeten Ergebnisparameter müssen mit dem Hauptziel der Behandlung korrespondieren und sind in der Untersuchung zu begründen.

Das Ergebnis einer Kosten-Effektivitäts-Analyse wird als Quotient aus den (zusätzlichen) Kosten und den (zusätzlichen) Nutzen, gemessen in natürlichen medizinischen Einheiten ausgedrückt. Diese inkrementellen Kosten je zusätzlicher Nutzeneinheit (z. B. in Euro pro zusätzlichem Lebensjahr oder pro zusätzlich verhindertem Todesfall) stellen das Kosten-Nutzen-Verhältnis dar. Wie bereits zuvor ausgeführt ist eine breite gesellschaftliche Diskussion darüber erforderlich, bis zu welchem Schwellenwert eine grundsätzlich effektive Intervention als kosteneffektiv gilt. Dagegen würde eine rein wirtschaftliche Perspektive entsprechend des ökonomischen Prinzips fordern, dass bei gegebenem Input ein möglichst hoher Output zu erreichen ist. Als Ergebnis müsste die Alternative mit der günstigsten Input-Output-Relation (z. B. die wenigsten Geldeinheiten pro vermiedener Krankheitsepisode) grundsätzlich zu favorisieren sein. Bei gesundheitlichen Fragestellungen kann dieses nicht nur aus ethischen Erwägungen jedoch nicht immer das zu verfolgende Ziel sein.³⁷

Der Gesetzgeber schreibt in diesem Zusammenhang nicht vor, ob der Vergleich eines Arzneimittels nur mit einem anderen Arzneimittel erfolgen soll oder auch ergänzend mit Therapieoptionen ganz anderer Art. Gemäß internationalen Standards wird erwartet, dass der Vergleich zumindest mit der Standardtherapie erfolgt, sei sie medikamentös, verfahrensbezogen oder sogar invasiv. Da klinische Studien, die für die Zulassung durchgeführt werden, in der Regel nicht den nationalen (also deutschen) Therapiestandard zum Vergleich haben, der wirtschaftliche Vergleich jedoch einen solchen Vergleich erfordert, sind die Ergebnisse klinischer Studien in dreierlei Hinsicht für die ökonomische Evaluation aufzubereiten bzw. zu modifizieren:

- (1) Es ist zu überprüfen und zu begründen, ob und inwieweit Daten aus Placebo-kontrollierten Studien für einen Head-to-Head-Vergleich herangezogen werden können.
- (2) Es ist zu überprüfen, ob die Daten aus klinischen Studien auch valide für den klinischen Alltag sind, da klinische Studien protokollinduzierte Leistungen enthalten („protocol driven procedures“) und Patienten u. U. intensiver oder anders geführt und betreut werden als im medizinischen Alltag.
- (3) Es ist zu überprüfen, ob die in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten repräsentativ für die im medizinischen Alltag zu behandelnden

Patienten sind oder ob wegen eines zu befürchtenden Selektionsbias eine direkte (unmodifizierte) Verwendung der Daten nicht erfolgen sollte.

Aus diesen Gründen müssen die aus klinischen Studien stammenden Daten in der Regel modifiziert werden, Daten aus Beobachtungsstudien mit herangezogen werden bzw. mit Hilfe von Modellanalysen neue Datensätze generiert werden. Gerade Kosten-Effektivitäts-Analysen, die kurz nach einer Marktzulassung erstellt wurden, kommen ohne die Modellierung der Alltagsbedingungen kaum aus. Da hierbei eine besondere methodische Sorgfalt geboten ist, bedarf es einer eingehenden Diskussion und Bewertung im Evaluationsbericht sowie in der Publikation der Studienergebnisse.

Ein Problem der Kosten-Effektivitäts-Analyse liegt darin, dass nur Gesundheitsprogramme verglichen werden können, die identische Outcomes, gemessen in denselben natürlichen Einheiten, liefern. Damit ist die Einsetzbarkeit der Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Ermittlung des vom Gesetzgeber erwünschten Kosten-Nutzen-Verhältnis in vielen Fällen nur bedingt möglich. Aus diesem Grund ist im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung bei Erstellung des Berichtsplans die Auswahl der medizinischen Outcomes insbesondere dann besonders zu begründen, wenn in der zu untersuchenden Indikation andere etablierte Nutzenmaße als die im Gesetz benannten akzeptiert und verbreitet sind.

Kosten-Nutzwert-Analyse

Die im englischen Sprachraum häufig unter der Kosten-Effektivitäts-Analyse subsumierte Kosten-Nutzwert-Analyse setzt die Kosten ins Verhältnis zu einer Maßgröße für den Patientennutzen. Diese Maßgröße ist ein Konstrukt, das die verschiedenen relevanten Nutzendimensionen aus der Sicht des Patienten durch Aggregation abbildet. Wenn die Verbesserung der Qualität als auch die Verlängerung des Lebens von einer Behandlung positiv beeinflusst werden, was bei vielen therapeutischen Maßnahmen das erklärte Ziel ist (z. B. AIDS Therapie), dann muss eine Aggregation beider Größen zu einem Maß erfolgen, um das Kosten-Nutzen-Verhältnis ermitteln zu können.^{27; 56; 58}

Wie der Überblick in Teil I bereits aufzeigte, hat sich international das Konzept der „qualitätskorrigierten Lebensjahre“ (QALYs) etabliert.^{50; 55} Als Ergebnis erhält

man im Rahmen der Kosten-Nutzwert-Analyse einen Wert, der die Kosten pro zusätzlich gewonnenem QALY beschreibt (Kosten/QALY). Übersteigt dieser Wert einen durch die gesundheitspolitische Entscheidungsinstanz zu setzenden Schwellenwert, sollte die Leistung als nicht kosteneffektiv eingestuft werden. Angesichts verschiedener validierter Methoden, wie die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität in einem Maß aggregiert werden können, ist in der Studienpublikation die jeweils gewählte Methode anzugeben.

2.4 Datengrundlagen ökonomischer Evaluationsstudien

Für die Verwendung von Datenquellen gibt es keine Begrenzung, soweit ihre Verwendung angemessen bzw. angebracht ist und ihre Generierung wissenschaftlichen Kriterien genügt⁵⁴. Insbesondere ist darauf zu achten, dass eine hohe Transparenz darüber besteht, wie die Daten identifiziert wurden, woher sie stammen, wie sie generiert wurden und welche Datenqualität diese im Sinne von Zuverlässigkeit und Streuung haben.

Regelmäßig werden folgende Datenquellen innerhalb von ökonomischen Evaluationsstudien verwendet:

- § Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien
- § Ressourcenverbrauchsdaten aus klinischen Studien oder gesonderten Erhebungen (Mengenvektor)
- § Kostendaten, die in der Regel gesondert zu erheben sind (Preisvektor)
- § Daten aus Anwendungsbeobachtungen, die den medizinischen Alltag über längere Zeiträume abbilden
- § Registerdaten, die sowohl medizinische wie auch epidemiologische Daten zur Alltagswirksamkeit liefern
- § Daten aus speziell für die Untersuchung durchgeführten Erhebungen zum klinischen Versorgungsalltag und Epidemiologie der Erkrankung

Hilfsweise muss zudem bei fehlenden klinischen Daten auch auf Expertenurteile zurückgegriffen werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Form der Erhebungsmethodik transparent und nachvollziehbar dargestellt ist (z. B. zweistufige Delphi-Befragung⁶¹).

Für die Überprüfung der Zumutbarkeit der Kosten für die Kostenträger (Budgeteinflussanalysen) sind zusätzlich Inzidenz- und/oder Prävalenzdaten, die in der Regel aus epidemiologischen Studien und/oder aus Daten der Gesetzlichen Krankenversicherung stammen, erforderlich.

2.5 Berechnung der Kosten

Grundsätzlich sind alle relevanten Kosten und Kostenersparnisse, die durch die zu bewertende Therapie erreicht werden, zu erfassen, um der gesellschaftlichen Bewertungsperspektive gerecht zu werden. Wird die Angemessenheit und Zumutbarkeit der Belastungen für die Versichertengemeinschaft bewertet, so sind nur die Ausgaben und monetären Entlastungen der Krankenkassen zu analysieren. Werden relevante Kosten ausgelassen, so ist dies zu benennen und zu begründen.

Direkte und indirekte Kosten

Beim Einnehmen einer gesellschaftlichen Perspektive sind alle direkten Kosten einer Therapie (z. B. personeller Behandlungsaufwand, Einsatz von Arzneimitteln, Einsatz von Heil- und Hilfsmitteln, diagnostische und operative Leistungen, Therapie der Nebenwirkungen), als auch deren indirekten Wirkungen in Form von indirekten Kosten durch Produktionsausfälle zu berücksichtigen²⁹.

Die indirekten Kosten sind nicht zu verwechseln mit indirekt durch die Erkrankung oder die Therapie verursachten Kosten oder monetären Ersparnissen, wie sie z. B. bei einer Pflege durch Angehörige anfallen. Diese Kosten sind im Zweifelsfall den direkten Kosten zuzuordnen. Indirekte Kosten beziehen sich dagegen auf volkswirtschaftliche Produktivitätseffekte, die durch eine Erkrankung oder deren Therapie verursacht werden. Eine Vernachlässigung der indirekten Kosten kann im Einzelfall zu einer groben Fehleinschätzung führen, da im Gesundheitswesen nicht selten die indirekten Kosten höher sind als die direkten^{34; 58}.

Die Erfassung und Bewertung des Ressourcenverzehr kann auf sehr vielfältige Art und Weise erfolgen. Im ambulanten Sektor können die abgerechneten Gebührenordnungsziffern und ihre Bewertungen genutzt werden, um die finanziellen Belastungen aus der Perspektive der Krankenkassen abzuschätzen, obwohl die Grenzkosten

für die Krankenkassen durch die bisher vereinbarten Pauschalen unter Einbindung der Kassen(zahn)ärztlichen Vereinigungen nahe Null liegen.

Für die Kosten der Medikamente können die Apothekenverkaufspreise herangezogen werden, wobei u. a. gesetzliche Rabatte zu berücksichtigen sind. Sollte eine medikamentöse wirkstoffbezogene Alternative mehrere Produkte umfassen, sollte auf mittlere Apothekenverkaufspreise zurückgegriffen werden. Liegen die Daten vor, kann eine Marktgewichtung durchgeführt werden. Analog sind Heil- und Hilfsmittel zu bewerten, die im Rahmen des Therapiekonzepts eingesetzt werden.

Im stationären Bereich kommen als Hilfsmaß für die tatsächlichen Kosten die Diagnose-orientierten Fallpauschalen (DRGs) in Betracht, die inzwischen die tagesgleichen Pflegesätze und Prozedur-orientierten Fallpauschalen weitgehend abgelöst haben. Je nach Perspektive und dem System der Abrechnung kann es notwendig sein, Personalkosten, Kosten für Medikamente, Verbrauchsmaterial, diagnostische Leistungen wie Röntgen- und Laboruntersuchungen sowie die Verwaltungskosten von Krankenhäusern detailliert zu erfassen und einzeln mit Fremdbezugs- oder Herstellungspreisen zu bewerten.

Bei der Berechnung der indirekten Kosten und Nutzen muss die Berechnungsmethode angegeben sein, um eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen ökonomischer Evaluationsstudien zu ermöglichen (z. B. nach dem Humankapital- oder Friktionskostenansatz) ¹⁶.

Transferzahlungen wie Krankengeld und Erwerbsminderungsrenten sind keine Kosten im volkswirtschaftlichen Sinne, weswegen ihre Erfassung generell überflüssig ist. Lediglich im Fall der Krankenkassenperspektive sollten diese Zahlungen separat berichtet werden, soweit es sich wie bei Krankengeld um Leistungen bzw. Ausgabenpositionen der Gesetzlichen Krankenversicherung handelt.

Grenzwertbetrachtung und Gemeinkostenschlüsselung

Basierend auf der ökonomischen Theorie sind im Rahmen der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen die Grenzkosten heranzuziehen (Prinzip der Marginalbetrachtung). Mit Grenzkosten sind die Kosten der Produktion einer zusätzlichen Outputeinheit gemeint. In der Praxis ist die Grenzkostenbetrachtung

häufig schwierig, weswegen teilweise mit Durchschnittswerten gearbeitet werden muss. Dieses ist bei der Publikation der Studienergebnisse anzugeben.

Diskontierung

Wie bei anderen Investitionsprojekten fallen auch im Gesundheitswesen häufig die Kosten und der (monetäre) Nutzen einer Maßnahme zeitlich relativ weit auseinander, wie es z. B. bei den Effekten von Impfungen oder auch bei chronischen Erkrankungen der Fall ist.¹⁷ Um den Entscheidungsträgern eine objektive Bewertungsgrundlage zu ermöglichen, ist die Überwindung dieser zeitlichen Diskrepanz von Kosten und Nutzen ein wesentliches Ziel der ökonomischen Analyse. Aus diesen Gründen muss angegeben werden, ob und in welcher Höhe eine Diskontierung vorgenommen wurde. Um die Vergleichbarkeit zu ermöglichen, sollte entsprechend der deutschen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Evaluationen in jeder Studie eine Diskontrate von 5 % angewendet werden.³¹ Dieses entspricht auch den meisten internationalen Vorgaben, wobei auch eine Koppelung an die Zinsrate langfristiger Staatsanleihen denkbar wäre.⁶⁹

2.6 Berechnung des Nutzens

Grundsätzlich sind alle relevanten Nutzen zu erfassen, in Deutschland mit in Umsetzung des WSG insbesondere aber die in § 35b SGB V benannten. Werden relevante Nutzen ausgelassen, so ist dies bei der Publikation der Studienergebnisse bzw. bei Bewertung durch das IQWiG im Studienbericht anzugeben und zu begründen.

Tangible und intangible Nutzen

Von tangiblen Nutzen spricht man, wenn diese direkt in einem kardinalen oder ordinalen Maß messbar sind (z. B. Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes). Intangible Nutzen sind solche, die zunächst nicht direkt messbar sind, sondern die erst mit einem zusätzlichen Instrument in ein auswertbares Nutzenmaß transformiert werden müssen (z. B. Schmerzen, Lebensqualität).

Lebensqualität und das QALY-Konzept

Wie bereits kurz dargestellt, ist es sinnvoll, die beiden Nutzendimensionen Lebenslänge und Lebensqualität in ein einheitliches Nutzenmaß zu aggregieren. Das Konzept der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY= Quality Adjusted Life Years) hat sich dabei international durchgesetzt^{27; 58; 69}. Zur Berechnung von QALYs muss die Wirkung einer Behandlung sowohl bezüglich der Lebenszeitverlängerung (quantitative Dimension) wie auch des Lebensqualitätseffekts (qualitativen Dimension) bekannt sein.

Bei der Messung der Lebensqualität ist anzugeben, welche Instrumente verwendet wurden, wobei nur validierte Instrumente in Frage kommen⁵¹. Außerdem ist anzugeben, mit welcher Methode die Gesundheitszustände bewertet wurden, d. h. in Lebensqualitätseinheiten umgerechnet wurden: z. B. mit Hilfe einer visuellen Analogskala, der Standard-Gamble-Methode oder dem Time-Trade-Off-Ansatz. Für ökonomische Evaluationsstudien werden generische (krankheitsübergreifende) Indexinstrumente benötigt, wie z. B. der SF-6D⁷ oder der EQ-5D^{15; 50}, da sonst ein mit anderen Studien vergleichbarer Quotient aus Kosten und QALYs und damit ein vergleichbares Kosten-Nutzen-Verhältnis nicht zu bilden ist.

Maßgeblich für die hohe Akzeptanz und weite Verbreitung des QALY-Konzepts sind die umfangreich publizierten Forschungsarbeiten, die breite Diskussion der Werturteile und Annahmen, auf denen das Konzept beruht, fehlende überlegene Alternativen und vor allem die Möglichkeit der Vergleichbarkeit der Kosten-Nutzen-Verhältnisse über unterschiedliche Indikationen. Es sei angemerkt, dass die Auswertung und Präsentation von Ergebnissen medizinischer Studien auf ähnlichen Werturteilen beruht. So geht in klinischen Studien regelmäßig jeder Proband mit dem gleichen statistischen Gewicht in die Auswertung ein, oder wird z. B. der Mortalität zweier – ggf. sehr unterschiedlich alter - Probanden ein gleiches Gewicht zugestanden.

Grenzwertbetrachtung

Analog zu der Berechnung der Kosten, ist gemäß der ökonomischen Theorie auch für die Bewertung der Nutzen der Grenznutzen heranzuziehen (Prinzip der Marginalbetrachtung). Mit Grenznutzen bezeichnet man den Nutzen, den die letzte

konsumierte Einheit stiftet. In der Praxis ist die Grenznutzenbetrachtung häufig schwierig zu gestalten, weswegen teilweise mit Durchschnittswerten gearbeitet werden muss. Dieses ist bei der Publikation der Studienergebnisse anzugeben.

2.7 Entscheidungsanalytische Modellierungen

Vielfach kann eine ökonomische Evaluation nicht ohne eine Modellierung der möglichen Patientenkarrerien erfolgen, da

- § klinische, epidemiologische, monetäre und Lebensqualitätsdaten miteinander zu kombinieren sind,
- § Ressourcendaten aus ausländischen Studien stammen und adaptiert werden müssen,
- § klinische Studien kürzere Zeiträume abbilden, als dies für eine sachgerechte Bewertung der Kosten und Nutzen notwendig ist,
- § gerade für neue, innovative Produkte naturgemäß langfristige Daten fehlen, die für eine Beurteilung des Produkts notwendig sind,
- § ein Selektionsbias vermieden werden soll, d. h. die in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten nicht repräsentativ für die Patienten der entsprechenden Indikationsgruppe sind.

Aus diesem Grunde gehören entscheidungsanalytische Modelle zu den internationalen Standards gesundheitsökonomischer Evaluationen. Von dem Evaluator wird erwartet, dass er das Modell genau beschreibt und die verwendete Methode der Modellierung nennt^{15; 20; 39; 60}.

Außerdem muss begründet werden, warum zur Entscheidungsunterstützung eine Modellierung verwendet wurde. Als Gründe könnten genannt werden:

- § Extrapolieren von klinischen, medizinisch definierten Ergebnissen (intermediärer Endpunkt) zu finalen Behandlungszielen („final endpoints“, z. B. die Verringerung von Schlaganfällen durch Senkung des Bluthochdrucks),
- § Integrieren (Berücksichtigung von verschiedenen Datenquellen),
- § Generalisieren (Übergang vom klinischen Setting in die tägliche Praxis oder die Anpassung bei länderübergreifenden ökonomischen Daten),

- § Synthetisieren (Betrachtung von Behandlungsalternativen, für deren direkten Vergleich keine klinischen Studien existieren),
- § Aktivieren (Beschleunigung von Entscheidungsprozessen, da das Warten auf die Ergebnisse einer Primärstudie die Diffusion einer als positiv eingeschätzten Therapie zu lange verhindern würde).
- § Expandieren (überwinden des Zeitrahmens einer klinischen Studie auf einen Entscheidungs-relevanten Zeitrahmen)

Um die allgemeine Akzeptanz der Ergebnisse zu erhöhen sowie die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung zu minimieren, sind folgende Anforderungen einzuhalten:

- § Transparenz (detaillierte Darstellung des Modells, der zu Grunde liegenden Theorie und Annahmen sowie der Methodik der Literaturidentifikation und -gewichtung),
- § interne Konsistenz (die Kombination der einzelnen Parameter muss in sich widerspruchsfrei sein),
- § Reproduzierbarkeit (die Ergebnisse müssen unter der Berücksichtigung normaler Schwankungsvariationen in weiteren Studien gleicher Art nachvollzogen werden können),
- § Interpretierbarkeit (die Ergebnisse müssen der vorab klar gestellten Fragestellung zuzuordnen sein),
- § Analyse der Unsicherheiten (kritische Faktoren für das Ergebnis müssen in Sensitivitätsanalysen identifiziert und diskutiert werden)
- § Validierung der Modellstruktur (entspricht das Modell den Abläufen im Alltag)¹.

Insbesondere die klinischen Inputfaktoren (Behandlungsabfolgen, diagnostische Maßnahmen, Epidemiologie, Sicherheit und Wirksamkeit der Therapien, Abbruchkriterien der Behandlung) sind äußerst kritisch zu hinterfragen. Grundsätzlich ist immer ein systematisches Review der Modellerstellung voranzustellen, um sämtliche verfügbare Evidenz einzubeziehen.

2.8 Sensitivitätsanalysen

Unter einer Sensitivitätsanalyse wird die Überprüfung der Robustheit von Studienergebnissen bezüglich einer Variation einzelner Größen bzw. einer Gruppe von Parametern oder aller Parameter verstanden. Alle Evaluationsstudien, die auf Annahmen beruhen, Angaben aus Streuungs- oder Wahrscheinlichkeitsmaßen benutzen oder für deren Inputfaktoren widersprüchliche Ergebnisse publiziert wurden, bedürfen in jedem Fall einer umfassenden Sensitivitätsanalyse.

Weil häufig Preise von Gesundheitsleistungen zwischen den Anbietern nicht unerheblich differieren (z. B. unterschiedliche Arzneimittelpreise für den gleichen Wirkstoff), muss für die Analyse ein bestimmter Preis angenommen werden. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der der Preis variiert wird, ist in diesem Falle unverzichtbar.

Die Wahl der Variablen, die für eine Sensitivitätsanalyse heranzuziehen sind, ist vom Studiengegenstand abhängig. Die verwendete Methode der Sensitivitätsanalyse ist vorab festzulegen und zu begründen. Es bieten sich u. a. an:

- § Verwendung bekannter Streuungsmaße bzw. Verteilungen,
- § der Ansatz von Extremwerten (z. B. Höchst- und Tiefstpreise für die eingesetzten Ressourcen, Höchst- oder Tiefswerte für Nebenwirkungs- oder Wirksamkeitsraten),
- § Verwendung probabilistischer Modelle (z. B. durch eine Monte-Carlo-Simulation),
- § festgelegter Veränderungsprozentsatz (z. B. für jede Variable 20 % Zu- und Abschlag vom Ausgangswert) für die betreffenden Variablen, die vorher im Studienprotokoll bestimmt wurden,
- § Bildung von Szenarien, bei denen verschiedene Parameter bzw. Annahmen (z. B. diverse Preise und Gebührensätze, Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von Gesundheitszuständen und epidemiologische Annahmen) gleichzeitig verändert werden, um auf diese Weise z. B. bei unsicherer klinischer Datenlage eine Kostenschätzung vornehmen zu können^{12; 13; 30}.

Eine Sensitivitätsanalyse, die ausschließlich auf der Basis von Extremwerten durchgeführt wird, ist in der Regel unzureichend und entspricht nicht dem Standard.

3. Fazit zu den anzuwendenden Methoden und Kriterien

Ziel ökonomischer Evaluationen ist eine wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfe für die Allokation von Gesundheitsleistungen im Sinne einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung durch eine optimierte Mittelverwendung. Die hier dargestellten methodischen Grundlagen entsprechen den derzeit gültigen nationalen und internationalen Standards gesundheitsökonomischer Evaluation, wie sie in verschiedenen Guidelines festgelegt sind. Sie sind zudem direkt aus dem Gesetzestext abgeleitet, aus dem sich insbesondere die in Frage kommenden Studienformen sowie Kosten- und Nutzenkategorien ergeben.

Gemäß dem ökonomischen Dualitätspostulat soll mit gegebenen Mitteln (Kosten) ein möglichst großer Nutzen (z. B. zusätzliche Lebensjahre, QALYs) erreicht werden (Maximierungsprinzip), bzw. für die Erreichung eines gegebenen Nutzens ein möglichst geringer Aufwand getätigt werden (Minimierungsprinzip). Durch Ermittlung eines Kosten-Nutzen-Verhältnisses erhält der Entscheidungsträger Informationen darüber, in welche Verwendungen im Gesundheitswesen zusätzliche Mittel gelenkt werden sollen bzw. für welche Verwendungen im Gesundheitswesen die Mittel reduziert werden sollten, um das Ziel der Steigerung der Kosteneffektivität, d. h. des Kosten-Nutzen-Verhältnisses im Gesundheitswesen insgesamt, zu optimieren. Dabei ist allerdings zu beachten, dass die wirtschaftliche Bewertung in unserer Gesellschaft mit anderen wichtigen Prinzipien konkurriert. Zu nennen ist das Gleichheitsgebot beim Zugang zu Gesundheitsleistungen, das Gebot der Hilfeleistung in Notfällen sowie eine Therapie in Situationen, in denen keine andere Alternative zur Verfügung steht.

Teil III

Wie sollte der Prozess der Kosten-Nutzen-Bewertung gestaltet werden?

1. Gesetzlicher Rahmen

Der Gesetzgeber hat in den Änderungen der Paragraphen §§ 35b und 139a SGB V durch das GKV-Wettbewerbstärkungsgesetz die Bedingungen und den Prozess für die Durchführung der zukünftigen Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG definiert. Aus diesem Grunde stellen diese zwei Paragraphen den wesentlichen gesetzlichen Rahmen dar (vgl. Ausführungen auf Seite 16).

Für den Bewertungsprozess ergibt sich daraus eine Reihe von ersten konkreten Handlungsanweisungen:

- § Eine Bewertung erfolgt immer im Vergleich gegen eine oder mehrere Alternativen.
- § Die Methoden und Kriterien für die Bewertung werden auftragsbezogen nach internationalen Standards der Gesundheitsökonomie festgelegt.
- § Das Verfahren zur Festlegung der Methoden und Kriterien sowie die Durchführung der Bewertung ist transparent zu gestalten.
- § Die im Gesetz in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten werden an der Festlegung der Kriterien und Methoden sowie später im Rahmen der Bewertung angemessen beteiligt.
- § Stellungnahmen der in § 139a Abs. 5 Genannten sind in die Entscheidung mit einzubeziehen.
- § Alle wesentlichen Schritte bedürfen der Beteiligung aller Stakeholder.

Aus diesen Punkten wird deutlich, dass der Prozess der Kosten-Nutzen-Bewertung in zwei wesentliche Teile zu trennen ist:

- (1) Die Erstellung des Berichtsplans, in welchem die einzubeziehenden Vergleichsinterventionen, Zielkriterien, Bewertungsmethoden sowie ein einzuhaltender Zeitplan definiert wird und
- (2) die Durchführung der eigentlichen Kosten-Nutzen-Bewertung.

Um die nach § 31 Abs. 2a SGB V gewünschten Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Arzneimitteln zu erhalten, stellt das IQWiG zudem Beratungsleistungen für die

Konzeption neuer Studien zur Verfügung. Insbesondere die Hersteller innovativer Gesundheitsleistungen, für die noch keine Bewertung vom G-BA in Auftrag gegeben wurde, sollen diese Beratungsleistungen abrufen können.

2. Entwicklung des Berichtsplans

Auf Basis der im Gesetz spezifizierten und erweiterten Anforderungen an die Kosten-Nutzen-Bewertung zeigt Abbildung 1 den Prozess der Erstellung des Berichtsplans auf.

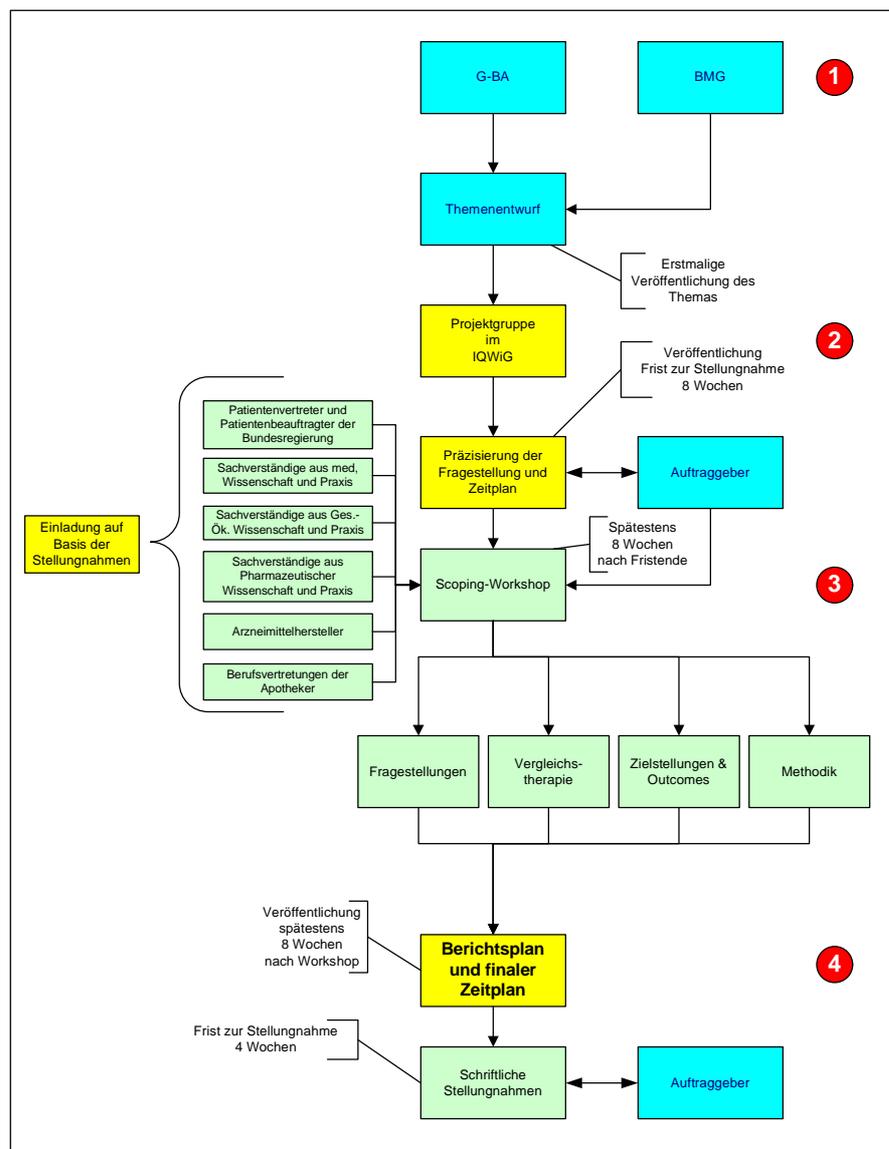


Abbildung 1: Prozess der Erstellung des Berichtsplans

Im Wesentlichen ist der Prozess zur Erstellung des Berichtsplans in vier Schritte unterteilt:

- (1) Auftragsvergabe durch den G-BA oder das BMG.
- (2) Präzisierung der Fragestellung und des Projekt-Zeitplans.
- (3) Durchführung des Scoping-Workshops unter Einbeziehung der in § 139a Abs. 5 Genannten zur
 - a) Festlegung der zu betrachtenden Fragestellungen,
 - b) der zu wählenden Vergleichstherapien,
 - c) der patientenrelevanten Zielstellungen und Outcomes sowie
 - d) der anzuwendenden Methodik.
- (4) Feststellung des finalen Berichts- und Zeitplans.

2.1 Auftragsvergabe durch den G-BA oder das BMG

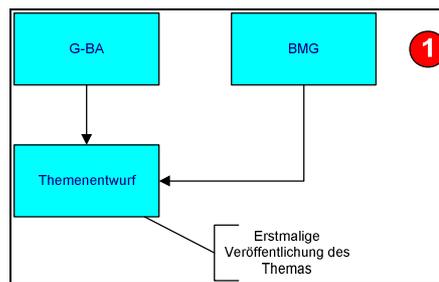


Abbildung 2: Auftragsvergabe der Kosten-Nutzen-Bewertung

Nach § 139b Abs. 1 und 2 SGB V erfolgt die Beauftragung der Kosten-Nutzen-Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss oder das Bundesministerium für Gesundheit. Somit sind auch Kosten-Nutzen-Bewertungen zum Zweck der Festlegung von Erstattungshöchstbeträgen nach § 31 Abs. 2a SGB V durch den G-BA zu beauftragen.

Im Rahmen des Transparenzgebots, welches sich durch § 35b Abs. 1 sowie die EU-Transparenzinitiative begründen lässt, sind die Aufträge mit dem vorläufigen Themenentwurf durch den Auftraggeber sowie durch das IQWiG zum Zeitpunkt der Vergabe im Bundesanzeiger sowie abrufbar im Internet auf den Seiten des G-BA bzw. BMG sowie des IQWiG zu veröffentlichen.

2.2 Präzisierung der Fragestellung und des Projekt-Zeitplans

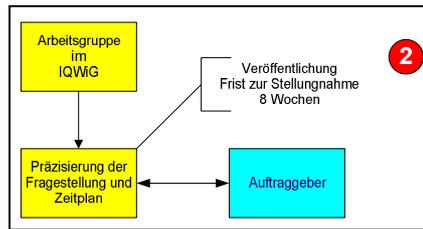


Abbildung 3: Präzisierung der Fragestellung und Projekt-Zeitplan

Nach Auftragsvergabe gründet das IQWiG eine Projektgruppe mit dem Ziel einer ersten Präzisierung der Themenstellung. Die Einordnung des Themas in die Prioritätenliste des Instituts und die damit erfolgte Festsetzung des Projektzeitplans erfolgt durch das Steuergremium des Instituts. Die überarbeitete und operationalisierte Fragestellung wird dem Auftraggeber zusammen mit dem vorläufigen Projektzeitplan zur Prüfung vorgelegt und gegebenenfalls überarbeitet.

Nach Freigabe durch den Auftraggeber veröffentlicht das IQWiG die präzierte Fragestellung sowie den Projekt-Zeitplan. Innerhalb von acht Wochen nach Veröffentlichung haben die in § 139a Abs.5 Genannten Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme. Die Stellungnahme soll Vorschläge zur Fragestellung, Vergleichstherapie, den ökonomischen Zielstellungen sowie des für die Patienten relevanten Nutzens und zur anzuwendenden Methodik enthalten. Sämtliche Stellungnahmen sind Bestandteil des im Internet abrufbaren Berichtsplans sowie des Endberichts.

Die Autoren der Stellungnahme haben dem Institut gegenüber einen potenziellen Interessenkonflikt sowie ihre Beziehungen zu den Herstellern der im Rahmen des Auftrags zu bewertenden Arzneimittel (bzw. Produkte) offen zu legen.

2.3 Durchführung des Scoping-Workshops

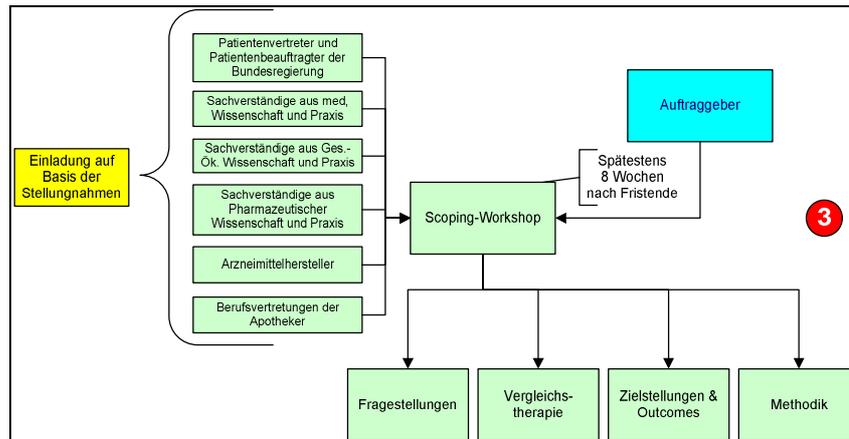


Abbildung 4: Scoping-Workshop

Die eingegangenen Stellungnahmen sind von der Arbeitsgruppe zu bewerten und einzeln hinsichtlich ihres Evidenzgehalts zu kommentieren. Die Stellungnahmen und Kommentierungen werden im Anhang des Berichtsplans einzeln aufgeführt. Innerhalb von acht Wochen nach Fristablauf werden die Vertreter der als relevant eingeschätzten Stellungnahmen sowie Vertreter des Auftraggebers zu einem Scoping-Workshop⁴⁵ eingeladen. Dieser hat folgende Ziele:

- a) Prüfung und gegebenenfalls Vorschlag für eine Überarbeitung der Fragestellung,
- b) Vorschlag der klinisch relevanten Vergleichstherapien,
- c) Vorschlag für die ökonomisch relevanten Zielstellungen und des für die Patienten relevanten Nutzens sowie
- d) Vorschlag für die auftragsbezogene Methodik inklusive Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der einzubeziehenden Literatur.

Der Scoping-Workshop wird durch einen von der Institutsleitung bestimmten Mitarbeiter geleitet, der die Moderation des Workshops übernimmt. Dem Moderator kommt die besondere Aufgabe zuteil, zwischen den Positionen der am Workshop Beteiligten neutral zu vermitteln. Die wichtigste Zielstellung des Moderators ist es, einen möglichst breiten Konsens hinsichtlich der vier benannten Ziele des Scoping-Workshops zu erreichen. Über den Workshop ist ein Wortprotokoll anzufertigen, welches Bestandteil des im Internet abrufbaren Berichtsplans und des Endberichts ist.

2.4 Feststellung des Berichts- und Zeitplans

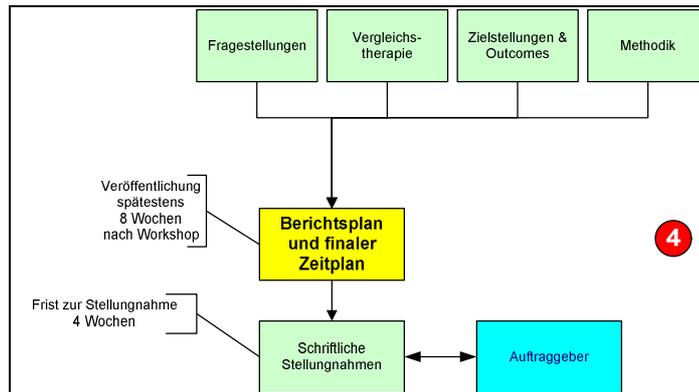


Abbildung 5: Feststellung des Berichts- und des Zeitplans

Die Vorschläge der Teilnehmer des Scoping-Workshops sind durch die Arbeitsgruppe hinsichtlich ihres Evidenzgehalts zu prüfen und einzeln zu kommentieren. Auf Basis der relevanten Vorschläge entwickelt die Arbeitsgruppe den Berichtsplan und aktualisiert gegebenenfalls den vorgeschlagenen Zeitplan für die Umsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung.

Spätestens acht Wochen nach Durchführung des Workshops sind der Berichtsplan sowie die Zeitplanung abrufbar im Internet zu veröffentlichen. Anschließend haben die in § 139 SGB V Genannten vier Wochen Zeit zu abschließenden Stellungnahmen. Die vom IQWiG kommentierten Stellungnahmen sind zusammen mit dem Berichtsplan an den Auftraggeber weiter zu leiten und im Vor- sowie Endbericht zu dokumentieren.

3. Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung

Wie die §§ 31, 35b und 139a SGB V aufzeigen, soll im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung eine Gegenüberstellung des für die Patienten relevanten Zusatznutzens und der Kosten als Kosten-Nutzen-Verhältnis durchgeführt werden. Grundlage des Bewertungsprozesses sind die im Berichtsplan festgelegten Fragestellungen, Zielparameter und Methoden sowie die für das Verfahren maßgeblichen gesetzlichen Anforderungen der Verfahrenstransparenz und der Beteiligung Dritter.

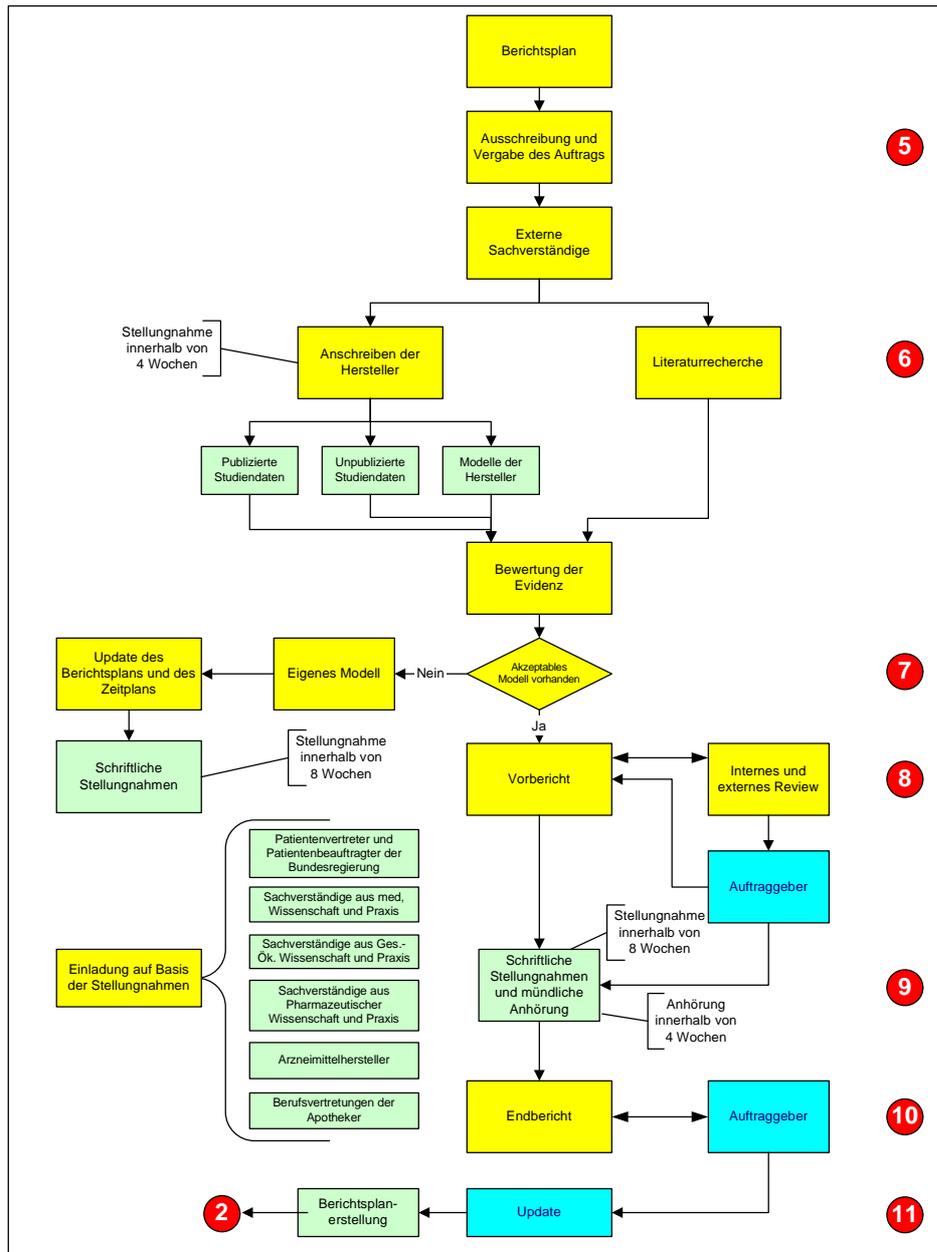


Abbildung 6: Prozess der Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung ist in sieben abgrenzbare Schritte unterteilt, die sich an die Erstellung des Berichtsplans anschließen:

- (5) Ausschreibung und Vergabe des Auftrags an externe Sachverständige,
- (6) Durchführung der Literaturrecherche und Bewertung der Evidenz,
- (7) Entscheidung über die Erstellung eines eigenständigen ökonomischen Modells,
- (8) internes und externes Review des Vorberichts,
- (9) Publikation des Vorberichts mit Stellungnahmeverfahren und mündlicher Anhörung,
- (10) Publikation des Endberichts und Übergabe an den Auftraggeber,
- (11) Entscheidung über ein Update der Kosten-Nutzen-Bewertung (z. B. zeitlicher Rahmen).

3.1 Ausschreibung und Vergabe des Auftrags

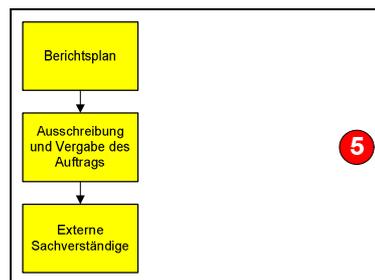


Abbildung 7: Auftragsvergabe

Nach § 139b Abs.3 SGB V hat das Institut zur Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung wissenschaftliche Forschungsaufträge an externe Sachverständige zu vergeben. Zur Umsetzung sind verschiedene Wege denkbar:

- a) Jeder neue Auftrag wird öffentlich ausgeschrieben.
- b) Jeder neue Auftrag wird einem Kreis ausgewiesener Sachverständiger zur Bearbeitung angeboten (beschränkte Ausschreibung). Diese geben ein Angebot ab.
- c) Das Institut schreibt Kontrakte für eine festgelegte Anzahl an Kosten-Nutzen-Bewertungen öffentlich oder per Einladung zur Angebotsabgabe aus.

Auch wenn das IQWiG eine Stiftung des privaten Rechts ist, hat es doch mit Blick auf seine Aufgaben einen quasi-öffentlichen Charakter. Außerdem sprechen die Art der Finanzierung (Beitragsmittel der gesetzlich Versicherten) sowie die gesetzlichen Vorgaben (Gründung und Finanzierung gesetzlich geregelt, Aufgaben gesetzlich vorgegeben) für den Charakter eines öffentlichen Auftraggebers. Aus diesem Grund sollten alle Aufträge öffentlich ausgeschrieben werden. Eine Bearbeitung einzelner Kosten-Nutzen-Bewertungen durch das IQWiG ist nicht vorgesehen.

Aus Gründen der Planungssicherheit sowie einer möglichst zeitnahen Bearbeitung sollte das Institut eine Mischung aus den Möglichkeiten (a) und (c) umsetzen. Vergleichbar der Vergabepaxis des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) könnten jährlich Kontrakte über die Bearbeitung einer benannten Anzahl an Kosten-Nutzen-Bewertungen verbindlich ausgeschrieben werden.

International ähnelt dieses Verfahren der Praxis des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁴⁵, welches vergleichbare Bewertungen für England und Wales durchführt. Das NICE kooperiert mit acht universitären Einrichtungen, welche die Kosten-Nutzen-Bewertung als Health Technology Assessment (HTA) im Auftrag des NICE durchführen. Das NICE selbst führt keine eigenen Bewertungen durch.

Unabhängig vom Verfahren der Ausschreibung gelten folgende Kriterien für die Auswahl der Sachverständigen:

- a) wissenschaftliche Expertise in der Durchführung von systematischen Kosten-Nutzen-Bewertungen bzw. Health Technology Assessments,
- b) wissenschaftliche Expertise in der kritischen Bewertung angewandter Studienmethoden der Gesundheitsökonomie,
- c) wissenschaftliche Expertise in der Modellierung direkter Vergleiche durch Nutzung indirekter Vergleichsdaten sowie
- d) keine Interessenkonflikte beim zu evaluierenden Produkt sowie den einbezogenen Alternativen und Offenlegung bisheriger Beziehungen zu betroffenen Herstellerfirmen für die letzten drei Jahre.

Als Nachweis der wissenschaftlichen Expertise gelten durchgeführte Projekte vergleichbarer Art in den letzten drei Jahren. Auf Basis dieser Kriterien sind grundsätzlich alle Aufträge zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln an externe Sachverständige zu vergeben. Um ein hohes Maß an Verfahrenstransparenz zu gewährleisten, sind die Namen und Institutionen der Sachverständigen im Vor- sowie Endbericht anzugeben. Ferner ist die Zahl der Bewerber in der jeweiligen Ausschreibung im Vor- und Endbericht mit zu dokumentieren. Der Institutsvorstand prüft stichprobenhaft die Einhaltung der Vergabekriterien.

3.2 Literaturrecherche und Evidenzbewertung

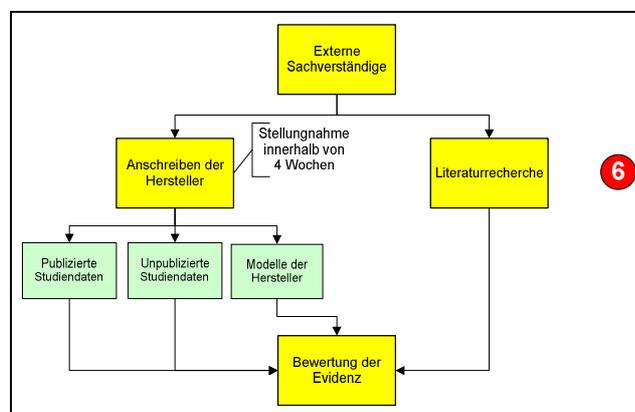


Abbildung 8: Literaturrecherche und Evidenzbewertung

Entsprechend der im Berichtsplan festgelegten Fragestellung, der ökonomischen Zielstellung, dem für die Patienten relevanten Nutzen sowie der definierten Methodik wird eine Recherche nach Maßgabe der beauftragten externen Sachverständigen zur Identifikation relevanter Publikationen entwickelt. Ziel der Literaturrecherche ist die möglichst umfassende Abbildung der zu dem Zeitpunkt besten weltweit vorhandenen Evidenz zur gesundheitsökonomischen Bewertung der zu bewertenden Arzneimittel und Vergleichstherapien. In der Regel umfasst der Recherchezeitraum relevanter Literatur fünf Jahre. Soweit wesentliche Meilensteinstudien des bewerteten Arzneimittels oder der einbezogenen Alternativen bereits früher publiziert wurden, kann davon begründet abgewichen werden.

Obligatorische Datenbanken für die Recherche sind Medline, Embase, Cochrane Central, NHS-EED sowie die in Zusammenarbeit mit INAHTA betriebene NHS-HTA Datenbank. Daneben sind fakultativ je nach Auftrag weitere Datenbanken

einzu beziehen, welche vor dem Hintergrund der Fragestellung weitere potenzielle Literaturstellen liefern könnten. Da die Kosten-Nutzen-Bewertung in erster Linie vor dem Hintergrund der deutschen Versorgungssituation durchzuführen ist, ist sicher zu stellen, dass insbesondere die für Deutschland relevanten Studien identifiziert werden. Dieses kann durch eine zusätzliche Recherche in den wichtigsten deutschen Verlagsdatenbanken und durch eine ergänzende Handsuche in einschlägigen Fachzeitschriften erfolgen.

Parallel zur Literaturrecherche informiert das IQWiG die relevanten Hersteller von der Durchführung der Kosten-Nutzen-Bewertung und fordert diese auf, innerhalb von vier Wochen Angaben über relevante publizierte wie auch unpublizierte Studien zu machen, soweit sie nicht schon zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Im Hinblick auf die Übermittlung von Studien und Daten kann mit Blick auf den Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen der Hersteller auf die zwischen dem IQWiG und dem Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) abgestimmte Muster-Vertraulichkeitsvereinbarung zurückgegriffen werden.

Zusätzlich besteht für die Hersteller die Möglichkeit, gesundheitsökonomische Modellierungen oder andere geeignete Evaluationen entsprechend der im Berichtsplan festgelegten Parameter (Indikation, Vergleichsintervention, betrachteter Nutzen, betrachteter Zeitraum, einzubeziehende Kosten etc.) einzureichen. Da es sich hierbei um nicht publizierte Daten handeln kann, ist ein höchstes Maß an Transparenz einzuhalten. Deshalb sind für eigens angefertigte Modellierungen neben dem Studienbericht (u. a. Dokumentation der Input-Faktoren, Beschreibung der Modellstruktur) auch die elektronische Fassung (und damit das Modell selber) auf Aufforderung der externen Sachverständigen vorzulegen. Zum Schutz geistigen Eigentums ist eine der Muster-Vertraulichkeitsvereinbarung vergleichbare Regelung zu treffen.

Sämtliche über die Literaturrecherche identifizierten sowie die von den Herstellern übereigneten Publikationen werden durch zwei Wissenschaftler (externe Sachverständige) unabhängig voneinander anhand der Titel- und Abstract-Daten hinsichtlich der thematischen Relevanz überprüft. Alle ausgewählten Artikel werden im Volltext ausgewertet. Für alle als relevant eingestuften Publikationen ist in der Folge einzeln der Ein- oder Ausschlussgrund zu dokumentieren. Im Rahmen der Bewertung sind die eingeschlossenen Publikationen kurz inhaltlich zusammen zu

fassen und hinsichtlich ihrer methodischen Qualität zu bewerten. Orientierung bieten der Methodological Guide of Structured Reviews des EURONHEED Projekts²⁸ sowie der entsprechende Guide des Centre for Reviews and Dissemination²³ des NHS in York.

3.3 Entscheidung über die Modellierung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses

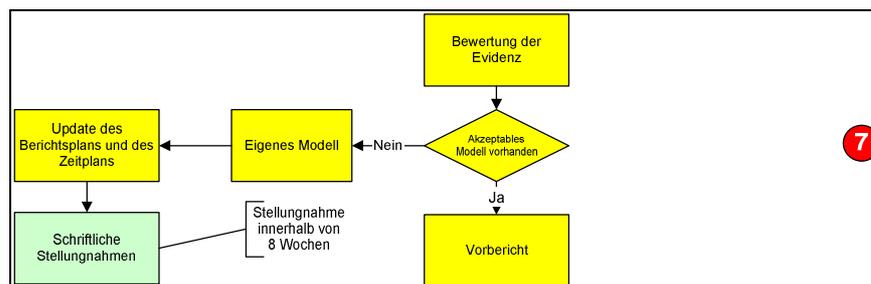


Abbildung 9: Akzeptanz des Modells

Um den Anforderungen des Gesetzes nachzukommen, ist es erforderlich, das Kosten-Nutzen-Verhältnis des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber vergleichbaren Therapieansätzen festzustellen. Die beauftragten Sachverständigen müssen prüfen, ob bereits ein geeignetes Modell bzw. eine geeignete Primärstudie vorliegt oder diese ggf. nur erweitert oder geändert werden müsste. Anderenfalls ist im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ein eigenständiges Modell entsprechend der in Kapitel 2 formulierten Grundsätze zu entwickeln. Der Berichts- und Zeitplan ist entsprechend abzuändern und abrufbar im Internet zu veröffentlichen. Den in § 139 SGB V Genannten ist innerhalb von acht Wochen Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind als Anlage in den Vor- und Endbericht aufzunehmen.

3.4 Internes und externes Review des Vorberichts

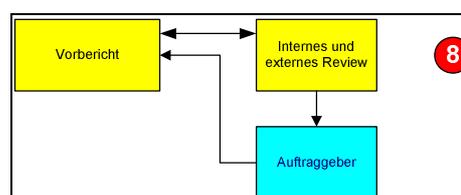


Abbildung 10: Internes und externes Review

Das IQWiG führt nach Abschluss der Evidenzbewertung sowie ggf. nach der Entwicklung des entscheidungsanalytischen Modells durch die externen Sachverständigen ein eigenes internes Review des vorläufigen Vorberichts durch, bei dem insbesondere die Einhaltung der formalen Vorgaben des Berichtsplanes überprüft wird. Parallel werden die inhaltlichen Schlussfolgerungen und die Qualität der Studienbewertungen durch externe Gutachter evaluiert. Die Vergabe des externen Reviews erfolgt freihändig. Die Expertise ist analog der Expertise der externen Sachverständigen zu prüfen.

Das anonymisierte interne und externe Reviewverfahren erfolgt zur Unterstützung der IQWiG-Projektgruppe. Die Reviewgutachten werden dem Auftraggeber nach Fertigstellung des Vorberichts zugeleitet. Eine Veröffentlichung der Gutachten ist auf Grund des Charakters eines peer reviews nicht vorgesehen.

3.5 Vorbericht mit Stellungnahmeverfahren und mündliche Anhörung

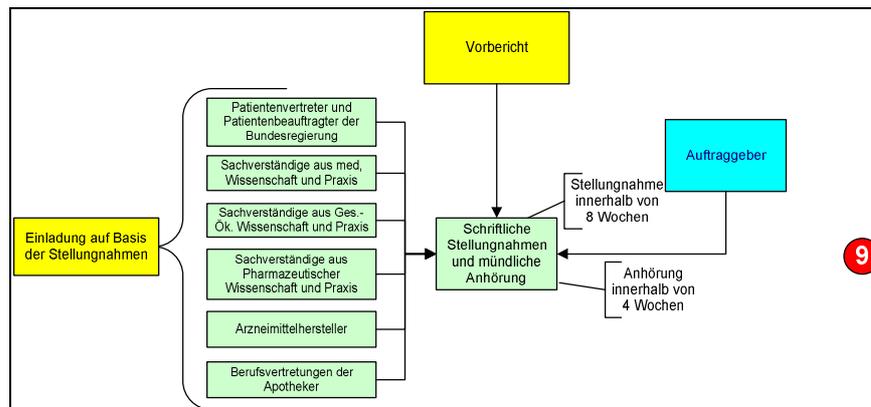


Abbildung 11: Diskussion des Vorberichts

Der Vorbericht ist zeitgleich dem Auftraggeber zuzustellen und abrufbar im Internet zu veröffentlichen. Wie bereits zuvor beschrieben, ist den in § 139a Abs.5 Genannten innerhalb von acht Wochen nach Veröffentlichung Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme zu geben. Der Umfang der einzelnen Stellungnahmen soll zwanzig Seiten zuzüglich Literaturverweise nicht überschreiten.

Die abgegebenen Stellungnahmen sollen sich auf die Konsistenz der vorab im Berichtsplan festgelegten Kriterien gegenüber der anschließenden Umsetzung im Vorbericht sowie auf eine zusammenfassende Bewertung der Evaluation zur Analyse des Kosten-Nutzen-Verhältnisses beziehen. Die Autoren der Stellungnahme haben

dem Institut gegenüber einen potenziellen Interessenkonflikt sowie ihre Beziehungen zu den Herstellern der im Rahmen des Auftrags zu bewertenden Arzneimittel offen zu legen. Die eingegangenen Stellungnahmen sind von den beauftragten Sachverständigen zu bewerten und einzeln hinsichtlich ihrer Relevanz und des Evidenzgehalts zu kommentieren. Den externen Gutachtern des Vorberichtes ist ebenfalls Gelegenheit zur Stellungnahme einzuräumen. Alle Stellungnahmen sind abrufbar im Internet zu veröffentlichen.

Innerhalb von vier Wochen nach Fristablauf werden die Vertreter der als relevant eingestuften Stellungnahmen sowie Vertreter des Auftraggebers zu einer mündlichen Anhörung eingeladen. Kern der Anhörung ist die wissenschaftliche Erörterung strittiger Sachverhalte mit dem Ziel der Verbesserung der Qualität und Akzeptanz der Bewertung. Die Anhörung wird durch einen von der Institutsleitung bestimmten Vertreter geleitet. Über die Anhörung ist ein Wortprotokoll anzufertigen, welches Bestandteil des im Internet abrufbaren Endberichts ist.

3.6 Überarbeitung des Vorberichts und Publikation des Endberichts

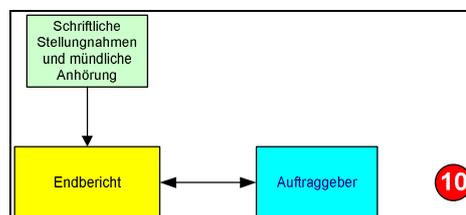


Abbildung 12: Publikation des Endberichts

Auf Basis der kommentierten Stellungnahmen sowie der Wortbeiträge während der mündlichen Anhörung wird der Vorbericht überarbeitet. Dem Auftraggeber werden nach Fertigstellung und Übergabe des Endberichts vier Wochen Zeit gegeben, die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung zu prüfen und erste Schlussfolgerungen zu ziehen. Nach Ablauf der vierwöchigen Sperrfrist wird der Endbericht abrufbar auf den Seiten des Instituts veröffentlicht.

3.7 Entscheidung über ein notwendiges Update

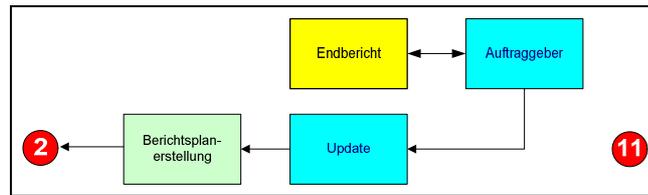


Abbildung 13: Update der Kosten-Nutzen-Bewertung

Wie bereits in den beiden Abschnitten zum generellen sowie speziellen gesetzlichen Rahmen erläutert, kann die Kosten-Nutzen-Bewertung nach §§ 31, 35b und 139a SGB V für Entscheidungen des G-BA bzw. SPIK (zur Bemessung von Erstattungshöchstbeträgen) herangezogen werden. Entsprechend des methodischen Vorgehens bildet die Kosten-Nutzen-Bewertung die beste zum Zeitpunkt der Bewertung verfügbare Evidenz zu einem Themenbereich ab. Dabei kann es zu einer Reihe von Verzerrungen kommen, durch die das Ergebnis maßgeblich beeinflusst werden kann, z. B.:

- § Wichtige Studienergebnisse sind noch im Publikationsprozess
- § Datenbanken haben Artikel falsch verschlagwortet
- § Relevante Zeitschriften sind nicht in den berücksichtigten Datenbanken enthalten
- § Die Bearbeiter der Kosten-Nutzen-Bewertung schätzen die Evidenz sowie die methodische Qualität der Publikation falsch ein
- § Der Inhalt der Publikation weicht von der Ergebnissen des Studienprotokolls bzw. des Studienberichts ab
- § Die Aktualität des Modells ist nicht mehr gewährleistet

Neben diesen Verzerrungen, wie sie typisch sind für systematische Übersichtsarbeiten, beeinflusst auch die begleitende Forschung zum Markteintritt (Studien zur Alltagswirksamkeit) die Wertigkeit von Kosten-Nutzen-Bewertungen. Gerade die Verwendung von Kosten-Nutzen-Bewertungen bei der Festlegung eines Erstattungshöchstbetrags kann zur Folge haben, dass die Bewertungen sehr früh nach Markteintritt / Zulassung eines neuen Arzneimittels durchgeführt werden (müssen). Da zu diesem Zeitpunkt eine abschließende Bewertung in der Regel noch nicht möglich ist, sollte zumindest für diese Kosten-Nutzen-Bewertungen eine generelle Aktualisierung vorgesehen werden. Ein möglicher Zeitraum wären drei bis fünf Jahre nach Zulassung, da dann in der Regel zumindest erste Ergebnisse zu den

mehrjährigen Phase-IV-Studien vorliegen. Eine kürzlich von Stoykova et al durchgeführte retrospektive Untersuchung zeigte am Beispiel einer Vielzahl von Produkteinführungen der vergangenen zehn Jahre, dass durchschnittlich 3,2 Jahre vergingen, bis erste Studien zu gesundheitsökonomischen Fragestellungen veröffentlicht wurden, wodurch dieser Zeitrahmen zusätzlich gestützt werden kann.⁶²

Neben dieser institutionell bedingten Aktualisierung ist schon in § 35b Abs. 2 S. 2 und 3 SGB V eine regelmäßige Prüfung der Bewertungsergebnisse auf ihre Gültigkeit vorgesehen. Im Rahmen der Operationalisierbarkeit ist der Bericht regelmäßig alle fünf Jahre im G-BA zu beraten. Unabhängig davon haben die in § 139a Abs. 5 SGB V Genannten ein Antragsrecht zur Aktualisierung. Der G-BA hat über die Anträge zu entscheiden. Der Beschluss sowie dessen Begründung sind abrufbar auf den Internetseiten des G-BA zu veröffentlichen.

4. Fazit zum einzuhaltenden Prozess

Ziel der Prozessbeschreibung ist die umfassende und transparente Information aller Beteiligten über die einzelnen verbindlichen Prozessschritte. Maßgeblich für die Ausgestaltung waren neben dem Wortlaut des Gesetzes auch die Gesetzesbegründungen der CDU/CSU und SPD Fraktion, die Kommentare des Bundesrats sowie die internationalen Beispiele anderer Bewertungsinstitute mit vergleichbarer Aufgabenstellung.

Als wesentliche Elemente können fünf Punkte hervorgehoben werden:

- (1) Breite Beteiligung der in § 139a Abs. 5 SGB V Genannten in allen Verfahrensschritten.
- (2) Vergabe jeder Evidenzbewertung und ggf. Entwicklung eines Modells zur Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V an externe Sachverständige.
- (3) Beschränkung der Kosten-Nutzen-Bewertung auf einen allgemein verbindlichen Ablauf der Verfahrensschritte.
- (4) Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses auf Basis einer gesundheitsökonomischen Evaluation (in der Regel eine Modellierung).
- (5) Aktualisierung der Kosten-Nutzen-Bewertung nach dem Vorliegen neuer Evidenz.

Insbesondere dem vorgeschlagenen Scoping-Workshop kommt eine elementare Bedeutung zu. Nach dem Gesetz sind die anzuwendenden Methoden jeweils auftragsbezogen zu entwickeln und festzulegen. Diese Aufgabe ist durch den Scoping-Workshop umzusetzen. Erst dadurch wird die breite und umfassende Beteiligung der medizinischen und gesundheitsökonomischen Vertreter aus Forschung und Wissenschaft, der Fachgesellschaften und Patientenvertreter sowie der von der Bewertung betroffenen Herstellerfirmen gewährleistet.

Der zweite elementare Prozessschritt ist die Auswahl der zu beauftragenden externen Sachverständigen. Da alle Kosten-Nutzen-Bewertungen nach § 35b SGB V an externe Sachverständige zu vergeben sind, hat das IQWiG deren Qualifikation und Unabhängigkeit sowie den Bewertungsprozess und die verwendeten Methoden zu prüfen.

Die letzte grundlegende Neuerung im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung ist die Berechnung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses auf Basis eines gesundheitsökonomischen Modells. Entsprechend der in Teil II formulierten Anforderungen an Modellierungsstudien ist entweder ein bereits vorhandenes Modell zu akzeptieren, abzuändern oder aber ein neues Modell entsprechend der zu beantwortenden Forschungsfragen neu zu erstellen. Erst auf dieser Basis ist es dem G-BA bzw. SPIK möglich, seine versorgungspolitischen Entscheidungen auf der Basis von objektiven, transparenten und aktuellen Daten zu fällen.

Literaturhinweise

- (1) Akehurst R, Anderson P, Brazier JE:
Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. A consensus statement. In: Pharmacoeconomics 17 (2000): S. 443-444.
- (2) Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD:
Cost-of-illness studies : a review of current methods. In: Pharmacoeconomics 24 (2006) Nr. 9: S. 869-890.
- (3) Anand S, Hanson K:
Disability-adjusted life years: a critical review. In: J Health Econ 16 (1997) Nr. 6: S. 685-702.
- (4) Arnesen T, Nord E:
The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. In: Lepr Rev 71 (2000) Nr. 2: S. 123-127.
- (5) Barker C, Green A:
Opening the debate on DALYs (disability-adjusted life years). In: Health Policy Plan 11 (1996) Nr. 2: S. 179-183.
- (6) Barton P, Bryan S, Robinson S:
Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. In: J Health Serv Res Policy 9 (2004) Nr. 2: S. 110-118.
- (7) Brazier JE, Kolotkin RL, Crosby RD, Williams GR:
Estimating a preference-based single index for the Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQOL-Lite) instrument from the SF-6D. In: Value Health 7 (2004) Nr. 4: S. 490-498.
- (8) Bren L:
The importance of patient-reported outcomes...it's all about the patients. In: FDA Consum 40 (2006) Nr. 6: S. 26-32.
- (9) Briggs A:
Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: statistical representation of parameter uncertainty. In: Value Health 8 (2005) Nr. 1: S. 1-2.
- (10) Briggs A, Sculpher M:
An introduction to Markov modelling for economic evaluation. In: Pharmacoeconomics 13 (1998) Nr. 4: S. 397-409.
- (11) Briggs A, Sculpher M, Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, Malchau H:

- The use of probabilistic decision models in technology assessment : the case of total hip replacement.** In: Appl Health Econ Health Policy 3 (2004) Nr. 2: S. 79-89.
- (12) Briggs AH:
Statistical approaches to handling uncertainty in health economic evaluation. In: Eur J Gastroenterol Hepatol 16 (2004) Nr. 6: S. 551-561.
- (13) Briggs AH, Gray AM:
Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. In: BMJ 319 (1999) Nr. 7210: S. 635-638.
- (14) Briggs AH, O'Brien BJ:
The death of cost-minimization analysis? In: Health Econ 10 (2001) Nr. 2: S. 179-184.
- (15) Brooks R, Rabin R, de Charro F
The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIO MED Research Programme. 2003.
- (16) Brouwer WB, Koopmanschap M:
The friction-cost method: replacement for nothing and leisure for free? In: Pharmacoeconomics 23 (2005) Nr. 2: S. 105-111.
- (17) Brouwer WB, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FF:
Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. In: BMJ 331 (2005) Nr. 7514: S. 446-448.
- (18) Brouwer WB, Rutten F, Koopmanschap M:
Costing in economic evaluations. In: Drummond MF, McGuire T, Hrsg. Economic evaluation in health care: merging theory and practice. Oxford: 2001.
- (19) Brouwer WB, van Exel NJ, Baltussen RM, Rutten FF:
A dollar is a dollar is a dollar--or is it? In: Value Health 9 (2006) Nr. 5: S. 341-347.
- (20) Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T et al.:
Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. In: Health Econ 6 (1997) Nr. 3: S. 217-227.
- (21) Byford S, Torgerson DJ, Raftery J:
Economic note: cost of illness studies. In: BMJ 320 (2000) Nr. 7245: S. 1335.
- (22) Caro JJ:
Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. In: Pharmacoeconomics 23 (2005) Nr. 4: S. 323-332.
- (23) Centre for Reviews and Dissemination:

- Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews.** In: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm> (2001) Nr. 2nd edition.
- (24) Claxton K:
The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. In: J Health Econ 18 (1999) Nr. 3: S. 341-364.
- (25) Claxton K, Sculpher M, Drummond M:
A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). In: Lancet 360 (2002) Nr. 9334: S. 711-715.
- (26) Coleman MS, Washington ML, Orenstein WA, Gazmararian JA, Prill MM:
Interdisciplinary epidemiologic and economic research needed to support a universal childhood influenza vaccination policy. In: Epidemiol Rev 28 (2006): S. 41-46.
- (27) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL
Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programms. Third Edition. Oxford: 2005.
- (28) EURONHEED:
Methodological Guide. In: [http://infodoc.inserm.fr/euronheed/edition.nsf/0/3A567E73F448E8C0C12570D40032AC53/\\$FILE/Methodological_Guide_V3.pdf?openelement](http://infodoc.inserm.fr/euronheed/edition.nsf/0/3A567E73F448E8C0C12570D40032AC53/$FILE/Methodological_Guide_V3.pdf?openelement) Third Edition (2004).
- (29) Greiner W.:
Die Berechnung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen. In: Schöffski O., Schulenburg J.M., Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.
- (30) Greiner W., Schöffski O.:
Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O., Schulenburg J.M., Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.
- (31) Hannoveraner Konsensus Gruppe:
Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. In: Gesundh ökon Qual manag(1999) Nr. 4: S. A62-A65.
- (32) Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F:
Health economic guidelines--similarities, differences and some implications. In: Value Health 4 (2001) Nr. 3: S. 225-250.
- (33) Hoffmann C, von der Schulenburg JM:
Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals. In: Eur J Health Econ 1 (2000): S. 2-8.
- (34) Jacobs P, Fassbender K:

- The measurement of indirect costs in the health economics evaluation literature. A review.** In: Int J Technol Assess Health Care 14 (1998) Nr. 4: S. 799-808.
- (35) Johnston K, Buxton MJ, Jones DR, Fitzpatrick R:
Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. In: Health Technol Assess 3 (1999) Nr. 6: S. 1-76.
- (36) Jonsson B, Weinstein MC:
Economic evaluation alongside multinational clinical trials. Study considerations for GUSTO IIb. In: Int J Technol Assess Health Care 13 (1997) Nr. 1: S. 49-58.
- (37) Karlsson G, Johannesson M:
The decision rules of cost-effectiveness analysis. In: Pharmacoeconomics 9 (1996) Nr. 2: S. 113-120.
- (38) Karnon J:
Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. In: Health Econ 12 (2003) Nr. 10: S. 837-848.
- (39) Kobelt G:
Modelle als Instrument der Gesundheitsökonomie. In: Gesund ökon Qual manag 10 (2005) Nr. Suppl. 2: S. 37-44.
- (40) Lassere MN, Johnson KR, Boers M, Tugwell P, Brooks P, Simon L et al.:
Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. In: J Rheumatol 34 (2007) Nr. 3: S. 607-615.
- (41) McGuire T, Wells KB, Bruce ML, Miranda J, Scheffler R, Durham M et al.:
Burden of illness. In: Ment Health Serv Res 4 (2002) Nr. 4: S. 179-185.
- (42) Meltzer D:
Addressing uncertainty in medical cost-effectiveness analysis implications of expected utility maximization for methods to perform sensitivity analysis and the use of cost-effectiveness analysis to set priorities for medical research. In: J Health Econ 20 (2001) Nr. 1: S. 109-129.
- (43) Murray CJ:
Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. In: Bull World Health Organ 72 (1994) Nr. 3: S. 429-445.
- (44) Murray CJ, Acharya AK:
Understanding DALYs (disability-adjusted life years). In: J Health Econ 16 (1997) Nr. 6: S. 703-730.
- (45) National Institute for Clinical Excellence:

- Guide to the Methods of Technology Appraisal.** In: http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf (2004).
- (46) Nord E:
An alternative to QALYs: the saved young life equivalent (SAVE). In: BMJ 305 (1992) Nr. 6858: S. 875-877.
- (47) Nord E:
[Quality adjustment of life years--possibilities, limitations, alternatives]. In: Tidsskr Nor Laegeforen 112 (1992) Nr. 20: S. 2668-2670.
- (48) Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S:
Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. In: Pharmacoeconomics 24 (2006) Nr. 4: S. 355-371.
- (49) Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R et al.:
Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. In: Health Technol Assess 8 (2004) Nr. 36: S. iii-xi, 1.
- (50) Rasanen P, Roine E, Sintonen H, Semberg-Konttinen V, Ryyanen OP, Roine R:
Use of quality-adjusted life years for the estimation of effectiveness of health care: A systematic literature review. In: Int J Technol Assess Health Care 22 (2006) Nr. 2: S. 235-241.
- (51) Ravens-Sieberer U, Cieza A
Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin - Konzepte, Methoden, Anwendung. München: 2000.
- (52) Rohrbacher R:
Modellierungen als Grundlage für die Erstattung medizinischer Leistungen - eine internationale Perspektive. In: Gesund ökon Qual manag 10 (2005) Nr. Suppl. 2: S. 45-51.
- (53) Roviera J. **Vorläufige Ergebnisse präsentiert auf dem Global Pricing and Reimbursement Congress 2007, Prague, Czech Republic.: 2007.**
- (54) Schöffski O., Claes C:
Die Datenherkunft als Hauptdeterminante des Studiendesigns. In: Schöffski O., Schulenburg J.M., Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.
- (55) Schöffski O., Greiner W.:
Das QALY-Konzept zur Verknüpfung von Lebensqualitätseffekten mit ökonomischen Daten. In: Schöffski O., Schulenburg J.M., Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.
- (56) Schöffski O., Schulenburg J.M.
Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.

- (57) Schöffski O, Uber A:
Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski O., Schulenburg J.M., Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2002.
- (58) Schulenburg J.M., Greiner W.
Gesundheitsökonomik. 2. Auflage. 2007.
- (59) Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C:
Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? In: Health Econ 15 (2006) Nr. 7: S. 677-687.
- (60) Siebert U:
When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? In: Eur J Health Econom(2003) Nr. 4: S. 143-150.
- (61) Simoens S:
Using the Delphi technique in economic evaluation: time to revisit the oracle? In: J Clin Pharm Ther 31 (2006) Nr. 6: S. 519-522.
- (62) Stoykova B, Drummond M, Barbieri M, Kleijnen J:
The lag between effectiveness and cost-effectiveness evidence of new drugs. Implications for decision-making in health care. In: Eur J Health Econ 4 (2003) Nr. 4: S. 313-318.
- (63) Tarn T, Dix Smith M:
Pharmacoeconomic guidelines around the world. In: ISPOR Connections 10 (2004) Nr. 4: S. 3-6.
- (64) Trueman P, Drummond M, Hutton J:
Developing guidance for budget impact analysis. In: Pharmacoeconomics 19 (2001) Nr. 6: S. 609-621.
- (65) U.S.Department of Health and Human Services:
Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. In: Health Qual Life Outcomes 4 (2006): S. 79.
- (66) Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C et al.:
Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. In: Value Health 6 (2003) Nr. 1: S. 9-17.
- (67) Weir CJ, Walley RJ:
Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. In: Stat Med 25 (2006) Nr. 2: S. 183-203.
- (68) Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R:
A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. In: Pharmacoeconomics 22 (2004) Nr. 13: S. 857-876.

- (69) Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R:
Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte.
In: GMS Health Technol Assess Doc09 (2005) Nr. 1.
- (70) Zentner A, Busse R:
Internationale Standards der Kosten-Nutzen-Bewertung. In: Gesundh
ökon Qual manag 11 (2006): S. 368-373.