

Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten

Version 1.0 vom 12.10.2009

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Straße 27
D-51105 Köln

Tel.: +49-221/35685-0

Fax: +49-221/35685-1

E-Mail: knb-methoden@iqwig.de

Im folgenden Text wird statt *Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten* die verkürzte Bezeichnung *Kosten-Nutzen-Bewertung* verwendet.

Präambel

Im Rahmen seiner Aufgabe, den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und den Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband) bei der Erfüllung ihres gesetzlichen Auftrags zu unterstützen, bewertet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Nutzen und Schaden von medizinischen Interventionen sowie deren wirtschaftliche Implikationen, um zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Qualität und Effizienz der Gesundheitsversorgung der deutschen Bevölkerung beizutragen. Die Aufträge des G-BA an das IQWiG beinhalten die Bewertung des Nutzens sowie die Abschätzung der Kosten durch Vergleiche von medizinischen Maßnahmen innerhalb eines Indikationsgebietes. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung zusätzlicher Kosten in Relation zum zusätzlichen therapeutischen Nutzen (Zusatznutzen). Ziel des Instituts ist es, unabhängige wissenschaftliche Kompetenz aufzubauen, um aufgeworfene Forschungsfragen zu beantworten, im Gesundheitsbereich relevante Konzepte zu evaluieren und für Patienten besonders relevante Forschungsfragen zu untersuchen. Die erarbeiteten Gutachten stehen dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem G-BA und der Öffentlichkeit zur Verfügung. Das Institut erfüllt seine Aufgaben, indem es Berichte zu Fragestellungen des G-BA oder des BMG erstellt. Zudem initiiert, koordiniert und veröffentlicht es wissenschaftliche Arbeiten zur Erweiterung des medizinischen Fachwissens.

Die ökonomische Bewertung wird vorgenommen, um den GKV-Spitzenverband dabei zu unterstützen, im Auftrag der Versichertengemeinschaft einen angemessenen Höchstbetrag für die Erstattung eines Arzneimittels festzulegen. Das Sozialgesetzbuch V (SGB V) präzisiert, dass die Nutzenbewertung entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) erfolgen soll und die ökonomische Bewertung in Übereinstimmung mit den international anerkannten Standards der Gesundheitsökonomie durchgeführt werden muss. Auch wenn zu einzelnen methodischen Aspekten wie z. B. der Diskontierung, der Wahl und Beschreibung der Perspektive einer gesundheitsökonomischen Evaluation internationale Standards vorliegen, die bei der Erstellung der vorliegenden Methoden selbstverständlich Berücksichtigung gefunden haben, so stellt sich die Umsetzung international keineswegs einheitlich dar. Bei der Auswahl der hier vorgestellten Methodik wurde daher darauf geachtet, dass sie mit den allgemein anerkannten internationalen wissenschaftlichen Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation übereinstimmt und zugleich für den Einsatz unter den derzeit in Deutschland geltenden Bedingungen geeignet ist.

Zulässig ist eine Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen zum Zweck der Festsetzung eines Höchstbetrages durch den GKV-Spitzenverband nur dann, wenn für die zu untersuchende Intervention eine zweckmäßige Alternative vorliegt, da nach wie vor allen Versicherten medizinisch notwendige Maßnahmen ohne Einschränkung zur Verfügung stehen müssen. Wird also ein Höchstbetrag festgesetzt, so darf eine möglicherweise daraus resultierende Zuzahlung für die Patienten nicht zum Verzicht auf eine medizinisch notwendige Leistung ohne adäquate Alternative führen. Eine weitere wichtige Einschränkung

für die Betrachtungen des Verhältnisses von Kosten und Nutzen besteht darin, dass die ökonomische Bewertung nur solche Gesundheitstechnologien untersuchen soll, die als überlegen im Vergleich zu vorhandenen Technologien bewertet wurden (patientenrelevanter Zusatznutzen bzw. geringerer Schaden). Daraus leitet sich ab, dass der in der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigende therapeutische Zusatznutzen oder geringere Schaden dem entspricht, der vom IQWiG gemäß seinen veröffentlichten Allgemeinen Methoden, basierend auf den Prinzipien der EbM, ermittelt wurde. Hieraus ergeben sich mehrere Implikationen. Beispielsweise werden neue, unterlegene Behandlungen ökonomisch nicht bewertet, auch wenn sie deutlich kostengünstiger sind als vorhandene.

Die ökonomische Bewertung muss die in Deutschland vorzufindenden Bedingungen hinsichtlich Epidemiologie, Verfügbarkeit von Versorgungsressourcen, Zugang zur Gesundheitsversorgung, klinischer Praxis, Vergütung der Leistungserbringer und organisatorischer Strukturen in angemessener Weise abbilden. Das IQWiG definiert daher projektspezifisch Methoden und Kriterien zur Erstellung der Bewertungen von medikamentösen und nichtmedikamentösen Gesundheitstechnologien und fasst sie in einem Berichtsplan zusammen. Nicht alle Schritte eines Evaluationsverfahrens können für jeden Fall im Vorfeld und im Detail vorgestellt werden. Einzelne Verfahren und ihre Ergebnisse sind unter anderem von der jeweiligen wissenschaftlichen Fragestellung, der vorhandenen Evidenz und den dazu eingegangenen Stellungnahmen abhängig. Dieses Dokument beschreibt die Grundsätze, auf Basis derer die Effizienz einer betrachteten Behandlungsmethode mit der Effizienz einer bestehenden Behandlungsmethode in einem Indikationsgebiet verglichen werden kann. Für die konkrete Durchführung gelten die zuvor genannten Einschränkungen.

Inhaltsverzeichnis

Präambel	ii
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung.....	vii
1 Einführung.....	1
1.1 Rahmenbedingungen.....	1
1.1.1 Gesetzlicher Rahmen.....	1
1.1.2 Technologiediffusion	2
1.1.3 Indikationsspezifische Bewertung.....	2
1.1.4 Perspektive	3
1.1.5 Restriktionen beim Einsatz von nutzwertbasierten Aggregationsmaßen	4
1.2 Entstehungsprozess	5
1.3 Aufbau des Methodenpapiers.....	7
2 Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung	8
3 Nutzenbewertung	13
3.1 Ergebnis der Nutzenbewertung	13
3.2 Übertragung des Nutzens im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation ..	14
3.2.1 Auswahl der Komparatoren	15
3.2.2 Relevante Zielgrößen und Therapiesituationen.....	16
3.2.3 Input zur Bestimmung der Nutzenachse im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung	16
3.2.4 Nutzenbegriff	17
3.2.5 Darstellung des Nutzens auf der Nutzenachse	18
3.2.6 Endpunktgewichtung.....	19
4 Kostenbestimmung.....	21
4.1 Direkte Kosten.....	21
4.2 Indirekte Kosten	21
4.3 Schritte der Kostenbestimmung	22
4.3.1 Identifikation des Ressourcenkonsums	22
4.3.1.1 Cost-offsets.....	23
4.3.1.2 Kosten bei gewonnenen Lebensjahren	23

4.3.1.3	Implementierungskosten	23
4.3.2	Mengenerfassung des Ressourcenkonsums	23
4.3.3	Bewertung der Ressourcen.....	24
4.3.4	Kostenfaktoren	24
4.4	Darstellung der Kostenbestimmung	25
5	Modellierung.....	26
5.1	Modellentwicklung.....	27
5.1.1	Vorgehen bei der Modellentwicklung.....	27
5.1.2	Qualitätskriterien für die Modellentwicklung.....	28
5.2	Modellierungstechniken	28
5.3	Quantifizierung von Unsicherheit	28
5.4	Umgang mit Unsicherheit: Sensitivitätsanalysen.....	29
6	Das Effizienzgrenzenkonzept	31
6.1	Einführung.....	31
6.2	Effizienzgrenze.....	31
6.2.1	Grundüberlegung.....	31
6.2.2	Definition	32
6.2.3	Verfahrensverlauf.....	32
6.2.4	Konzept	33
6.2.5	Zeithorizont	35
6.2.6	Diskontierung	36
6.3	Konstruktion der Effizienzgrenze	37
6.3.1	Vertikale Achse	38
6.3.2	Horizontale Achse	38
6.3.3	Zeichnen der Effizienzgrenze.....	39
6.4	Sonderkonstellationen	41
7	Ableitung von Empfehlungen.....	42
7.1	Angemessenheit der Kosten	42
7.2	Zumutbarkeit der Kostenübernahme	44
7.3	Ausgaben-Einfluss-Analyse (Budget-Impact-Analyse).....	44
7.3.1	Definition	44
7.3.2	Vorgehensweise	45
7.3.2.1	Perspektive	45
7.3.2.2	Szenarien	46

7.3.2.3	Population.....	46
7.3.2.4	Zeithorizont	46
7.3.2.5	Darstellung	47
	Glossar.....	48
	Literaturverzeichnis.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Versionen des Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG	5
---	---

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vollständige theoretische Effizienzgrenze.....	viii
Abbildung 2: Verfahrensablauf.....	9
Abbildung 3: Nutzenbewertung und Kosten-Nutzen-Bewertung	15
Abbildung 4: Nach der Nutzenbewertung.....	33
Abbildung 5: Interpretation der Steigung der theoretischen Effizienzgrenze.....	34
Abbildung 6: Absolute versus erweiterte Dominanz	35
Abbildung 7: Erstes Segment.....	39
Abbildung 8: Verschiebung des Referenzrahmens	40
Abbildung 9: Darstellung der entscheidungsrelevanten Bereiche	43

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DRG	Diagnosis Related Group
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
ESSEC	École Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICES	Institute for Clinical Evaluative Sciences
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KNB	Kosten-Nutzen-Bewertung
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e. V.
MTC	Mixed Treatment Comparison
QALY	Quality Adjusted Life Year
SGB	Sozialgesetzbuch
UMIT	Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik

Zusammenfassung

Hintergrund

In diesem Dokument wird eine Methodik beschrieben, die dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen von Gesundheitsleistungen dienen soll. Die beschriebene Methodik dient als Anleitung, themenspezifische Berichtspläne zu den von den Auftraggebern an das IQWiG vergebenen Aufträgen gesundheitsökonomischer Evaluationen zu erstellen. Die Evaluationen des IQWiG werden sich mit der Angemessenheit der Preise von eingeführten Gesundheitstechnologien beschäftigen und Informationen für den Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband) bereitstellen, der auf dieser Grundlage einen Höchstbetrag für diese Technologien festsetzen kann. Die Evaluationen werden nach Zulassung der Intervention durchgeführt (d. h. ex post).

Der gesetzliche Auftrag an das IQWiG war nicht, eine Methode zu entwickeln, mit der Entscheidungen zur Priorisierung innerhalb des Gesundheitssystems getroffen werden können. Ein solcher Auftrag würde bedeuten, dass das Kosten-Leistungs-Verhältnis einer neuen Behandlungsmethode mit dem allgemein geltenden Kosten-Leistungs-Verhältnis im Gesundheitswesen (d. h. in anderen Indikationsgebieten) zu vergleichen wäre. Die Herausforderung lag darin, zu untersuchen, ob Informationen aus den vorhandenen Interventionen in einem Indikationsgebiet abgeleitet werden können, die als Handlungsempfehlung für die Entscheidungsträger für die Festsetzung von Höchstbeträgen dienen können.

Die Methode

Die Kernkomponenten der vorgeschlagenen Methode sind:

1. Nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG wird dieser Nutzen in die gesundheitsökonomische Evaluation übertragen.
2. Zur Bestimmung des Nutzens für die Versicherten gibt es zwei grundlegende Überlegungen:
 - a. Damit das Verhältnis von Nutzen und Kosten aussagekräftig interpretiert werden kann, muss der bewertete Nutzen (annähernd) kardinalskaliert sein.
 - b. Bei der Berücksichtigung prognostischer Implikationen im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Evaluation kann ein Modell erforderlich sein.
3. Für jede einzubeziehende Intervention werden durch die Anwendung von wissenschaftlich fundierten Methoden, einschließlich Modellierung, die gesamten krankheitsbezogenen Nettokosten (= um die Cost-offsets bereinigte Kosten) pro Patient (einschließlich von Patienten bzw. anderen Kostenträgern zu leistenden Kosten) entsprechend dem deutschen

Versorgungskontext ermittelt. Die Anforderungen an die Kostenberechnung sind in Kapitel 4 dieses Dokuments beschrieben.

4. Um die Informationen umfassend und zugleich verständlich zu präsentieren, bedient sich das IQWiG der „Effizienzgrenze“ (siehe Abbildung 1). Jede Intervention wird auf dem Koordinatensystem folgendermaßen aufgetragen: Nettokosten pro Patient, die durch die Anwendung der Intervention verursacht werden, auf der horizontalen Achse (x-Achse) und Nutzen (oder ggf. Schaden), der auf die Anwendung der Intervention zurückgeführt wird, auf der vertikalen Achse (y-Achse).

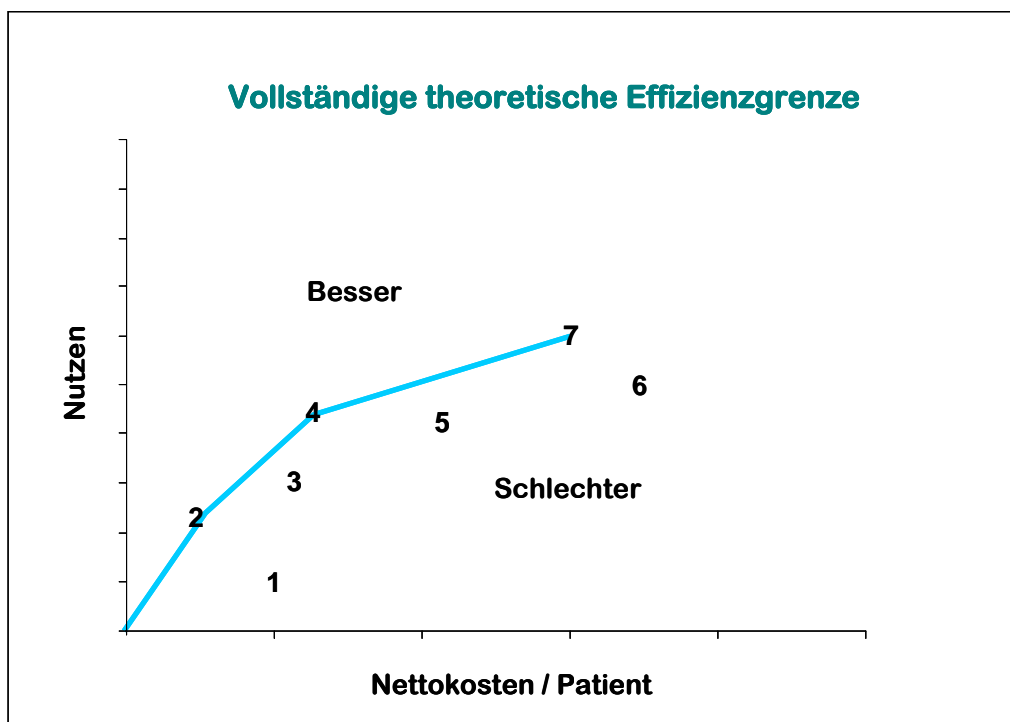


Abbildung 1: Vollständige theoretische Effizienzgrenze

Die Effizienzgrenze teilt die Kosten-Nutzen-Ebene in zwei Areale: ein besseres mit höherer und ein schlechteres mit niedrigerer Effizienz. Diese idealtypische Darstellung bezieht keine Unsicherheiten bei der Schätzung mit ein.

- a. Die daraus resultierende Grafik gibt den Entscheidungsträgern ein breites Bild vom Ausmaß des Nutzens, der für die eingesetzten Ressourcen im betrachteten Indikationsgebiet durch die Anwendung der jeweiligen Interventionen erzielt werden kann, und ermöglicht einen Vergleich. Der Entscheidungsträger erhält auf einen Blick einen Eindruck sowohl vom Kosten-Effektivitäts-Verhältnis als auch von der Variationsbreite der Therapiealternativen. Das IQWiG geht davon aus, dass ein zu empfehlender Höchstbetrag für eine zu beurteilende medizinische Intervention dann angemessen ist, wenn dadurch die in einem Indikationsgebiet bestehende Effizienz zumindest nicht verschlechtert wird. Der hierbei zu empfehlende Höchstbetrag ist aus der Darstellung der Kostenachse nicht direkt abzulesen; er wird aus den durchschnittlichen Nettokosten pro Patient hergeleitet,

die alle aus der jeweiligen Perspektive relevanten Kostenkomponenten einbeziehen.

- i. Die Effizienz einer neu zu beurteilenden Intervention kann angesichts der eingetragenen Interventionen im Diagramm relativ zu diesen bewertet werden.
 - ii. Wenn die Effizienz besser ist (d. h. im Effizienzraum über und links der gegebenen Effizienzgrenze), dann weist das darauf hin, dass der derzeitige Preis angemessen ist (effizienter als die momentane Praxis).
 - iii. Wenn die Effizienz schlechter ist (d. h. im Effizienzraum unter und rechts der gegebenen Effizienzgrenze), dann weist das darauf hin, dass der derzeitige Preis nicht angemessen ist und nach unten korrigiert werden sollte.
 - iv. Wenn die Effizienz auf demselben Kosten-Effektivitäts-Verhältnis liegt wie die der effizienten, bereits existierenden Interventionen, dann kann der derzeitige Preis angemessen sein; dies erfordert jedoch eine weitere Beurteilung u. a. mithilfe einer Ausgaben-Einfluss-Analyse (Budget-Impact-Analyse). Dies trifft insbesondere auf zu bewertende Interventionen zu, die sowohl hinsichtlich des Nutzens als auch der Kosten über den entsprechenden Alternativen liegen.
5. Einige Hilfslinien, angedeutet durch den derzeit gegebenen Effizienzraum, können eingezeichnet werden.
- a. Eine ist die Linie aus dem „Nullpunkt“ zu den etablierten Interventionen, die derzeit den „besten“ Nutzen bieten.
 - b. Eine weitere Linie könnte ein durchschnittliches Kosten-Nutzen-Verhältnis der etablierten Interventionen aufzeigen (mittleres Kosten-Nutzen-Verhältnis im betrachteten Gebiet).
 - c. In jedem Fall gibt es eine theoretisch begründete Linie: Diese Linie, bezeichnet als theoretische Effizienzgrenze, verbindet die „effizientesten Interventionen“ in diesem Gebiet. Sie sind die effizientesten in der Weise, dass keine von ihnen von anderen Interventionen dominiert wird, weder absolut (d. h. es gibt keine andere Intervention, die sowohl kostengünstiger ist als auch mehr Nutzen erbringt) noch erweitert (d. h. es gibt kein Paar an Interventionen, dessen gewichteter Durchschnitt mehr Nutzen zu geringeren Kosten liefert).
6. Entscheidungsträger können die Effizienzgrenze als Leitfaden nutzen, indem sie die Position der neuen Intervention im Verhältnis zu den Positionen der etablierten Interventionen betrachten. Sollten verschiedene Effizienzgrenzen vorliegen, gelten die

folgenden Aussagen endpunktspezifisch. Im Fall einer Aggregation gelten die folgenden Aussagen uneingeschränkt.

- a. Ist die neue Intervention effizienter als der Komparator mit dem höchsten Nutzen auf der Effizienzgrenze, ergibt sich keine Notwendigkeit für die Festsetzung eines niedrigeren Höchstbetrags.
- b. Ist die neue Intervention ineffizienter als der Komparator mit dem höchsten Nutzen auf der Effizienzgrenze, so wird davon ausgegangen, dass auf dem Nutzenniveau des Produkts sein Höchstbetrag in Einklang mit der bestmöglich vorhandenen Effizienz im Indikationsgebiet gesetzt wird. Wenn das Hauptziel darin besteht, eine Verschlechterung der Effizienz des Gesundheitssystems zu verhindern, dann bedarf die Anerkennung von Preisen, die zu einer Unterschreitung der bislang niedrigsten Effizienz führen, einer besonderen Begründung.
- c. Der Preis für eine zu beurteilende Intervention wird dann als angemessen betrachtet, wenn sich daraus keine Verschlechterung der Effizienz in einem Indikationsgebiet ergibt.
- d. Werden nicht zusammenfassbare Nutzenaspekte der zu beurteilenden Intervention betrachtet, ergibt sich daraus die Notwendigkeit, mehrere Effizienzgrenzen zu bestimmen. Dabei sind die beiden Ebenen zu unterscheiden, ob es sich um mehrere Indikationen handelt oder ob es sich zusätzlich innerhalb einer oder mehrerer Indikationen um mehrere Nutzen- bzw. Schadenaspekte handelt.

Ein angemessener Preis kann dann vorliegen, wenn er zumindest in einem nicht marginal gewichteten Nutzenaspekt nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz führt. Die jeweiligen Gewichte der Nutzenaspekte können auf Wunsch des Entscheidungsträgers in die Festlegung eines Höchstbetrags eingehen. Ähnliches kann erwogen werden, sollte ein zu bewertendes Arzneimittel für mehrere Indikationsgebiete zugelassen sein.

7. Es wird anerkannt, dass die aktuellen Marktpreise, zu denen die entsprechenden Güter gehandelt werden, nicht notwendigerweise die Zahlungsbereitschaft der Versicherten für diesen Nutzen widerspiegeln. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass ein vollkommener Markt für Gesundheitsleistungen der GKV nicht vorhanden ist. Wird eine Zahlungsbereitschaft für bestimmte Leistungen aber in der Zukunft bestimmt, so kann sie in der Grafik berücksichtigt werden. Dies wäre ein zusätzliches Kriterium für den Entscheidungsträger, wenn es gilt, auf Grundlage einer Empfehlung einen Höchstbetrag festzulegen.

8. Das Diagramm der Effizienzgrenze kann zusätzlich für andere Zwecke genutzt werden.
 - a. Ist der Höchstbetrag für den letzten (teuersten und zugleich den größten Nutzen stiftenden) Komparator auf der Effizienzgrenze auf Basis einer ökonomischen Evaluation im Vergleich mit den anderen Interventionen in diesem Indikationsgebiet (oder zumindest mit dem zweitbesten Komparator auf der Effizienzgrenze) festgesetzt worden, dann bildet das Verhältnis von Nutzen und Kosten dieses Komparators im Vergleich zum Verhältnis von Nutzen und Kosten des zweitbesten Komparators auf der Effizienzgrenze die aktuelle marginale Zahlungsbereitschaft des Entscheidungsträgers für den steigenden Nutzen in diesem Indikationsgebiet. Eine neue Intervention, die ein vergleichbares oder besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis erreicht (relativ zum Komparator mit dem bislang größten Nutzen), kann ohne Überprüfung als effizient angesehen werden. Die Entscheidungsträger müssen jedoch überlegen, ob ihre Zahlungsbereitschaft wegen der Entwicklung neuer Technologien noch Bestand hat.
 - b. Das Diagramm zeigt außerdem endpunktspezifisch betrachtet ineffiziente Interventionen auf (d. h. solche, die sowohl teurer als auch bezogen auf den betrachteten Endpunkt von geringerem Nutzen sind als andere existierende Alternativen).
9. Für die Handlungsempfehlung an die Entscheidungsträger wird abschließend eine Ausgaben-Einfluss-Analyse durchgeführt, um das mögliche Ausgabengeschehen zu beschreiben und somit Informationen zur Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft für den Entscheidungsträger bereitzustellen.

Fazit

Aufgrund von Informationen über die Verhältnisse zwischen Nutzen und Kosten von existierenden Interventionen in einem bestimmten Indikationsgebiet können auf der Basis der Vergleiche der sich daraus ableitenden Effizienzgrenze Empfehlungen für die Festsetzung von Höchstbeträgen ausgesprochen werden.

KAPITEL 1

1 Einführung

Jeder politischen Entscheidung über Ressourcenallokation im Gesundheitswesen sollte eine umfassende wissenschaftliche Evaluation der relevanten Aspekte hinsichtlich des erzielbaren gesundheitlichen Nutzens und der hierfür anfallenden Kosten vorausgehen. Obwohl sorgfältige und konsistente Bewertungen aller relevanten Daten die Grundvoraussetzungen für politische Entscheidungen sind, können sie den Entscheidungsfindungsprozess nicht ersetzen.

1.1 Rahmenbedingungen

Dieses Dokument wurde gemäß einer Reihe von Rahmenbedingungen erstellt, welche die rechtlichen Voraussetzungen sowie den wissenschaftlichen Kontext definieren, in dem Methoden zur ökonomischen Bewertung von Gesundheitstechnologien für das IQWiG entwickelt werden müssen. Die rechtlichen Anforderungen an die Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Gesundheitstechnologien sind in der deutschen Gesetzgebung im Sozialgesetzbuch V (SGB V) festgelegt.

1.1.1 Gesetzlicher Rahmen

Mit dem Inkrafttreten des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz [1]) am 01.04.2007 wurde die Bewertung von Nutzen und Kosten von Medikamenten als Aufgabe des IQWiG festgelegt (§ 139a (3) Satz 5 SGB V). Diese Bewertungen sollen primär bei kürzlich zugelassenen verschreibungspflichtigen Medikamenten durchgeführt werden sowie bei wichtigen bereits vermarkteten Medikamenten (§ 35b (1) SGB V). Um für eine ökonomische Bewertung infrage zu kommen, müssen die Gesundheitstechnologien im Vergleich zu anderen, bereits verfügbaren Produkten oder Therapieoptionen, die im Gesundheitswesen angewendet werden, über einen Zusatznutzen verfügen (§ 31 (2a) SGB V). Das IQWiG wurde vom Gesetzgeber benannt, nach Auftragserteilung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) das Verhältnis von Nutzen und Kosten dieser Gesundheitstechnologien zu bewerten (§ 139b (1) und (2) SGB V). Innerhalb des gesetzlichen Rahmens hat das IQWiG zu gewährleisten, dass die Bewertung des medizinischen Nutzens von Gesundheitstechnologien in Übereinstimmung mit international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) erfolgt (§ 35b (1) und § 139a (4) SGB V). Die ökonomische Bewertung muss in Übereinstimmung mit den relevanten international anerkannten Standards im Bereich der Gesundheitsökonomie durchgeführt werden (§ 35b (1) und § 139a (4) SGB V).

1.1.2 Technologiediffusion

Den Versicherten dürfen aus grundsätzlichen Überlegungen heraus keine Nutzen stiftenden Gesundheitstechnologien ausschließlich aus Kostengründen vorenthalten werden (§ 12 SGB V und § 27 SGB V). Dementsprechend werden effektive Behandlungsmethoden anfänglich unabhängig vom Preis übernommen. Unter Anerkennung der Tatsache, dass dieser Ansatz nicht dauerhaft aufrechterhalten werden kann, sieht der Gesetzgeber nunmehr das Instrument der Höchstbeträge vor, bis zu deren Grenze die Krankenkassen die Kosten erstatten. Für diesen Zweck hat das IQWiG eine Methodik für gesundheitsökonomische Bewertungen von Arzneimitteln sowie anderen Interventionen entwickelt, um die darauf basierenden Bewertungen der Kosten-Nutzen-Verhältnisse dem G-BA als Empfehlungen zur Beschlussfassung zuzuleiten.

1.1.3 Indikationsspezifische Bewertung

Die indikationsspezifische Kosten-Nutzen-Bewertung basiert grundsätzlich auf § 12 SGB V (Wirtschaftlichkeitsgebot) und § 71 SGB V (Beitragssatzstabilität). Nach § 71 (1) SGB V kann die notwendige medizinische Versorgung (nach Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven) eine Abweichung vom Grundsatz der Beitragssatzstabilität erfordern. Im Weiteren kann aus § 35b (1) und § 31 (2a) SGB V hergeleitet werden, dass von der Gesetzgebung das Ziel verfolgt wird, einen Höchstbetrag festzulegen, zu dem eine überlegene Gesundheitstechnologie in einem gegebenen Indikationsgebiet auch weiterhin erstattet werden sollte. Dies wird in einer Stellungnahme des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) wie folgt interpretiert: „Maßgebend für die Verordnungsentscheidung des Arztes kann nur sein, ob das Arzneimittel zur Erreichung des Therapieziels, d. h. im jeweiligen Anwendungsgebiet, zweckmäßig und wirtschaftlich ist (§ 12 SGB V)“ [2]. Dieser Höchstbetrag stellt für den GKV-Spitzenverband die Obergrenze für die Erstattung des erzielten Nutzens dar. Diese Entscheidung begründet sich auf der Bewertung durch das IQWiG. Dabei wird im ersten Schritt bewertet, ob ein Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen vorliegt, und erst anschließend, wenn dies in Auftrag gegeben wird, wird die Bewertung der Verhältnisse zwischen Kosten und Nutzen vorgenommen. Weist eine Intervention für einige Nutzenparameter oder in mehreren Indikationsgebieten einen Zusatznutzen oder einen geringeren Schaden auf, so erfordert dies ggf. die Bestimmung mehrerer Effizienzgrenzen. Sollte der Entscheidungsträger in Zukunft eine Aggregation von Nutzen- und Schadenparameter in eine Effizienzgrenze fordern, kann das IQWiG bei der methodischen und inhaltlichen Ausgestaltung der Priorisierung und Gewichtung von Nutzen- und Schadenaspekten beraten.

Zulässig ist eine Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen zum Zweck der Festsetzung eines Höchstbetrags durch den GKV-Spitzenverband also nur dann, wenn für die zu untersuchende Intervention eine zweckmäßige Alternative vorliegt, da nach wie vor allen Versicherten medizinisch notwendige Maßnahmen ohne Einschränkung zur Verfügung stehen müssen. Damit wird mit der Kosten-Nutzen-Bewertung weder eine Festlegung von Prioritäten

für die Mittelverwendung über das gesamte Gesundheitssystem hinweg intendiert noch werden damit verbundene Austauschbeziehungen (Trade-offs) berücksichtigt.

1.1.4 Perspektive

Die Perspektive einer Kosten-Nutzen-Bewertung wirkt sich auf die Abschätzung der Kosten aus. In Abhängigkeit von der Perspektive werden einige Posten nicht als Ausgaben erachtet und fließen somit nicht in die Kostenbestimmung ein. Weiterhin ist es, je nachdem in welcher Form die Kosten vorliegen (Micro- oder Macro-Costing), unterschiedlich schwierig, die Kostenblöcke herauszulösen, die für die Perspektive relevant sind.

Aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland (§ 35b (1) SGB V) wird regelhaft die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV eingenommen. Dieser Perspektive folgend werden die von der GKV abgedeckten krankheitsbezogenen Leistungen wiedergegeben sowie die Kosten, die durch die Versicherten aufzubringen sind. Es wird an dieser Stelle hervorgehoben, dass die Perspektive der Versichertengemeinschaft (der GKV) nicht der Perspektive der GKV entspricht.

In vielen internationalen gesundheitsökonomischen Leitlinien wird eine umfassende, gesellschaftliche Perspektive für die Abschätzung der Kosten empfohlen, jedoch aufgrund von Schwierigkeiten in der praktischen Durchführung selten umgesetzt [3]. Darüber hinaus ist in diesem Zusammenhang zu konstatieren, dass sämtliche Leitlinien der Staaten, die auf eine lange Tradition gesundheitsökonomischer Evaluation zurückblicken können, z. B. Australien, England und Wales, die gesellschaftliche Perspektive gar nicht vorsehen. Sowohl in Australien wie auch in England und Wales wird zunächst die reine Gesundheitssystem- bzw. National- Health-Service-Perspektive eingenommen. Eine Erweiterung auf eine Perspektive auch der anderen Sozialsysteme bzw. des sogenannten Public Sector ist in England und Wales vorgesehen und wird von Fall zu Fall entschieden; allerdings werden in keinem Fall Produktivitätsverluste berücksichtigt¹ [4,5].

Die Berücksichtigung einer über die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV erweiterten Perspektive unter Einbeziehung weiterer Sozialversicherungsträger (z. B. Pflegeversicherung, gesetzliche Rentenversicherung) sowie der gesellschaftlichen Perspektive unter Einbindung der Produktivitätsverluste auf der Kostenseite (in Form von indirekten Kosten) ist auftragsabhängig und steht im Zusammenhang mit der Relevanz der entsprechenden Kosten für die betrachteten Arzneimittel. Die relevanten Kosten werden im vorläufigen Berichtsplan der jeweiligen Kosten-Nutzen-Bewertung beschrieben und zur Stellungnahme gegeben. Die Ergebnisse der Bewertung aus einer erweiterten Perspektive werden dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt. Die

¹ Mündliche Auskunft von Dr. Ruth Lopert (früher Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, jetzt Therapeutic Goods Administration, Australien).

Entscheidung, ob weitere Perspektiven in eine Kosten-Nutzen-Bewertung aufgenommen werden sollen, hängt allein von der Frage ab, ob dies für die Entscheidungsträger relevant ist.

1.1.5 Restriktionen beim Einsatz von nutzwertbasierten Aggregationsmaßen

Viele Länder verwenden bei der gesundheitsökonomischen Bewertung indikationsübergreifende, einheitliche Schwellenwerte bzw. -bereiche, welche in Deutschland jedoch nicht existieren. In gesundheitsökonomischen Leitlinien wird meist gefordert, bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien die Frage der Ressourcenallokation über das gesamte Gesundheitssystem hinweg zu betrachten [6]. Deswegen wurde unter Anleitung der das IQWiG beratenden Expertenkommission eine Recherche vorgenommen, um eine Übersicht über international gebräuchliche aggregierte Nutzenparameter für die Bestimmung des Nutzens wie z. B. „qualitätsadjustierte Lebensjahre“ (QALYs) zu gewinnen. Jedoch zeigt sich, dass auf QALYs basierende Kosten-Nutzwert-Analysen in vielen Ländern durch Entscheidungsträger und Kliniker aufgrund von Bedenken bezüglich Solidarität, Gleichheit und Gerechtigkeit nicht akzeptiert werden. Nach derzeitigem Trend wird vielmehr danach gefragt, wie diese Verteilungsaspekte ein größeres Gewicht in ökonomischen Analysen erhalten können [7]. Eine indikationsspezifische Verwendung von QALYs wird grundsätzlich nicht ausgeschlossen, jedoch müssen vor ihrer Verwendung weitere ethische und methodische Bedenken berücksichtigt werden, die sich aufgrund von bestimmten Erhebungsinstrumenten wie Time Trade Off und Standard Gamble ergeben. Die Verwendung von indikationsübergreifenden aggregierten Nutzenmaßen beinhaltet darüber hinaus unweigerlich Werturteile über den gesellschaftlichen Wert der Behandlungen von unterschiedlichen Erkrankungen sowie über den relativen Nutzen (wenn auch nur implizit). Bisher wurde noch keine allgemein akzeptierte Methode hierfür gefunden. Stattdessen stellt die Methodik des IQWiG einen pragmatischen Ansatz dar, der auf den Vergleich der Effizienz von Behandlungsmethoden in einem gegebenen Indikationsgebiet abzielt, ohne die umfassende Frage einer Priorisierung innerhalb des gesamten Gesundheitssystems zu beantworten. Auf diese Weise zielt die Evaluation darauf ab, den Entscheidungsträger über die Effizienz einer bestimmten Behandlungsmethode im Vergleich zu anderen bestehenden Behandlungsmethoden in einem gegebenen Indikationsgebiet zu informieren, ohne die Wertentscheidung darüber zu treffen, ob die Behandlung einer bestimmten Krankheit im Vergleich zu anderen Erkrankungen vorgezogen wird oder wie viele Mittel für diese Behandlung aufgebracht werden sollen. Diese Art der Entscheidung über gesellschaftliche Prioritäten und Wertbestimmung wird den gesetzlich vorgesehenen Entscheidungsträgern überlassen.

1.2 Entstehungsprozess

Die vorliegenden allgemeinen Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen – Version 1.0 gehen aus drei vorangegangenen Versionen hervor (siehe Tabelle 1).

Titel des Dokuments	Versionsdatum	Anmerkungen
Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version 1.0	24.01.2008	Entwurf mit anschließendem öffentlichem Stellungnahmeverfahren
Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version 1.1	09.10.2008	Entwurf mit anschließender Stellungnahme durch den Wissenschaftlichen Beirat
Entwurf einer Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung – Version 2.0	16.03.2009	Entwurf mit anschließendem öffentlichem Stellungnahmeverfahren
Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten – Version 1.0	12.10.2009	

Tabelle 1: Übersicht über die Versionen des Methodenpapiers zur Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG

Die Entwicklung des aktuellen Dokuments und seiner Vorläufer ist Produkt eines Konsultationsprozesses internationaler Experten. Der Vorsitzende dieses Panels ist Prof. Jaime Caro. Die anderen Experten des Panels haben alle Versionen des Methodenpapiers kritisch begutachtet und zahlreiche Kommentare verfasst, in denen teilweise divergierende Meinungen bezüglich einiger methodischer Detailfragen zum Ausdruck kamen. Während des Prozesses der Methodenentwicklung bestand ein intensiver fachlicher Austausch mit dem IQWiG, um das Verständnis der Rahmenbedingungen in Deutschland zu gewährleisten und den Anforderungen des IQWiG zu genügen.

Das Panel bestand aus acht internationalen Experten auf dem Gebiet der Gesundheitsökonomie und repräsentierte gleichzeitig Länder mit langer Erfahrung im Bereich der gesundheitsökonomischen Evaluation (z. B. Australien, England, Kanada).

Mitglieder des internationalen Expertenpanels des IQWiG

Prof. Dr. Vincenzo Atella	Universität „Tor Vergata“, Rom	Italien
Prof. Dr. Jaime Caro, Vorsitz	McGill University, Montreal	Kanada
Prof. Dr. Gérard de Pouvourville	ESSEC Business School, Cergy	Frankreich
Prof. Dr. David Henry	University of Newcastle / ICES	Australien
Prof. Dr. Maurice McGregor	McGill University, Montreal	Kanada
Prof. Dr. Alistair McGuire	London School of Economics	England
Dr. Erik Nord	Norwegian Institute of Public Health, Oslo	Norwegen
Prof. Dr. Uwe Siebert	UMIT, Hall in Tirol	Österreich

Weiterhin hat der Wissenschaftliche Beirat Empfehlungen vorgelegt, die in die Version 2.0 des Methodenentwurfs für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung Eingang gefunden haben.

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats des IQWiG

Prof. Dr. Guido Adler	Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. Dr. Afschin Gandjour	Louisiana State University, Baton Rouge, USA
Prof. Dr. mult. Dominik Gross	Universitätsklinikum Aachen
Prof. Dr. Hans-Werner Hense	Universität Münster
Prof. Dr. Peter Jüni	Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Bern
Prof. Dr. Johannes Köbberling	Kliniken St. Antonius, Wuppertal
Prof. Dr. Georg Marckmann	Universität Tübingen
Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser	Universität Hamburg
Prof. Dr. Heinz Rothgang	Universität Bremen
Prof. Dr. Holger Schünemann	McMaster University, Hamilton, Kanada
Prof. Dr. Jürgen Windeler	MDS, Essen

Außerdem wurde durch den Wissenschaftlichen Beirat des IQWiG angeregt, eine Arbeitsgruppe (AG KNB) einzuberufen, die sich aus Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats, des internationalen Expertenpanels sowie aus Vertretern der deutschen Gesundheitsökonomie zusammensetzt.

Mitglieder der AG KNB des Wissenschaftlichen Beirats des IQWiG

Prof. Dr. Jaime Caro	McGill University, Kanada
Prof. Dr. Dr. Afschin Gandjour	Louisiana State University, Baton Rouge, USA
Prof. Dr. mult. Dominik Gross	Universitätsklinikum Aachen
PD. Dr. Christian Krauth	Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Georg Marckmann	Universität Tübingen
Prof. Dr. Heinz Rothgang	Universität Bremen
Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg	Universität Hannover
Prof. Dr. Uwe Siebert	UMIT, Hall in Tirol, Österreich
Prof. Dr. Jürgen Windeler (Moderation)	MDS, Essen

Die Arbeitsgruppe erarbeitete in drei Workshops eine Empfehlungsvorlage für den Wissenschaftlichen Beirat. Auf Basis dieser Vorlage hat der Wissenschaftliche Beirat eine Empfehlung für die Überarbeitung des Methodenpapiers an das IQWiG ausgesprochen. Auf Basis dieser Empfehlung hat das IQWiG die vorliegende Version 1.0 erstellt. Ergänzend zur Version 1.0 erfolgt die Veröffentlichung von Arbeitspapieren, welche die technischen Anhänge ablösen.

1.3 Aufbau des Methodenpapiers

Die vorgeschlagene Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der GKV wird in diesem Dokument beschrieben. Hierbei handelt es sich um die Beschreibung der Methodik zur Erstellung von themenspezifischen Vorgehensweisen (Berichtsplänen).

Dieses Hauptdokument ist nach der Einführung in sechs Kapitel gegliedert:

- Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung
- Nutzenbewertung
- Kostenbestimmung
- Modellierung
- Das Effizienzgrenzenkonzept
- Ableitung von Empfehlungen

KAPITEL 2

2 Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine von mehreren wissenschaftlichen Bewertungen, die durch das Institut erstellt werden. Alle wissenschaftlichen Bewertungen, und damit auch die Kosten-Nutzen-Bewertung, unterliegen festgelegten Verfahrensabläufen. Diese sind in den Allgemeinen Methoden des Instituts [8] in Kapitel 2 „Produkte des Instituts“ beschrieben.

Soll eine Kosten-Nutzen-Bewertung für die Festlegung eines Höchstbetrages herangezogen werden, gelten die in § 35b SGB V formulierten gesetzlichen Rahmenbedingungen. Dort ist u. a. beschrieben, dass bestimmte Personengruppen angemessen beteiligt werden müssen. Das Institut erfüllt diese Anforderung durch die Möglichkeit zur Stellungnahme zu den einzelnen Verfahrensschritten. Der entsprechende Verfahrensablauf ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt. Alle Arbeitsschritte werden in Verantwortung des Instituts, ggf. unter Einbeziehung externer Expertise, getätigt. Je nach Notwendigkeit wird auch der Wissenschaftliche Beirat des Instituts einbezogen. Der interne Qualitätssicherungsprozess ist in diesem Flussdiagramm nicht dargestellt.

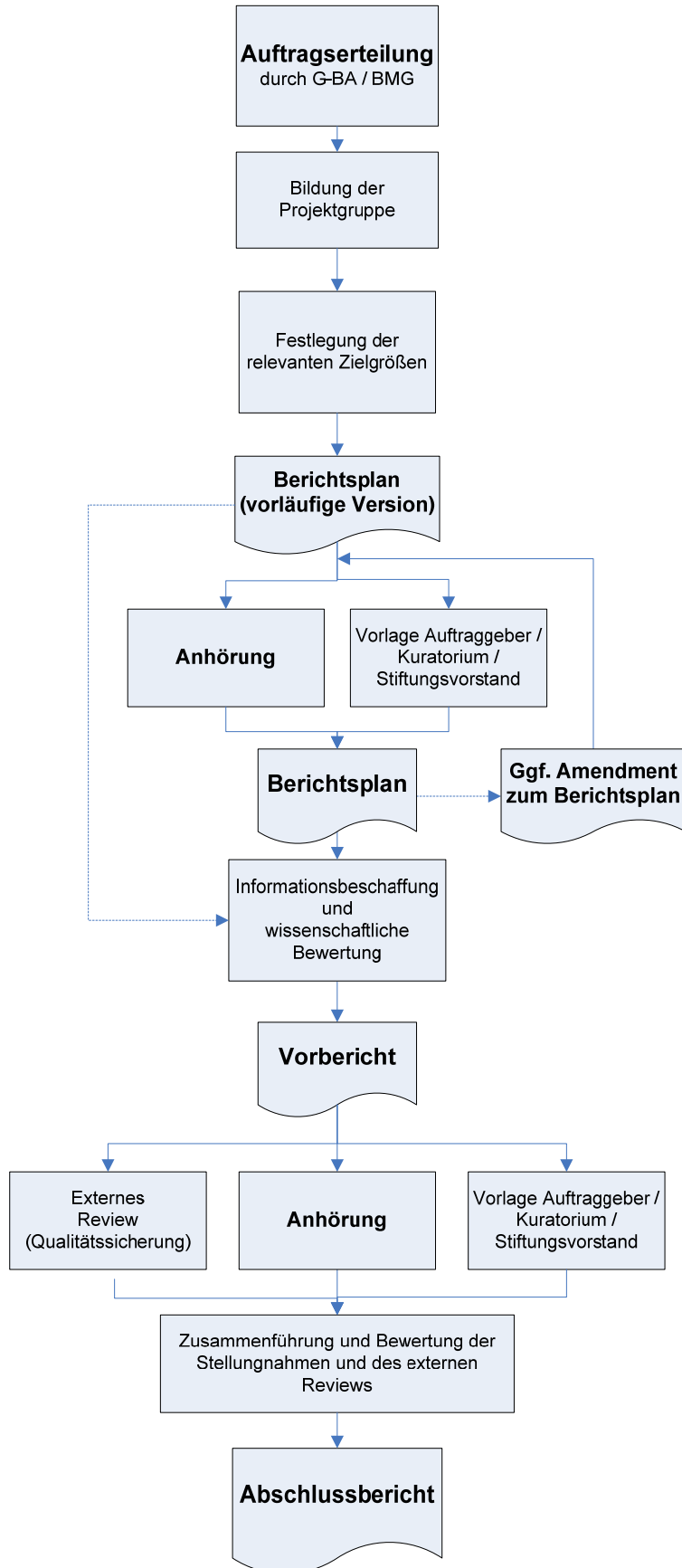


Abbildung 2: Verfahrensablauf

Nach der Auftragsvergabe durch den G-BA oder das BMG erfolgt die Bildung der internen Projektgruppe des Instituts unter der Leitung des zuständigen Ressorts. Die Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung erfolgt in Abstimmung mit den zuständigen Gremien des Auftraggebers, gegebenenfalls unter Einbeziehung externer fachlicher Expertise oder der Meinung einzelner Betroffener. Anschließend erfolgt die Erstellung des Berichtsplans.

Der Berichtsplan beinhaltet, vergleichbar mit dem Studienprotokoll einer geplanten klinischen Studie, die genaue wissenschaftliche Fragestellung einschließlich der Darlegung der projektspezifischen Methodik der Beschaffung und Bewertung dieser Informationen. Auch die Übertragung des aus der vorab durchgeführten Nutzenbewertung ermittelten Zusatznutzens oder geringeren Schadens in die Kosten-Nutzen-Bewertung wird im Berichtsplan themenspezifisch beschrieben. Der Berichtsplan wird in Verantwortung der Projektgruppe des Instituts, in der Regel unter Beteiligung externer Sachverständiger, erstellt. Nach Abschluss der internen Qualitätssicherung und der Freigabe durch das Steuergremium des Instituts wird die vorläufige Version des Berichtsplans dann zunächst dem Auftraggeber, auch zur Frage der Vollständigkeit in Bezug auf den ursprünglich erteilten Auftrag, sowie dem Kuratorium und dem Vorstand der Stiftung zugeleitet. Die Veröffentlichung auf den Internetseiten des Instituts zwecks Gelegenheit zur Stellungnahme erfolgt in der Regel fünf Arbeitstage später.

Das Verfahren der Anhörung (schriftliche Stellungnahme sowie optionale mündliche Erörterung) wird in einem Leitfaden auf den Internetseiten des IQWiG erläutert, der für alle Verfahren gleichermaßen gilt (www.iqwig.de/stellungnahmeverfahren.507.html). Für eine Frist von mindestens vier Wochen wird der Öffentlichkeit und damit auch den Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheitsökonomischen Wissenschaft und Praxis, den Berufsvertretungen der Apotheker, den Arzneimittelherstellern, den Herstellern von Medizinprodukten, den für die Wahrnehmung der Interessen der Patienten und die Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie dem oder der Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patienten Gelegenheit zur schriftlichen Stellungnahme gegeben. Dadurch wird ein offenes und unabhängiges Reviewverfahren zum Berichtsplan ermöglicht. Die Gelegenheit zur Stellungnahme bezieht sich dabei insbesondere auf das projektspezifische methodische Vorgehen. Ebenso besteht zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit, Unterlagen jeglicher Art in angemessener Qualität vorzulegen, insbesondere unpublizierte Daten, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts geeignet sind. Dabei ist eine adäquate Begründung für die Angemessenheit der Unterlagen erforderlich. Werden in einem solchen Verfahren auftragsbezogene Einwände (z. B. Vergleichstherapie) erhoben, werden diese zur Prüfung an den G-BA weitergeleitet. Der Anhörungsprozess des IQWiG sieht optional eine mündliche wissenschaftliche Erörterung mit Stellungnehmenden vor. Diese Erörterung dient der ggf. notwendigen Klarstellung von Inhalten der schriftlichen Stellungnahmen mit dem Ziel der Verbesserung der wissenschaftlichen Qualität des Berichtsplans. Um die Arbeit des Instituts nicht unangemessen zu verzögern, müssen die Stellungnahmen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Weiterführende Angaben zum Stellungnahmeverfahren zum

Berichtsplan in seiner vorläufigen Version sowie zu Amendments zum Berichtsplan finden sich auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden (www.iqwig.de/stellungnahmeverfahren.507.html). Es gelten die in der aktuellen Version dieses Leitfadens genannten Bedingungen.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wird der Berichtsplan in einer überarbeiteten Version zusammen mit den Ergebnissen der Anhörung (schriftliche Stellungnahmen, Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung, sofern eine Erörterung durchgeführt wurde, Würdigung der Stellungnahmen) publiziert. Dieser Berichtsplan ist Grundlage für die Erstellung des Vorberichts. Sofern weitere wesentliche methodische Änderungen im Verlauf der Vorberichtserstellung erforderlich sind, erfolgen diese i. d. R. in Form eines oder mehrerer Amendments zum Berichtsplan. Nach Veröffentlichung eines Amendments besteht i. d. R. ebenfalls Gelegenheit zur Stellungnahme zu diesem Amendment unter den o. g. Bedingungen.

Im Vorbericht werden die Ergebnisse der Informationsbeschaffung und der wissenschaftlichen Bewertung dargestellt. Um die Arbeit des Instituts nicht unangemessen zu verzögern, beginnt die Informationsbeschaffung und -bewertung bereits vor Abschluss des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan auf Basis der im vorläufigen Berichtsplan formulierten Kriterien. Das Ergebnis des Stellungnahmeverfahrens wird damit jedoch explizit nicht vorweggenommen, da diese Kriterien sich durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan in seiner vorläufigen Version ändern können und dies dann zu einer Ergänzung und / oder Änderung der Informationsbeschaffung und -bewertung führen kann.

Der Vorbericht enthält die vorläufige Empfehlung an den G-BA. Er wird in Verantwortung der Projektgruppe des Instituts, i. d. R. unter Beteiligung externer Sachverständiger, erstellt. Nach Abschluss der internen Qualitätssicherung und der Freigabe durch das Steuergremium des Instituts wird der Vorbericht dann dem Auftraggeber (auch zur Frage der Vollständigkeit in Bezug auf den ursprünglich erteilten Auftrag) sowie dem Kuratorium und dem Vorstand der Stiftung zugeleitet. Zudem wird als weiterer Schritt der Qualitätssicherung der Vorbericht einem oder mehreren externen Gutachtern mit ausgewiesener methodischer und / oder fachlicher Kompetenz vorgelegt. Die Veröffentlichung auf den Internetseiten des Instituts zwecks Gelegenheit zur Stellungnahme erfolgt i. d. R. fünf Arbeitstage nach Versendung an den Auftraggeber.

Für eine Frist von mindestens vier Wochen wird der Öffentlichkeit und damit auch den Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheitsökonomischen Wissenschaft und Praxis, den Berufsvertretungen der Apotheker, den Arzneimittelherstellern, den Herstellern von Medizinprodukten, den für die Wahrnehmung der Interessen der Patienten und die Selbsthilfe chronisch kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie dem oder der Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme (Anhörung) gegeben (schriftliche Stellungnahmen). Dadurch wird ein offenes und unabhängiges Reviewverfahren zum Vorbericht ermöglicht. Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind insbesondere die im Vorbericht dargestellten

Ergebnisse der Informationsbeschaffung und -bewertung. Ebenso besteht zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit, Unterlagen jeglicher Art, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts geeignet sind, in angemessener Qualität vorzulegen. Dabei ist eine adäquate Begründung für die Angemessenheit der Unterlagen erforderlich. Optional kann eine mündliche wissenschaftliche Erörterung mit Stellungnehmenden durchgeführt werden. Diese Erörterung dient der gegebenenfalls notwendigen Klarstellung von Inhalten der schriftlichen Stellungnahmen mit dem Ziel der Verbesserung der wissenschaftlichen Qualität des Abschlussberichts. Um die Arbeit des Instituts nicht unangemessen zu verzögern, müssen die Stellungnahmen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Weiterführende Angaben zum Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht finden sich auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden (www.iqwig.de/stellungnahmeverfahren.507.html). Es gelten die in der aktuellen Version dieses Leitfadens genannten Bedingungen.

Der Abschlussbericht, der auf dem Vorbericht aufbauend die Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Anhörung zum Vorbericht enthält, stellt das abschließende Produkt der Berichtserstellung dar. Er wird in Verantwortung der Projektgruppe des Instituts, i. d. R. unter Beteiligung externer Sachverständiger, erstellt. Nach Abschluss der internen Qualitätssicherung und der Freigabe durch das Steuergremium des Instituts wird der Abschlussbericht zunächst dem Auftraggeber und anschließend (i. d. R. vier Wochen später) dem Vorstand sowie dem Kuratorium der Stiftung zugeleitet, zusammen mit der Dokumentation der schriftlichen Stellungnahmen, dem Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung, sofern eine Erörterung durchgeführt wurde, sowie einer Würdigung der Stellungnahmen. I. d. R. weitere vier Wochen später erfolgt die Veröffentlichung dieser Dokumente (Abschlussbericht und Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen) auf den Internetseiten des Instituts. Sollten Stellungnahmen zu Abschlussberichten eingehen, die substanzielle, nicht berücksichtigte Evidenz enthalten, oder erlangt das Institut auf andere Weise Kenntnis von solcher Evidenz, wird dem Auftraggeber begründet mitgeteilt, ob eine Neubeauftragung zu dem Thema (ggf. Aktualisierung des Berichts) aus Sicht des Instituts erforderlich erscheint. Der Auftraggeber entscheidet über die Beauftragung des Instituts. Der Aktualisierungsprozess unterliegt den allgemeinen methodischen und verfahrenstechnischen Anforderungen an Produkte des Instituts.

KAPITEL 3

3 Nutzenbewertung

Die Methoden, mit denen der Nutzen im Rahmen der Nutzenbewertung bestimmt wird, sind in den Allgemeinen Methoden des Instituts [8] beschrieben. An dieser Stelle wird lediglich in verkürzter Form auf die für die gesundheitsökonomische Bewertung wichtigsten Faktoren eingegangen.

3.1 Ergebnis der Nutzenbewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird Nutzen als kausal begründeter positiver Effekt, Schaden als kausal begründeter negativer Effekt einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte bezeichnet. Die Beschreibung von Nutzen und Schaden erfolgt dabei ausgehend von der zu evaluierenden Intervention.

Nutzen bzw. Schaden wird im Vergleich mit Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung festgestellt. Im Falle eines Vergleichs der zu evaluierenden medizinischen Intervention mit einer anderen, eindeutig definierten medizinischen Intervention werden für die vergleichende Bewertung der Nutzen- bzw. Schadenaspekte folgende Begriffe verwendet:

- Nutzenaspekte:
 - Im Falle eines höheren Nutzens wird von „Zusatznutzen“ gesprochen.
 - Im Falle eines geringeren oder vergleichbaren Nutzens wird von einem „geringeren“ bzw. „vergleichbaren Nutzen“ gesprochen.
- Schadenaspekte:
 - Es werden die Begriffe „höherer Schaden“, „vergleichbarer Schaden“ und „geringerer Schaden“ verwendet; der Begriff „Zusatzschaden“ soll vermieden werden.

Wenn möglich, wird eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen.

Als Ergebnis der Nutzenbewertung kommt das Institut zu einer der folgenden fünf Aussagen für jeden vorgegebenen patientenrelevanten Endpunkt:

1. Der Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden liegt vor.
2. Hinweise liegen vor, dass ein (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden vorhanden ist.
3. Der Beleg für das Fehlen eines (Zusatz-)Nutzens bzw. Schadens liegt vor.

4. Hinweise liegen vor, dass kein (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden vorhanden ist.
5. Kein Beleg für und kein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen bzw. Schaden liegt vor.

Die Aussagen 1 und 3 erfordern, dass ausreichend ergebnssichere Evidenz für das Vorliegen oder das Fehlen eines Effekts vorhanden ist; 2 und 4 bedeuten, dass es zwar Anhaltspunkte für das Vorliegen oder Fehlen eines Effekts gibt, die Evidenz für einen Beleg aber nicht ausreicht. Bei fehlenden Anhaltspunkten aufgrund nicht ausreichender Daten oder bei nicht ausreichend belastbaren Daten kommt das IQWiG zur Aussage 5.

Kosten-Nutzen-Bewertungen werden nur für diejenigen zu evaluierenden Interventionen durchgeführt, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Schaden bei mindestens einer Zielgröße festgestellt wird.

3.2 Übertragung des Nutzens im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation

Auf Basis der Ergebnisse der Nutzenbewertung wird über die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung entschieden. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung fließen in die Kosten-Nutzen-Bewertung ein und werden ggf. ergänzt (siehe Abschnitt 3.2.3 „Input für die Nutzenachse im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung“), um die Effizienzgrenze der Behandlungsoptionen zu erstellen. Die folgende Abbildung 3 skizziert den Übergang von der Nutzenbewertung zur Kosten-Nutzen-Bewertung.

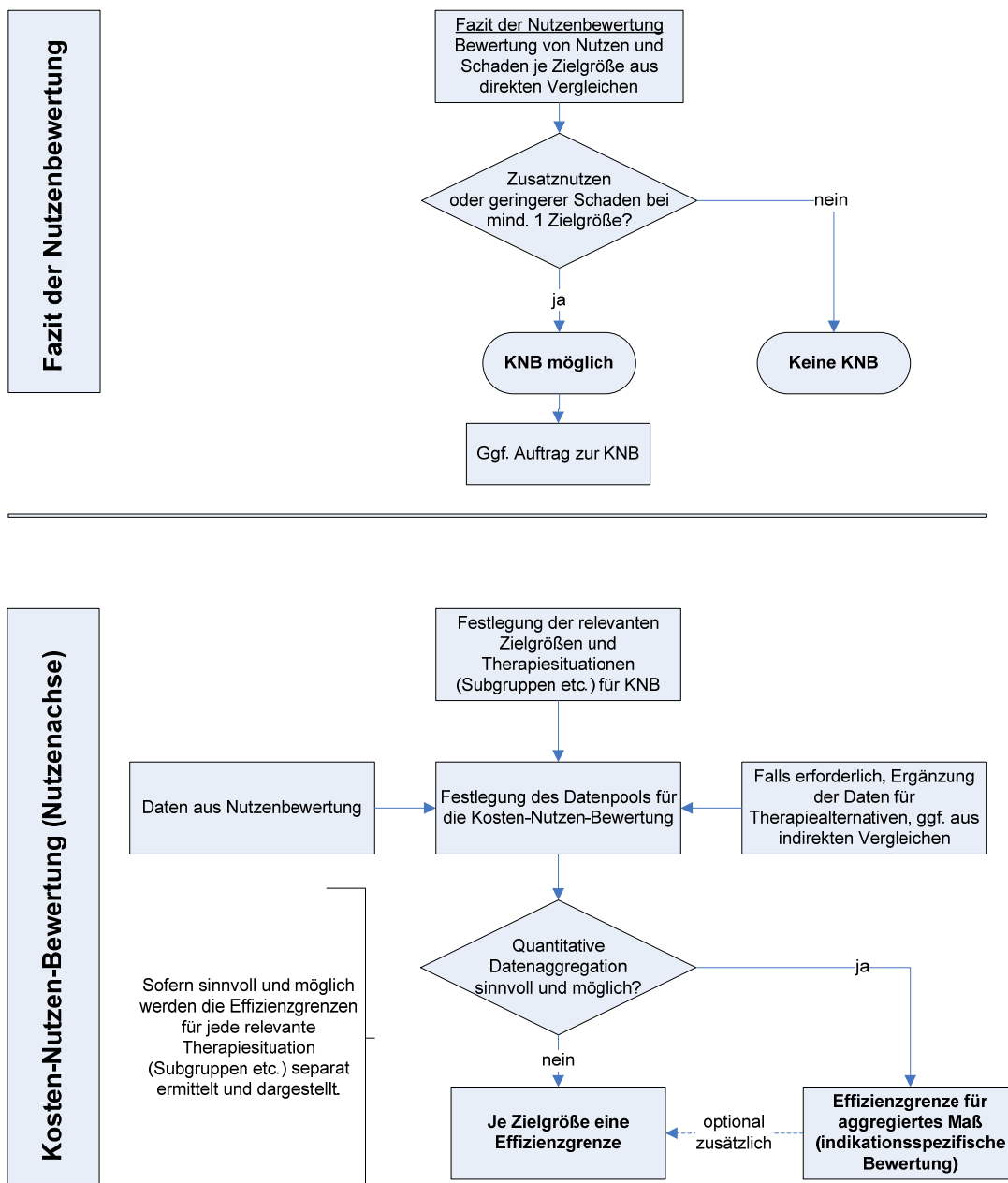


Abbildung 3: Nutzenbewertung und Kosten-Nutzen-Bewertung

3.2.1 Auswahl der Komparatoren

Neben der zu bewertenden Gesundheitstechnologie sollten für die Erstellung der Effizienzgrenze alle in einem Indikationsgebiet versorgungsrelevanten Interventionen in eine Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden. Dabei unterscheiden sich die relevanten Komparatoren zwischen der Nutzenbewertung und der Kosten-Nutzen-Bewertung in der Regel nicht. Liegen bei der Kosten-Nutzen-Bewertung im Vergleich zur vorgeschalteten Nutzenbewertung mittels adjustierter indirekter Vergleiche Nutzenergebnisse zu weiteren

Komparatoren im entsprechenden Indikationsgebiet vor, können diese Ergebnisse in Abhängigkeit davon, wie robust sie sind, in die Kosten-Nutzen-Bewertung einbezogen werden. Im vorläufigen Berichtsplan wird dies für das jeweilige Indikationsgebiet erläutert.

3.2.2 Relevante Zielgrößen und Therapiesituationen

Eine Kosten-Nutzen-Bewertung kann vorgenommen werden, wenn in der Nutzenbewertung für die zu evaluierende Intervention ein Zusatznutzen oder geringerer Schaden im Vergleich zu einer oder mehreren zweckmäßigen Behandlungsalternative/n festgestellt wird. In die Kosten-Nutzen-Bewertung gehen in der Regel ausschließlich die Zielgrößen und Therapiesituationen (z. B. Patientensubgruppen, Indikationen) ein, für die in der Nutzenbewertung der Zusatznutzen oder geringere Schaden gezeigt wurde.

3.2.3 Input zur Bestimmung der Nutzenachse im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung

Zur Nutzenbewertung von Interventionen verwendet das Institut primär direkt vergleichende Studien (Head-to-Head-Vergleiche). In der Regel wird hierbei die wesentliche Datengrundlage durch paarweise Vergleiche geliefert, für die direkte Evidenz verfügbar ist. Ein Zusatznutzen oder geringerer Schaden wird in der Regel nur auf Basis der Ergebnisse direkt vergleichender Studien konstatiert.

Bei der Kosten-Nutzen-Bewertung von Interventionen sind in der Regel gemeinsame quantitative Vergleiche multipler (d. h. mehr als zwei) Interventionen notwendig. Die Einschränkung auf direkte Head-to-Head-Vergleiche würde bedeuten, dass sich die Kosten-Nutzen-Bewertung auf einen einzigen paarweisen Vergleich beschränken würde oder sogar ganz unmöglich wäre. Um eine Kosten-Nutzen-Bewertung multipler Interventionen zu ermöglichen, kann das Institut unter Inkaufnahme einer – im Vergleich zum Ansatz der reinen Nutzenbewertung – geringeren Ergebnissicherheit auch indirekte Vergleiche zur Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen heranziehen. Allerdings müssen adäquate Methoden zur Schätzung der Ergebnisse aus indirekten Vergleichen verwendet werden. Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird vom Institut abgelehnt [9-11]. Im Allgemeinen ist ein adäquater Ansatz durch eine „Mixed Treatment Comparison“(MTC)-Meta-Analyse [12,13] gegeben, auch „Multiple-Treatment-Meta-Analyse“ [14] oder „Netzwerk-Meta-Analyse“ [15,16] genannt, wobei neben den Annahmen paarweiser Meta-Analysen (z. B. keine bedeutsame Heterogenität) zusätzlich eine ausreichende Konsistenz der in den einzelnen Studien geschätzten Effekte gegeben sein muss. Letzteres ist ein kritischer Punkt, da MTC-Meta-Analysen nur valide Ergebnisse liefern, wenn die Konsistenzannahme erfüllt ist. Obwohl Techniken zur Untersuchung von Inkonsistenzen in der Entwicklung sind [12,17], gibt es in diesem Bereich noch viele offene methodische Fragen [18,19]. Daher ist eine vollständige Beschreibung des verwendeten Modells zusammen mit verbleibenden Unklarheiten im Berichtsplan anzustreben [19].

Für die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Bewertung können bei Bedarf die Daten, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, also um Studien erweitert werden, die die Nutzenachse der Effizienzgrenze durch indirekte Vergleiche ergänzen. Indirekte Vergleiche dürfen aber keinen (Zusatz-)Nutzen generieren, der nicht in direkten Vergleichen oder placebokontrollierten Studien gezeigt werden konnte.

3.2.4 Nutzenbegriff

Der Begriff „Nutzen“ wird in der gesundheitsökonomischen Literatur weit und eng verwendet. In seiner engen Bedeutung lehnt er sich an die EbM an und spiegelt den reinen medizinischen Nutzen zur Beurteilung einer Maßnahme wider. In seiner weiten Bedeutung umfasst der Begriff „Nutzen“ nicht nur die Effekte einer Intervention, sondern auch das, was in der ökonomischen Literatur im Allgemeinen als Wert bezeichnet wird. Darunter wird die präferenzbasierte Bewertung des Nutzens verstanden. Das IQWiG kann für die Darstellung der Kosten-Nutzen-Verhältnisse den approximativ kardinal skalierten Nutzen, der ggf. direkt aus den Studienergebnissen ableitbar ist, oder einen transformierten approximativ kardinalskalierten Nutzen auf der Nutzenachse abtragen. Der Begriff „Nutzen“ wird im Folgenden jeweils kontextbezogen in seiner engen und weiten Bedeutung verwendet.

Damit der Nutzen in die gesundheitsökonomische Analyse mithilfe der Effizienzgrenze einfließen kann, muss er approximativ kardinalskaliert sein. Kardinalskaliert bedeutet, dass beispielsweise zwei als gleich groß anzusehende Zuwachsbeträge auch tatsächlich einem gleich großen Zuwachs beim Nutzen entsprechen.

Die Einschränkung der Bedingung, dass ein Nutzen „nur“ approximativ kardinalskaliert sein muss, ergibt sich aus folgenden Überlegungen: 1) Eine zum Zwecke der Nutzenerhebung verwendete Skala muss nicht über ihre gesamte Spannbreite kardinalskaliert sein. Es genügt, wenn diese über den Bereich, der für die Definition des patientenrelevanten Zusatznutzens von Bedeutung ist, das Kriterium erfüllt, kardinalskaliert zu sein. Oft zeigen beispielsweise unterschiedliche Erhebungsinstrumente sogenannte Bottom- oder Ceiling-Effekte an den Rändern ihrer Wertebereiche, sind jedoch im restlichen Wertebereich kardinalskaliert [20-22]. 2) Auch ein verhältnisskalierter Nutzen kann in einem für die Nutzenbewertung relevanten Wertebereich als approximativ kardinalskaliert angenommen werden.

Patientenrelevanter Nutzen diagnostischer und therapeutischer Interventionen wird in kontrollierten Studien ermittelt. Viele der gewöhnlich angewandten Instrumente zur Erhebung des Nutzens sind nicht kardinalskaliert und eignen sich somit nicht zur Wertbestimmung des Nutzens. In der Gesundheitsökonomie existieren verschiedene Verfahren, die für sich in Anspruch nehmen, auf einem kardinalskalierten Maß wiedergeben zu können, wie Befragte unterschiedliche Veränderungen der gesundheitlichen Lage einschätzen. Diese Verfahren beinhalten Fragetechniken wie Standard Gamble, Time-Trade-off und Person-Trade-off [23] oder die Anwendung von sogenannten multiattributiven Nutzwertinstrumenten [24] wie dem Health Utility Index [25,26] bzw. Scoringssystemen zum Gesundheitszustand wie dem EQ-5D

[27,28]. Die Verfahren können zudem Summenmaße bei multidimensionalem Nutzen (z. B. bei mehreren positiven funktionalen Effekten und gleichzeitig vorliegenden Nebenwirkungen) hervorbringen.

In der vorliegenden Methodik wird keine spezielle Vorgehensweise zur Wertbestimmung des Nutzens auf einer Kardinalskala empfohlen, da jedes Indikationsgebiet unterschiedliche Möglichkeiten zur Bewertung des Nutzens, die der Anforderung nach Kardinalskalierung genügen, bieten kann. Potenzielle Anwender der vorgeschlagenen Methoden sollten den Unterschied zwischen Effekt und Anforderung nach approximativer Kardinalskalierung dieses Effektes berücksichtigen.

Für Zeiträume, zu welchen keine studienbelegten Wirksamkeitsverläufe von gesundheitlichen Interventionen vorliegen, wird ggf. der Nutzen auf Basis von Studiendaten mittels verschiedener mathematischer Modellierungstechniken simuliert. Die zur Anwendung kommenden Modelle sollen Vorhersagen zu im Krankheitsverlauf eintretenden Ereignissen treffen, ohne jedoch dabei neuen, nicht studienbelegten patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen zu generieren, der zu einer Umkehr der Überlegenheit der betrachteten Technologien führen kann. Der Nutzen muss in der vorab durchgeführten Nutzenbewertung aus Studiendaten ermittelt worden sein.

3.2.5 Darstellung des Nutzens auf der Nutzenachse

Die gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland ist nicht Grundlage von Allokationsentscheidungen über verschiedene Indikationsgebiete hinweg. Daher gibt es keinen Grund für ein universelles Maß zur Bestimmung des Nutzens, das all seine möglichen Aspekte abdeckt. Für alle Akteure ist es wichtig, dass die Messinstrumente des Nutzens, die innerhalb eines Indikationsgebiets angewandt werden, im Vorfeld jeder Evaluation festgelegt werden.

Der Nutzen kann auf der Nutzenachse der Effizienzgrenze durch klinische Maße, Respondermaße oder aggregierte Maße dargestellt werden. Wenn mehrere Nutzenmaße nebeneinander dargestellt werden, so wird für jedes relevante Nutzenmaß eine eigene Effizienzgrenze erstellt.

Klinische Maße

Die vom IQWiG verwendeten klinischen Maße sind insbesondere Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und valide Surrogatparameter. Surrogatparameter müssen den in den Allgemeinen Methoden 3.0 [8] des IQWiG beschriebenen Kriterien genügen.

Wird eine Kosten-Nutzen-Bewertung unter Verwendung verschiedener klinischer Maße durchgeführt, so wird für jedes klinische Maß eine Effizienzgrenze erstellt.

Respondermaße

Ein anderer Ansatz zur Parametrisierung des Nutzens ist die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient auf eine Behandlung ansprechen wird (also ein vorbestimmtes Therapieziel erreichen wird). Um diesen Ansatz zu verfolgen, ist eine indikationsspezifische Definition des Responderkonzepts [29] Voraussetzung. Responderdefinitionen existieren bereits für mehrere Krankheiten und werden selbst als primäre Endpunkte in klinischen Studien eingesetzt [30,31]. Sollten (bisher) keine Responderkonzepte definiert worden sein oder nicht konsistent als Evidenzbasis in einem bestimmten Indikationsgebiet eingesetzt werden, kann ein wichtiger Schritt der Evaluation darin bestehen, selbst eine solche Definition zu entwickeln [32], sofern die Voraussetzungen dafür gegeben sind.

Aggregierte Maße

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung des Nutzens auf der Nutzenachse der Effizienzgrenze sind die Aggregation verschiedener Nutzenparameter zu einem einzigen Maß und die anschließende Erstellung einer einzelnen Effizienzgrenze.

Da die Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland nicht indikationsübergreifend, sondern innerhalb eines Indikationsgebietes eingesetzt werden soll, kann mit indikationsspezifischen aggregierten Maßen gearbeitet werden. Es ist nicht notwendig, primär indikationsübergreifende aggregierte Maße zu verwenden. Der Einsatz primär indikationsübergreifender Maße, z. B. das QALY, kann jedoch auch bei einem Vergleich innerhalb eines Indikationsgebietes sinnvoll sein, wenn kein anderes validiertes Instrument zur Aggregation der Bewertung von Nutzen und Schaden in diesem Indikationsbereich vorliegt. Die indikationsspezifische Anwendung der QALYs kann insbesondere dann sinnvoll sein, wenn es sich um neue Arzneimittel handelt, deren lebensverlängernde Wirkung mit hohen Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen erkaufte wird.

In diesem Fall würde der Teil der ethischen und methodischen Probleme der QALYs wegfallen, die um die Frage der Verteilungsgerechtigkeit kreisen. Allerdings bleibt das methodische Problem, wenn die QALYs nicht in der Zielgruppe erhoben wurden, ob sie dann aus anderen Kontexten oder aus Erhebungen in der Allgemeinbevölkerung übertragen werden dürfen.

3.2.6 Endpunktgewichtung

Die Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten ist bei multidimensionalem Nutzen, der durch Vorliegen mehrerer patientenrelevanter Endpunkte operationalisiert wird, von Bedeutung. Die Analyse der Effizienzgrenze kann, unter der Prämisse einer relativen Gewichtung der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte, vereinfacht erfolgen. Hierzu wird allein auf die Endpunkte rekuriert, die relativ zu den übrigen Endpunkten höher gewichtet wurden. Alternativ kann die Analyse für alle Endpunkte durchgeführt werden, für die ein patientenrelevanter Zusatznutzen ermittelt wurde. Die Ergebnisse sollten dem Entscheidungsträger dann zusammen mit der Endpunktgewichtung zur Verfügung gestellt werden.

Hierdurch ergibt sich auch die Option für den Entscheidungsträger, einen kalkulatorischen Mischhöchstbetrag festzulegen. Darüber hinaus stellt die Gewichtung einzelner patientenrelevanter Endpunkte auch eine Prämisse für eine weitergehende Nutzenaggregation dar, da nicht per se davon ausgegangen werden kann, dass alle Endpunkte gleich gewichtet in ein aggregiertes Maß einfließen.

Auftragsbezogene Methoden zur Priorisierung und Gewichtung von Endpunkten werden ggf. im vorläufigen Berichtsplan präzisiert. Unter anderem werden vom IQWiG in Zusammenarbeit mit internationalen Experten Analytic Hierarchy Process und Conjoint Analysis als Methoden geprüft, Endpunkte zu gewichten.

KAPITEL 4

4 Kostenbestimmung

Da die Kostenbestimmung durch viele lokale Faktoren beeinflusst wird, muss diese in einem speziellen Kontext durchgeführt werden. Anders als bei Einschätzungen von Nutzen und Schaden gibt es bei Kosteneinschätzungen keine allgemeinen „Kosten“, die in Bezug auf Zeit, Ort und andere Aspekte unverändert gelten [33]. Um sowohl für die Entscheidungsträger nützlich zu sein als auch als Grundlage für ökonomische Modelle zu dienen, müssen Kostenbestimmungen ausreichend detailliert dargestellt und dem besonderen Kontext entsprechend angepasst werden. Die in den folgenden Abschnitten dargestellte Vorgehensweise zur Kostenbestimmung entspricht den international allgemein anerkannten Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens bei der Kostenbestimmung erfolgt im Arbeitspapier zur Kostenbestimmung.

4.1 Direkte Kosten

Vorgehen:

Bei Kosten-Nutzen-Bewertungen, die im Auftrag des IQWiG durchgeführt werden, sind direkte Kosten zu berücksichtigen.

Direkte medizinische Kosten reflektieren den Geldwert der Ressourcen, die während der Bereitstellung einer bestimmten Gesundheitsleistung verbraucht und von der Versicherung abgedeckt werden oder in Form von Zuzahlungen von den Versicherten (Out-of-Pocket-Ausgaben) zu tragen sind [34-36]. Typische Beispiele hierfür sind Kosten für einen Arztbesuch, einen Krankenhausaufenthalt oder einen Labortest. Diese bilden die Eckpfeiler der gesundheitsökonomischen Analysen. Direkte nicht medizinische Kosten, wie z. B. Beförderungskosten, Haushaltshilfen etc., sind bei gegebener Relevanz einzubeziehen.

4.2 Indirekte Kosten

Vorgehen:

Indirekte Kosten werden nicht primär berücksichtigt. Übt eine neue Gesundheitstechnologie einen wesentlichen Einfluss auf Produktivitätsverluste aus, können diese gesondert erhoben werden. Dabei ist zu beachten, dass keine Doppelnennung auf der Kosten- und Nutzenseite erfolgt. Produktivitätsverluste aufgrund von Mortalität werden auf der Nutzenseite unter diesem Endpunkt subsumiert. Produktivitätsverluste aufgrund von Arbeitsunfähigkeit sind auf der Kostenseite in Form von indirekten Kosten abzubilden.

4.3 Schritte der Kostenbestimmung

Vorgehen:

Vier grundlegende Schritte sind erforderlich, um die Kosten einer Krankheit abzuschätzen:

- **die Identifizierung des Ressourcenkonsums,**
- **die Mengenerfassung des Ressourcenkonsums,**
- **die Bewertung der Ressourceneinheiten und**
- **die Berechnung der Gesamtkosten der Interventionsalternativen.**

Obwohl prinzipiell all vier Schritte im Rahmen einer einzigen Datenstudie durchgeführt werden könnten, ist dies in der Praxis kaum möglich. Stattdessen ist es normalerweise notwendig, kostenbezogene Informationen aus einer Vielzahl von Quellen zu sammeln. Die Entscheidung, welche Quellen herangezogen werden sollten, bildet stets einen Balanceakt zwischen Relevanz, Zuverlässigkeit und Verfügbarkeit.

4.3.1 Identifikation des Ressourcenkonsums

Vorgehen:

Eine Identifikation der Ressourcen, die in die Kosten einbezogen werden sollen, erfordert die Festlegung der Perspektive, die Wahl eines Zeitrahmens für die Analyse und die Bestimmung der relevanten Leistungserbringer. Bei dieser Aufgabenstellung kann eine ergänzende Expertenmeinung nützlich sein.

Im Rahmen der Identifizierung der Ressourcen müssen die Gesundheitsleistungen bestimmt werden, die zur Behandlung der Erkrankung angewendet werden. Mit anderen Worten muss die Antwort auf die Frage gefunden werden: Welche Gesundheitsdienstleistungen (Ressourcen) nehmen Patienten mit diesem klinischen Problem in Anspruch? Am Anfang der Definition des Ressourcenverbrauchs kann die Meinung klinischer Experten ergänzend eingeholt werden. Diese Experten bestimmen die Ressourcenarten, die typischerweise bei der Behandlung einer bestimmten Krankheit verbraucht werden. Diese Angaben müssen um aktuelle Daten aus allen zur Verfügung stehenden Quellen ergänzt werden: Krankenhausentlassungsdaten, Datenbanken der Kostenträger, Berichte von Regierungsbehörden und anderen Institutionen, medizinische Leitlinien und medizinische Fachliteratur mit Peer-Review-Verfahren. Nach Möglichkeit wird ein Entscheidungsbaum mit den therapeutischen Pfaden (inklusive ggf. diagnostischer Maßnahmen) entwickelt, der alle relevanten nachfolgenden Ereignisse enthält. Damit soll eine umfassende Identifikation des Ressourcenkonsums sichergestellt werden [37].

4.3.1.1 Cost-offsets

Vorgehen:

Falls Cost-offsets berücksichtigt werden, soll dies unter Zuhilfenahme von Sensitivitätsanalysen erfolgen.

Die unmittelbaren Kosten neuer Gesundheitstechnologien übersteigen oftmals die Kosten bestehender Technologien. Diese erhöhten Kosten können durch Einsparungen in anderen Bereichen des Gesundheitssystems ausgeglichen werden (Cost-offsets).

4.3.1.2 Kosten bei gewonnenen Lebensjahren

Vorgehen:

Ist die Verlängerung des Lebens für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevant, sollten die Kosten für die Behandlung der Erkrankung während der gewonnenen Lebensjahre (zukünftigen Kosten) in der Basisfallanalyse erfasst werden. Gesundheitskosten, die nicht im Zusammenhang mit der Zielkrankheit stehen, sogenannte nicht interventionsassoziierte Kosten, werden in der Basisfallanalyse nicht berücksichtigt, sind aber in separaten Sensitivitätsanalysen zu erfassen.

4.3.1.3 Implementierungskosten

Vorgehen:

Um eine neue Gesundheitstechnologie zu implementieren, kann es erforderlich sein, einmalige Bereitstellungsmaßnahmen zu finanzieren. Diese Anlaufkosten sollten ebenfalls identifiziert und quantifiziert werden.

Sie sollten separat und nach Kostenkategorien geordnet in der Ausgaben-Einfluss-Analyse (siehe Abschnitt 7.3) dargestellt werden, wobei eine vollständige Erläuterung der Methodik und der zur Kosteneinschätzung verwendeten Quellen enthalten sein muss.

4.3.2 Mengenerfassung des Ressourcenkonsums

Vorgehen:

Die Mengenerfassung des relevanten Ressourcenverbrauchs muss sich auf aktuelle Daten stützen, deren Qualität gesichert ist.

In der Phase der Mengenerfassung werden die Anwendungshäufigkeit, der Anteil der relevanten Patientenpopulation, welche die jeweilige Leistung in Anspruch genommen hat, sowie die Dauer der Inanspruchnahme bestimmt. In der Forschungspraxis gestaltet es sich oft einfacher, die Anwendungshäufigkeit zu bestimmen, als den Anteil der Personen zu ermitteln, welche die Leistungen in Anspruch nehmen. Dennoch ist es grundlegend wichtig, die Kosten so genau wie möglich auf diesen Anteil zu beziehen. Kosten für Leistungen, die sehr selten

erbracht werden und daher wahrscheinlich nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse ausüben, sollten zwar beschrieben, aber nicht zwangsläufig berechnet werden [38].

4.3.3 Bewertung der Ressourcen

Vorgehen:

Der Bewertung des Ressourcenverbrauchs kann entweder ein Micro-Costing- oder Macro-Costing-Ansatz zugrunde gelegt werden, wobei die getroffene Wahl für das gegebene Indikationsgebiet sorgfältig begründet werden muss.

Nach der Identifizierung und Festlegung des Ressourcenverbrauchs ist es erforderlich, die entsprechenden Kosteneinheiten für diese Leistung auf der geforderten Ebene zu bestimmen und jeder identifizierten Ressource entsprechende Kosten zuzuordnen (Bewertungsphase). Die Bewertung des Ressourcenverbrauchs kann auf hoch aggregierter Ebene (Top-down- bzw. Macro-Costing-Ansatz) oder disaggregiert auf Patientenebene (Bottom-up- bzw. Micro-Costing-Ansatz) erfolgen [39].

Die am häufigsten angewandte Herangehensweise ist die Bewertung des Ressourcenverbrauchs auf Basis der vorhandenen Daten jeder zugänglichen Aggregationsebene. Eine der einfachsten Berechnungsarten ist beispielsweise die Verwendung von administrierten Preisen, wie z. B. das Erfassen der Durchschnittskosten für einen Krankenhausaufenthalt, basierend auf den angegebenen Kosten nach diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnostic Related Groups, DRGs) [40].

Bei der Einnahme der gesellschaftlichen Perspektive sind gegebenenfalls Anpassungen der administrierten Preise erforderlich, um auf die gesellschaftlichen Opportunitätskosten schließen zu können. Bei der Berechnung der Produktivitätsverluste kommt primär der Humankapitalansatz zum Einsatz. Alternativ dazu kann auch der Friktionskostenansatz angewandt werden. In diesem Fall müssen die Ergebnisse mithilfe von Sensitivitätsanalysen unter Anwendung des Humankapitalansatzes überprüft werden.

4.3.4 Kostenfaktoren

Vorgehen:

Alle Anpassungen der Kostendaten müssen zusammen mit den Originaldaten berichtet werden. Dazu gehören auch Anpassungen an die Inflation vorangegangener Jahre, Modifikationen, um die relevante Perspektive darzustellen, sowie die Diskontierung.

Die medizinischen Leistungen fallen bei vielen Interventionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten an. Die Kosten der Leistungen sind deshalb um die Inflation zu bereinigen. Das Jahr, in dem die monetäre Bewertung der dargestellten Kosten erfolgte, muss spezifiziert werden. Gilt die monetäre Bewertung nicht für das aktuelle Jahr, muss dies explizit begründet werden.

Da oftmals ein zeitlicher Abstand zwischen der Erhebung der Kostendaten und deren Verwendung in einer Analyse besteht, ist es nicht ungewöhnlich, Kostenwerte inflationiert darzustellen. Inflationsannahmen sollten nicht als Ersatz für die Berücksichtigung von verfügbaren aktuellen Daten dienen. Falls sie dennoch verwendet werden, sollte die reale Preissteigerungsrate für die betreffende medizinische Dienstleistung angesetzt werden. Ist dies nicht möglich, kann auf die allgemeine Preissteigerungsrate, wie sie vom Statistischen Bundesamt jährlich für das Vorjahr zur Verfügung gestellt wird, zurückgegriffen werden.

Ausführungen zur Wahl der Perspektive und der Art der Diskontierung finden sich in Abschnitt 6.2.5 „Zeithorizont“ bzw. 6.2.6 „Diskontierung“.

4.4 Darstellung der Kostenbestimmung

Vorgehen:

Erweiterungen der Analyseperspektive müssen eindeutig begründet werden. Der Zeitrahmen sollte beschrieben und der Grund für dessen Auswahl erläutert werden. Alle Anpassungsfaktoren müssen dargestellt und begründet werden.

Alle relevanten erstattungsfähigen und nicht erstattungsfähigen Kosten sollten berechnet und in die Evaluation mit einbezogen werden. Bei allen Kostenberechnungen sollten die neuesten, von zuverlässigen Quellen zur Verfügung gestellten Daten zugrunde gelegt werden. Die Quelle muss zitiert und ausführlich beschrieben werden. Sie muss außerdem öffentlich zugänglich sein oder die Informationen müssen mit dem Bericht des IQWiG zugänglich gemacht werden.

Eine detaillierte Beschreibung des Ressourcenverbrauchs und der zur Kostenbestimmung verwendeten Methodik muss zur Verfügung gestellt werden. Ungeachtet dessen, welche Einschätzungsmethode zur Berechnung der indirekten Kosten verwendet wird, sollten diese Kosten separat mit einer vollständigen Darlegung der Kosteninhalte und der angewandten Methode dargestellt werden. Dies ist wichtig, damit diejenigen Personen, welche die Resultate überprüfen, die Relevanz für das Gesamtergebnis der Studie bestimmen können.

Der Ressourcenverbrauch und die Kosten, wie sie für Deutschland relevant sind, sollten bei allen ökonomischen Analysen zum Standard gehören. Ist eine regionale Implementierung gefordert, sollten potenzielle regionale Ergebnisabweichungen präzisiert und diskutiert werden. Werden keine Daten aus Deutschland verwendet, muss eine detaillierte Erklärung zu diesem Punkt enthalten sein, die auch die Gründe für den Mangel an deutschlandspezifischen Daten angibt.

Insgesamt sollten die Kosten einer Intervention den Nettoaufwand pro Patient einschließlich aller relevanten Posten aus Sicht des Versicherten widerspiegeln. Alle Einsparungen, die durch die Intervention entstehen, sollten berücksichtigt werden.

KAPITEL 5

5 Modellierung

Ziel einer gesundheitsökonomischen Modellierung ist die Ermittlung von Erwartungswerten für die klinischen und ökonomischen Effekte der verglichenen Interventionen. Die Modellierung im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Bewertung des IQWiG stellt auf diese Weise Informationen bereit, die zur Einschätzung der Effizienz einer Intervention für die Festlegung von Höchstbeträgen benötigt werden [41]. Eine Modellierung wird in gesundheitsökonomischen Evaluationen häufig angewandt, da allein schon die Daten über unterschiedliche Zeitperioden vorliegen. Des Weiteren ergibt sich aus den Anforderungen der Auftraggeber oft ein weiterer Zeithorizont. Für das IQWiG werden bei Bedarf Modellierungen zunächst für den Zeitraum durchgeführt, für den studienbelegte Ergebnisse zu Nutzen und Schaden vorliegen. In einem zweiten Schritt können dann Gesundheitstechnologien über längere Zeiträume modelliert werden.

Die in den Nutzenbewertungen des IQWiG ermittelten Effekte fließen auf der Nutzenseite in eine Kosten-Nutzen-Bewertung ein. Ökonomische Daten werden in klinischen Studien jedoch meist nicht erhoben. Ist dies doch der Fall, sind diese Daten häufig nicht ausreichend für eine umfassende Aufbereitung der Kosten einer Gesundheitstechnologie. Denn zum einen liefern klinische Studien selten Informationen zu den langfristigen ökonomischen Konsequenzen, die mit der Einführung einer neuen Technologie einhergehen. Auch greifen sie nicht immer adäquat und vollständig die für die Kostenseite in Deutschland relevanten Versorgungsaspekte ab [42,43]. Weiterhin kann auch ein protokollinduzierter Ressourcenverbrauch im Rahmen klinischer Studien Fehleinschätzungen auf der Kostenseite induzieren. Aus diesen Gründen ist die Modellierung der Effekte einer Gesundheitstechnologie eine wesentliche Komponente der gesundheitsökonomischen Evaluation.

Im Folgenden werden kurz die wichtigsten Schritte bei der Entwicklung eines gesundheitsökonomischen Modells beschrieben sowie die verschiedenen Modelltechniken vorgestellt. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgehens bei der Modellentwicklung, eine umfassende Beschreibung und Analyse der verschiedenen Modellierungstechniken, eine Anleitung zum Umgang mit Unsicherheit und Variabilität sowie das Vorgehen in Bezug auf die Modellvalidierung und -dokumentation erfolgen im Arbeitspapier zur Modellierung.

5.1 Modellentwicklung

5.1.1 Vorgehen bei der Modellentwicklung

Bei der Entwicklung eines gesundheitsökonomischen Modells sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

- präzise Definition der Forschungsfragestellung(en)
- Entwurf eines Einflussdiagramms
- Erstellung eines Modellkonzepts
- systematische Recherche nach verfügbaren Daten, ggf. Primärerhebung von Daten
- Definition der funktionalen Beziehungen im Modell
- Auswahl der Modellierungstechnik (Modelltyp) zur Strukturierung des Modells
- Implementierung und Programmierung des Modells
- Validierung des Modells
- Durchführung der Analyse (Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen)
- Erstellung des Berichts einschließlich einer transparenten Beschreibung des Modells und einer kritischen Diskussion der Modellannahmen und Limitationen

Das Modell muss einen für die Forschungsfrage hinreichenden Grad an Detailliertheit haben. Dies erfordert, alle Krankheits- und Behandlungsaspekte zu erfassen, Nutzen und Schaden von Interventionen einzubeziehen, Heterogenität zu berücksichtigen, die Zielgrößen im zeitlichen Verlauf darzustellen und spezifische Daten für das deutsche Gesundheitssystem heranzuziehen. Ferner sind Modelltyp und Analysetechnik zu präzisieren.

Die Modelle müssen einer strengen Validierung unterzogen werden, wobei Plausibilität (Augenscheinvalidität), technische Validität (Verifizierung) und externe Validität zu berücksichtigen sind. Darüber hinaus kann ein Vergleich mit anderen relevanten Modellen (Kreuzvalidierung) erfolgen.

5.1.2 Qualitätskriterien für die Modellentwicklung

Um die Validität und formale / inhaltliche Nachvollziehbarkeit von Modellierungsstudien, die vom IQWiG durchgeführt werden sicherzustellen, müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:

- vollständige Transparenz mit klar beschriebenen und begründeten Modellinputs und Annahmen,
- hinreichende Tiefe zur ausreichenden Abbildung der modellierten Erkrankung, der mit ihr assoziierten Kosten und der betreffenden Versorgungsmaßnahmen,
- ausreichende Flexibilität zur Berechnung multipler Szenarien bei variierenden Annahmen und Settings,
- Möglichkeit der Bestimmung von Unsicherheit in den vorhergesagten Kosten und Nutzenkomponenten,
- Verwendung von Daten, die für Deutschland relevant sind. Dabei sollten nicht nur Kosten, sondern auch praxisübliche Behandlungsmuster, Demografie und Epidemiologie berücksichtigt werden.

5.2 Modellierungstechniken

Verschiedene Modellierungstechniken sind verfügbar: Entscheidungsbaumverfahren, Markov-Modelle mit Kohorten- oder Individualsimulation, diskrete Ereignissimulation, agentenbasierte Simulation, Transmissionsmodelle und weitere [38,44-50].

Die Festlegung auf eine bestimmte Modellierungstechnik sollte nicht im Voraus geschehen. Daher hat das IQWiG keine A-priori-Präferenz für eine besondere Modellierungstechnik. Die Wahl der geeigneten Modellierungstechnik hängt vielmehr von der wissenschaftlichen Fragestellung ab, die dem IQWiG vom G-BA im Rahmen des Auftrags gestellt wird sowie von den Charakteristika der zu bewertenden Technologie, der entsprechenden Erkrankung und den Rahmenbedingungen.

5.3 Quantifizierung von Unsicherheit

Es werden grundsätzlich zwei Arten von Unsicherheit in gesundheitsökonomischen Modellen unterschieden [51]: Unsicherheit, die durch die Variabilität bestimmter Parameter (beispielsweise Patientencharakteristika, Kostenkomponenten) verursacht wird, und Unsicherheit, die durch die Variabilität von Modellannahmen entsteht.

Variabilität von Parametern wird bspw. durch die unterschiedlichen Charakteristika von Personen bzw. Patienten verursacht wie Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Symptomatik, Risikofaktorprofil etc. oder ergibt sich im Rahmen von Kostenberechnungen. Entweder sind

die Werte dieser Variablen mit Sicherheit bekannt (z. B. Alter, Geschlecht) oder aber es besteht Unsicherheit über ihren Wert (z. B. Tageskosten eines Krankenhausaufenthalts, Effektschätzer aus klinischen Studien). Im ersten Fall spricht man eher von Heterogenität als von Variabilität. Statistische Unsicherheit ergibt sich aus der Tatsache, dass viele Modellparameter aus Stichproben berechnet werden. Diese Unsicherheit kann z. B. in Form von Konfidenzintervallen oder statistischen Verteilungen quantifiziert bzw. beschrieben werden.

Unsicherheit aufgrund von Variabilität der Modellannahmen resultiert daraus, dass Modelle die Realität aufgrund ihrer Komplexität nicht vollkommen erfassen und wiedergeben können und somit simplifizierende Annahmen treffen müssen, um überhaupt kalkulierbar, nachvollziehbar und transparent zu bleiben. Für beide beschriebenen Arten von Unsicherheit gibt es methodische Ansätze, um mit ihnen im Rahmen einer Modellierung zielführend umzugehen.

5.4 Umgang mit Unsicherheit: Sensitivitätsanalysen

Der Einfluss der Unsicherheit auf die Modellierungsergebnisse ist in Form von Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Die drei gebräuchlichsten Arten von Sensitivitätsanalysen in gesundheitsökonomischen Evaluationen sind die univariate deterministische, die multivariate deterministische und die multivariate probabilistische (Monte-Carlo-) Sensitivitätsanalyse. Es wird empfohlen, wichtige univariate Sensitivitätsanalysen nicht durch multivariate probabilistische Sensitivitätsanalysen zu ersetzen, sondern Letztere gegebenenfalls ergänzend durchzuführen, damit der Einfluss einzelner wichtiger Modellparameter und -annahmen auf das Ergebnis erkennbar bleibt. Schließlich sollten strukturelle Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des Einflusses einer Veränderung der strukturellen Modellannahmen durchgeführt werden.

Die Sensitivitätsanalysen können auf verschiedene Zielgrößen angewandt werden:

- für eine bestimmte Intervention: auf die Durchschnittskosten und / oder den durchschnittlichen Nutzen
- für den Vergleich zwischen Interventionen: auf die inkrementellen Kosten und / oder den inkrementellen Nutzen
- für den Vergleich zwischen Interventionen: auf die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der Effizienzgrenze

Bei deterministischen Sensitivitätsanalysen kann z. B. die letzte Steigung der Effizienzgrenze als Funktion der variierten Parameter dargestellt werden. Bei probabilistischen Sensitivitätsanalysen können z. B. kumulative Verteilungen der Zielparameter angegeben oder die Ergebnisse grafisch durch Scatterplots dargestellt werden. Soll eine probabilistische Sensitivitätsanalyse für die gesamte Effizienzgrenze durchgeführt werden, so können

Konfidenzbänder dargestellt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass eine Assoziation zwischen Gesundheitseffekten und Kosten bestehen kann (z. B. reduzierte Kosten durch verminderte Krankenhausaufenthalte, die wiederum bedingt sind durch eine wirksamere Therapie), die im Modell und bei der Monte-Carlo-Simulation berücksichtigt werden muss. Ferner ist für die Ermittlung von Konfidenzbändern das Dominanzverhalten zu berücksichtigen. So können in verschiedenen Monte-Carlo-Durchläufen verschiedene Interventionen dominiert werden, was dazu führt, dass die verschiedenen Effizienzgrenzen aus den verschiedenen Monte-Carlo-Simulationsdurchläufen aus jeweils verschiedenen Interventionen zusammengesetzt sein können. Daraus lassen sich beispielsweise 95 %-Konfidenzintervalle für die letzte (am weitesten rechts liegende) Steigung der Effizienzgrenze ableiten.

Bei der Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen ist zu beachten, dass die Variation bestimmter Parameter die Lage der Effizienzgrenze beeinflussen kann. Für die deterministische Sensitivitätsanalyse sind Parameterausprägungen anzugeben, für die die neue Technologie Kosten sparend ist oder oberhalb bzw. unterhalb der Effizienzgrenze liegt. Für die probabilistische Sensitivitätsanalyse ist der Anteil der Simulationen in Prozent anzugeben, für die sich eine Kostenersparnis bzw. eine Lage oberhalb oder unterhalb der Effizienzgrenze ergibt.

KAPITEL 6

6 Das Effizienzgrenzenkonzept

6.1 Einführung

Die hier dargestellte methodische Grundlage für vergleichende gesundheitsökonomische Bewertungen erfüllt alle Anforderungen, die vom deutschen Kontext auferlegt werden (siehe Abschnitt 1.1 „Rahmenbedingungen“), und bleibt gleichzeitig konsistent im Hinblick auf die Theorie, die hinter den vorherrschenden Methoden in diesem Bereich steht. Dies wird durch die Modifizierung der bekannten Methode der Effizienzgrenze erreicht.

6.2 Effizienzgrenze

Vorgehen:

Als Basis der ökonomischen Bewertung von relevanten Gesundheitstechnologien innerhalb eines Indikationsgebietes wird eine Effizienzgrenze gezeichnet.

Zu den zu bewertenden Gesundheitstechnologien gehören auch Kombinationstherapien. Diese sind je nach Art der Kombinationstherapie unterschiedlich in der Kosten-Nutzen-Betrachtung zu berücksichtigen. Man unterscheidet die sogenannte fixe und die sogenannte lose Kombination, d. h. die Verordnung einer feststehenden Kombination sowie die Verordnung einer möglichen Kombination. Die Nutzenbewertung einer fixen Kombination ist zunächst einfacher und vorrangig. In den vorläufigen Berichtsplänen wird für diese Sonderfälle ein Vorgehen erläutert.

6.2.1 Grundüberlegung

Das Konzept der Effizienzgrenze erweitert die in der gesundheitsökonomischen Evaluation etablierte Vorgehensweise inkrementeller Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. Insbesondere ermöglicht die Methode die Berücksichtigung einer rationalen Mittelverwendung innerhalb eines Indikationsgebietes unter Berücksichtigung der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung und dadurch eine Vermeidung von Diskriminierungen.

Anhand der Effizienzgrenze ist es möglich, im Einklang mit grundlegenden ökonomischen Prinzipien aus den vorhandenen Interventionen innerhalb eines Indikationsgebietes Informationen zu generieren, die den Entscheidungsträgern als Handlungsempfehlung für die Festsetzung von Höchstbeträgen dienen können. Ohne einen universellen (in Deutschland zurzeit nicht existenten) Schwellenwert zu verwenden, basiert die Methode der Effizienzgrenze auf der Ermittlung der vorherrschenden Effizienzen in einem ausgewählten Indikationsgebiet auf dem deutschen Markt. Die Effizienzgrenze selber gestaltet sich aus den effizientesten Therapiealternativen innerhalb des Indikationsgebietes. Aus ihrem letzten Punkt

(Technologie mit dem höchsten Nutzen) lässt sich eine potenzielle Handlungsempfehlung für den Entscheidungsträger ableiten.

6.2.2 Definition

Die Grafik der Effizienzgrenze stellt den Nutzen der verfügbaren Interventionen innerhalb eines Indikationsgebietes endpunktbezogen den Nettokosten, dieser Interventionen gegenüber. Dabei wird gegebenenfalls der aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung ermittelte therapeutische Zusatznutzen in ein approximativ kardinalskaliertes Maß überführt². Die Interventionen auf der Effizienzgrenze zeigen die Nettokosten zu einem beliebig festgelegten Nutzen an, der mit der Effizienz der bereits vorhandenen Interventionen konsistent ist. Preise können dazu führen, dass Gesundheitstechnologien auf ein bereits vorhandenes Segment der Effizienzgrenze platziert werden und damit eine konsistente Effizienz mit bereits vorhandenen Interventionen auf der Effizienzgrenze zeigen. Führt der Preis dazu, dass eine Intervention unter der Effizienzgrenze platziert ist, zeigt dies eine niedrigere Effizienz an und der zu hohe Preis erfordert eine Anpassung, zumindest eine Begründung. Preise über der Effizienzgrenze zeigen eine verbesserte Effizienz an und definieren so die Grenze neu.

6.2.3 Verfahrensverlauf

Wie dargelegt, ist die Grundlage für Empfehlungen zur Festsetzung eines Höchstbetrags die ökonomische Evaluation einer Intervention, die im Vergleich zu den Komparatoren in der Nutzenbewertung einen Zusatznutzen aufweist. Diese Intervention kann eine Innovation oder auch eine relevante schon bestehende Intervention sein. Im Verfahren zur Bestimmung der Effizienzgrenze gegenüber der daraus abzuleitenden Empfehlung für die Festsetzung eines Höchstbetrags muss unterschieden werden zwischen der Bewertung der Technologien, die in die Bestimmung der Effizienzgrenze einfließen, und der Technologie, für die ein Höchstbetrag bestimmt werden soll. Erstere sind jene Technologien, die derzeit in Deutschland in dem zur Bewertung anstehenden Indikationsgebiet angewandt werden. Deren Kosten und Nutzen werden ermittelt und grafisch dargestellt. Würde man das Ergebnis nach der Nutzenbewertung dieser Technologien auftragen, würde das ohne die neue gesundheitsökonomisch zu bewertende Technologie wie in Abbildung 4 aussehen.

² Besitzt der aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung ermittelte patientenrelevante Zusatznutzen bereits approximativ kardinalskalierte Eigenschaften, kann dieser direkt in die Kosten-Nutzen-Bewertung überführt werden.

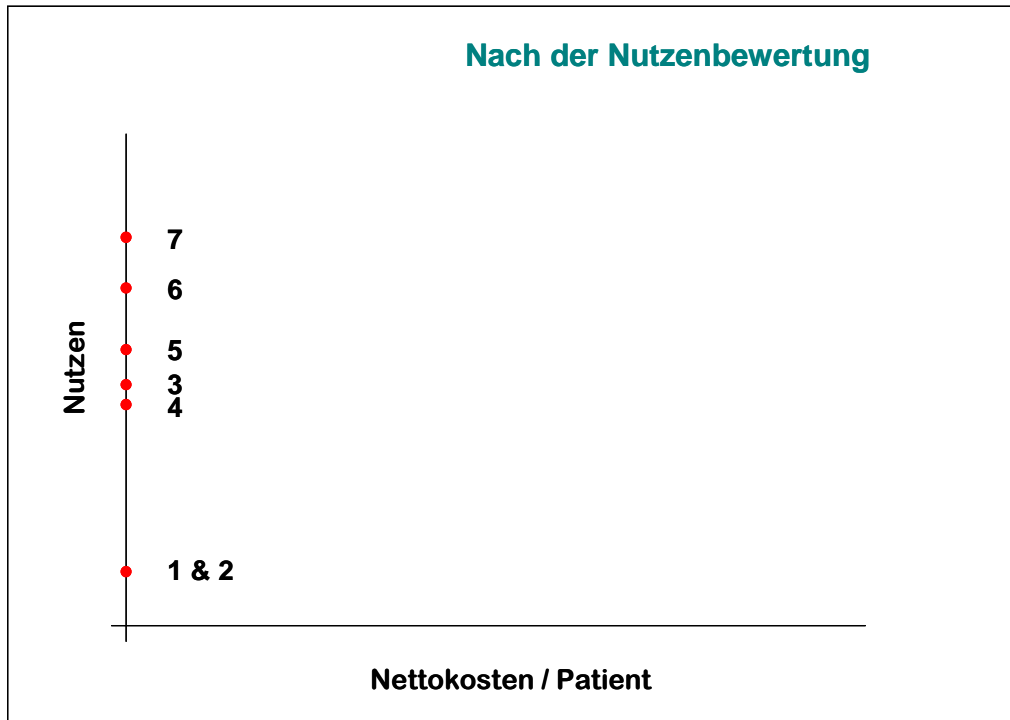


Abbildung 4: Nach der Nutzenbewertung

Erst im zweiten Schritt ergibt sich dann, wie in Abbildung 5 dargestellt, durch Gegenüberstellung von Nutzen und Kosten der jeweiligen Komparatoren deren Verteilung auf der Kosten-Nutzen-Ebene.

6.2.4 Konzept

In der Darstellung der theoretischen Effizienzgrenze werden von links nach rechts die Optionen mit jeweils höherer Effizienz aufgetragen. Die Steigung der Verbindungslinie zwischen zwei Optionen (das Liniensegment) gibt den zusätzlichen Ertrag pro zusätzlichem Aufwand an (siehe Abbildung 5).

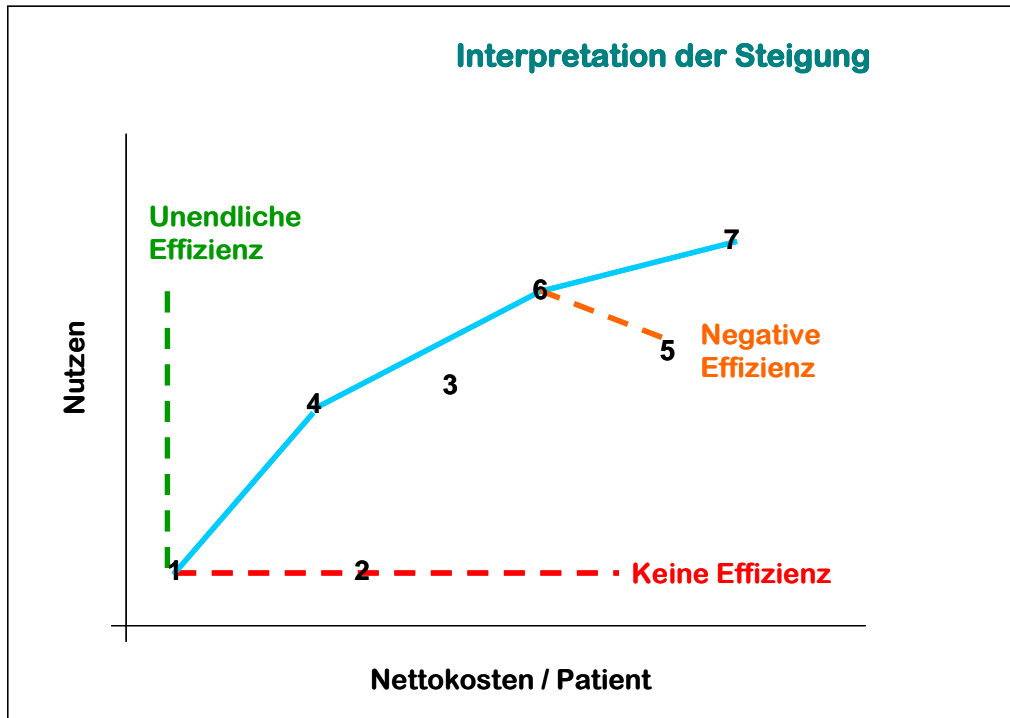


Abbildung 5: Interpretation der Steigung der theoretischen Effizienzgrenze

Eine Horizontale (Steigungswinkel = 0°) bedeutet keine Effizienz (z. B. 2 versus 1), während eine Vertikale (Steigungswinkel = 90°) für unendliche Effizienz steht. Eine in aufsteigender Reihenfolge positive Steigung (z. B. zwischen Punkt 6 und 7) stellt einen zusätzlichen Ertrag bei erhöhtem Aufwand dar, während eine negative Steigung (z. B. zwischen Punkt 6 und 5) einen geringeren Ertrag bei höherem Aufwand bedeutet.

Die Positionen von Interventionen wie beispielsweise Intervention 3 in Abbildung 5 erfordern eine weitergehende Interpretation, weil sie keine negative Effizienz in Bezug auf andere bereits existierende Interventionen (z. B. Intervention 4) widerspiegeln. In Abbildung 6 ist die Fläche unter der theoretischen Effizienzgrenze durch eine Reihe von Rechtecken (A bis D) aufgeteilt. Jedes dieser Rechtecke gibt alle potenziellen Interventionen wieder, welche eine negative Effizienz (höhere Kosten bei geringerem Nutzen) in Bezug auf mindestens eine bereits existierende Intervention auf der theoretischen Effizienzgrenze aufweisen. Optionen in diesen Teilbereichen (z. B. 2 bzw. 5 in Abbildung 6) sind eindeutig ineffizient. Es verbleiben die Dreiecke E, F und G, in welchen Optionen nicht eindeutig ineffizient sind. Üblicherweise sind Optionen, die in diesen Dreiecken eingetragen werden, kein Bestandteil der Effizienzgrenze, weil die Kombination der beiden Optionen, die die Hypotenuse des Dreiecks bilden, einen höheren Ertrag bei geringerem Aufwand bietet (sogenannte erweiterte Dominanz).

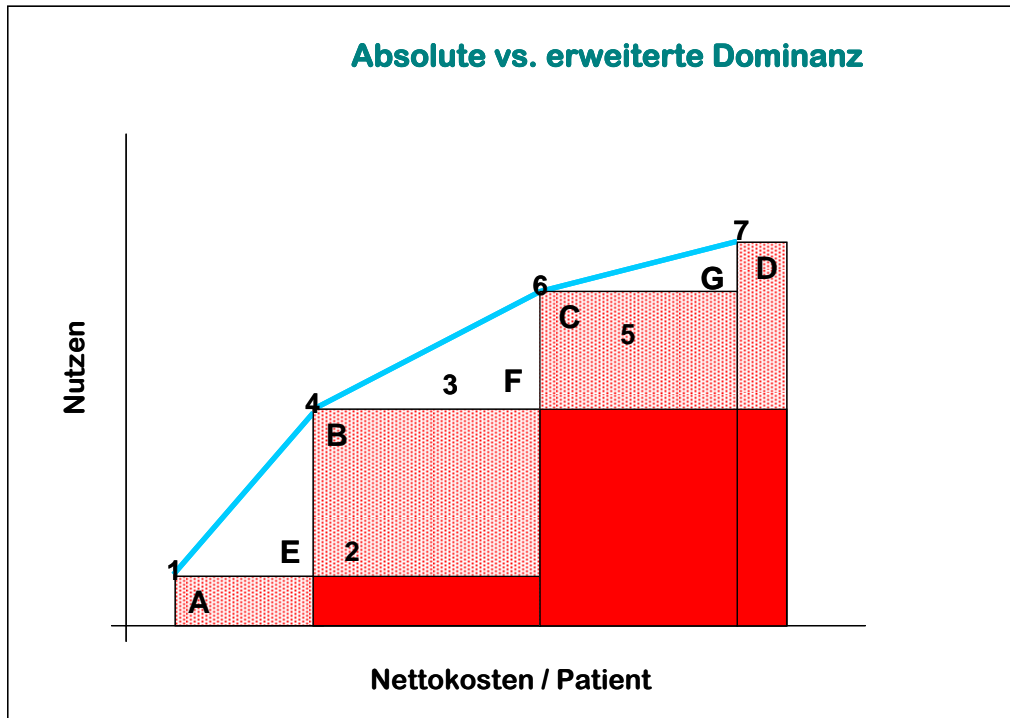


Abbildung 6: Absolute versus erweiterte Dominanz

Die theoretische Effizienzgrenze (durchgezogene Linie) verbindet diejenigen Punkte, die in Bezug zu jeder anderen Option bzw. zu deren Kombinationen effizient sind. Letztere Optionen bilden die Rechtecke A bis D, in welchen diese (z. B. 2 bzw. 5) eindeutig ineffizient sind. Option 3 befindet sich in einer der verbleibenden dreieckigen Flächen (E bis G), innerhalb welcher keine einzelne Option eindeutig effizienter ist. Theoretisch würde sich durch die Kombination von 4 und 6 eine erweiterte Dominanz ergeben, jedoch kann sich diese in der Praxis als nicht durchführbar erweisen.

Obwohl eine solche Kombination möglich sein könnte, ist dies nicht immer der Fall. Dies würde beispielsweise voraussetzen, dass bei einem fixen Preis der Option 3 die Leistungsempfänger auf Option 4 und 6 umverteilt werden müssten, um eine höhere Effizienz zu erreichen. Dies kann allerdings klinisch unerwünscht sein und schwierig zu rechtfertigen, weil es zu einer Schlechterstellung derjenigen führen würde, die Option 4 erhalten. Die Alternative, einen Wechsel der Leistungsempfänger zwischen beiden Therapien über die Zeit hinweg zu ermöglichen, ist eindeutig bei den meisten chirurgischen und vermutlich auch bei vielen medikamentösen Interventionen nicht möglich. So kann es viele Situationen geben, in welchen Optionen, die sich in den dreieckigen Flächen befinden, einen Teil der praktischen Effizienzgrenze ausmachen. Wird eine erweiterte Dominanz nicht in Betracht gezogen, resultiert eine stufenförmige absolute Effizienzgrenze, welche sich aus der Verbindung der oberen Segmente der hell schraffierten Rechtecke gegenüber den dunkel schraffierten ergibt.

6.2.5 Zeithorizont

Die Kosten-Nutzen-Bewertung sollte grundsätzlich sowohl über den durch randomisierte kontrollierte Studien belegten Zeitraum erfolgen als auch, als sekundäres Szenario, über diesen studienbelegten Zeitraum hinausgehen, soweit dies für die Entscheidungsfindung

relevant ist. Im letzten Fall sollte der Zeithorizont dem Krankheitsbild angemessen und ausreichend langfristig gewählt sein, damit alle mit der Gesundheitstechnologie oder dem Gesundheitsprogramm im Zusammenhang stehenden relevanten Aspekte erfasst werden können [52]. Außerdem sollten alle ausgewählten Technologien über denselben Zeitraum bewertet werden. Der Nutzen wird durch die meisten klinischen Studien über viel kürzere Perioden ermittelt, als er über den natürlichen zeitlichen Verlauf einer Erkrankung auftritt (auftreten kann). Für viele chronische Krankheiten ist dieser Zeithorizont identisch mit der Lebenserwartung der Betroffenen. Der Zeithorizont für die Kostenbestimmung muss nicht auf Zeiträume beschränkt werden, für die eine Evidenz aus klinischen Studien für den Nutzen der Gesundheitstechnologien vorliegt. Jedoch sollte in keinem Fall durch prognostische Anpassungen „neuer Nutzen“ künstlich generiert werden. Die Ergebnisse der Bewertung für studienbelegte Zeiträume (primäres Szenario) und die für hierüber hinausgehende Zeiträume (sekundäres Szenario) werden separat dargestellt. Die Wahl des Zeithorizonts muss sorgfältig dokumentiert und angesichts der Besonderheiten des Indikationsgebietes und der Gesundheitstechnologien detailliert begründet werden.

6.2.6 Diskontierung

Bei medizinischen Interventionen fallen Kosten und Nutzen zeitlich oft erheblich auseinander. Um Kosten und Nutzen der Intervention vergleichen zu können, müssen sich beide auf den gleichen Zeitpunkt beziehen. Hierfür wird die Diskontierung als Methode eingesetzt, die durch Abzinsung den Wert von zu verschiedenen Zeitpunkten anfallenden Kosten und anfallendem Nutzen auf den gleichen Zeitpunkt bezieht. Diskontierung ist ein wichtiger technischer Aspekt gesundheitsökonomischer Bewertungen von Gesundheitstechnologien, da die Ausgaben für Gesundheitstechnologien sich in den meisten Fällen über die Zeit verteilen und die Art der Verteilung bei unterschiedlichen Alternativen variieren kann.

Eine Diskontierung des Nutzens kann nach derselben Methode wie bei der Kostenberechnung durchgeführt werden.

Die Wahl der Diskontierungsrate hat eine signifikante Auswirkung auf die Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Bewertung. Obwohl in den Leitlinien zur Bewertung von Gesundheitstechnologien verschiedene Raten vorgegeben werden [53-56], wird in Anlehnung an die international geltenden langfristigen Kapitalmarktkosten [57] eine Diskontierungsrate in Höhe von 3 % festgesetzt. Es müssen Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um die Robustheit der Ergebnisse in Bezug auf die Variierung dieses Kostenfaktors zu untersuchen. Die Sensitivitätsanalysen sollten für Diskontierungsraten von 0 %, 5 %, 7 % und 10 % durchgeführt werden.

6.3 Konstruktion der Effizienzgrenze

Vorgehen:

Die Effizienzgrenze wird so konstruiert, dass sie die relevanten Gesundheitstechnologien in einem vorgegebenen Indikationsgebiet darstellt. Dazu gehört:

- **Vollständige, detaillierte Spezifizierung des Indikationsgebiets, welches von Interesse ist. Dies kann die genaue Erkrankung, die Behandlungsgegebenheiten (z. B. stationäre Versorgung), die Zielpopulation, die Therapiesequenz (erste, zweite Therapiewahl etc.) sowie die Angabe über eine Mono- oder Kombinationstherapie beinhalten.**
- **Positionierung der vorhandenen Therapien anhand ihres Nutzens und ihrer Kosten**
- **Eintragung der Therapieoptionen in ein Koordinatensystem mit dem Nutzen auf der y-Achse und den Kosten auf der x-Achse³**
- **Auftragen der Effizienzgrenze**

Die Evaluation neuer Gesundheitstechnologien zur Bestimmung des Höchstbetrags in Deutschland wird unter Verwendung einer entsprechenden Effizienzgrenze durchgeführt. Sie erfasst die gesundheitlichen Effekte und Kosten der neuen und bereits vorhandenen Interventionen in dem betreffenden Indikationsgebiet.

Drei Hauptschritte sind erforderlich, um die Effizienzgrenze zu konstruieren:

- Festlegen der vertikalen Achse und Quantifizierung des Nutzens für die ausgewählten Therapien sowie Sicherstellung der Verwendung eines Nutzenmaßes, welches den Nutzen approximativ kardinalskaliert im betreffenden Indikationsgebiet abbilden kann
- Festlegen der horizontalen Achse und Quantifizierung der gesamten Nettokosten pro Patient für jede der ausgewählten Therapien
- Verortung der Interventionen und Auftragen der Effizienzgrenze

³ Eine tabellarische Darstellung ist auch möglich, die Zusammenhänge werden aber dadurch nicht so anschaulich.

6.3.1 Vertikale Achse

Vorgehen:

- Auf der vertikalen Achse wird der Nutzen, wie er vom IQWiG ermittelt wurde, **widergespiegelt.**
- Der Nutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten (u. a. auch unter Anwendung von Lebensqualitätsscores oder eines integrativen Scores für Gesundheitsfolgen) oder anhand von Respondermaßen parametrisiert.
- Der Nutzen wird ggf. nach Transformierung in ein approximativ kardinalskaliertes Maß auf die vertikale Achse übertragen. Diese Übertragung kann unter Einbeziehung von Modellierungen zur Berücksichtigung längerer Zeithorizonte oder des nationalen Versorgungskontexts erfolgen.
- Bei patientenrelevantem Zusatznutzen für mehrere Endpunkte können in Abhängigkeit von der Anzahl der Endpunkte, für welche in der vorab durchgeführten Nutzenbewertung ein patientenrelevanter Zusatznutzen gezeigt wurde, mehrere Effizienzgrenzen hergeleitet und dem Entscheidungsträger präsentiert werden.⁴ Sofern eine Endpunktgewichtung vorgenommen wurde, sollte diese ebenfalls dem Entscheidungsträger vorgelegt werden.

6.3.2 Horizontale Achse

Vorgehen:

- Auf der horizontalen Achse werden die gesamten Nettokosten pro Patient eingetragen.⁵
- Die Kosten werden regelhaft aus der Perspektive der GKV-Versicherten-gemeinschaft berechnet und können auftragsabhängig zusätzliche Kosten aus ggf. erweiterten Perspektiven (z. B. Sozialversicherungsperspektive, gesellschaftliche Perspektive) beinhalten.
- Der Zeithorizont wird ausreichend groß gewählt, um den Großteil der relevanten Kosten abzudecken.⁶
- Als Kosten werden die gegenwärtig zu erwartenden Kosten verwendet.

⁴ Dies bezieht sich auch auf die gesonderte Darstellung von divergierenden Schadenaspekten in Abgrenzung zum patientenrelevanten Zusatznutzen.

⁵ Diese können auch tabellarisch angegeben werden.

⁶ Dies kann zu einigen Schwierigkeiten führen, sollte der Zeithorizont von dem abweichen, der bei der Nutzenabschätzung berücksichtigt wurde. In solch einem Fall wird auf Modellierungstechniken zurück gegriffen, um diese Diskrepanz aufzulösen. Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation aus studienbelegten Zeithorizonten werden gesondert ausgewiesen.

Operationalisierung der Kosten

Um die Kosten für jede Intervention abzuschätzen und im Koordinatensystem zur Effizienzgrenze einzutragen, müssen mehrere Voraussetzungen eingehalten werden. Die Kosten sollten demjenigen Betrag entsprechen, der in der Praxis anfallen würde. Der Eintrag auf der Effizienzgrenze sollte als Gesamtnettokosten pro Patient erfolgen, da diese einfacher abzuschätzen und besser nachvollziehbar sind.

6.3.3 Zeichnen der Effizienzgrenze

Das erste Segment der theoretischen Effizienzgrenze reicht vom Punkt „keine Intervention“ bis zur Intervention mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis, also dem höchsten pro Kosteneinheit produzierten Wert (d. h. der steilsten positiven Steigung). Dies ist in vielen Fällen die kostengünstigste Intervention. Mitunter kann es jedoch auch eine andere Intervention sein, die, obwohl kostenintensiver, einen noch höheren Wert pro Kosteneinheit bietet. Die korrekte Wahl kann grafisch bestimmt werden, indem ein Radius von der vertikalen Position (der vertikalen Achse) im Uhrzeigersinn bewegt wird, bis er auf eine eingetragene Intervention trifft. Diese stellt den ersten Punkt auf der Effizienzgrenze dar (siehe Abbildung 7).

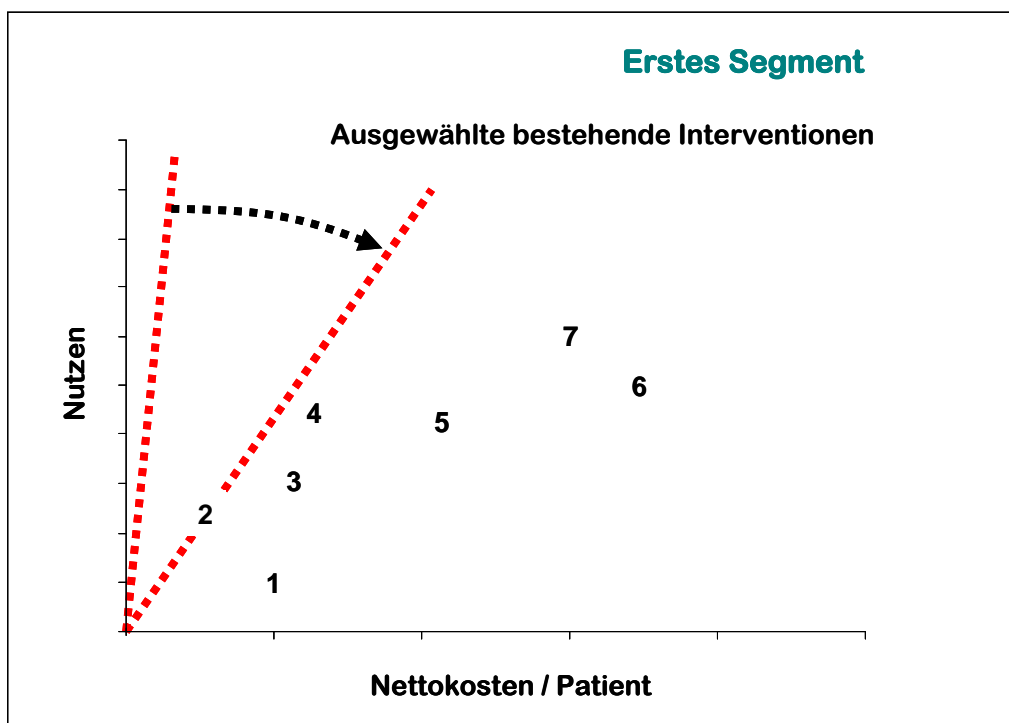


Abbildung 7: Erstes Segment

Auswahl des ersten Punktes auf der theoretischen Effizienzgrenze. Die Abbildung veranschaulicht die Bewegung eines Radius im Uhrzeigersinn von der vertikalen Achse bis zum Auftreffen auf eine eingetragene Intervention; somit ist Punkt 2 der erste Punkt auf der theoretischen Effizienzgrenze.

Der Punkt „keine Intervention“ erfordert ebenfalls eine Bewertung. Obwohl er möglicherweise als Koordinatenursprung angesehen werden könnte (null Nutzen, null Kosten), ist dies selten angemessen, da auch eine nicht stattfindende Intervention noch Kosten und Gesundheitseffekte verursachen kann, beispielsweise infolge der nicht behandelten Erkrankung, der Überwachung usw. Dies kann dadurch berücksichtigt werden, dass die Achsen so verschoben werden, dass der Punkt „keine Intervention“ den Koordinatenursprung bildet (siehe Abbildung 8). Dazu werden einfach die Beträge für die Nichtintervention von dem Nutzen und den jeweiligen Kosten der ausgewählten Gesundheitstechnologien subtrahiert.

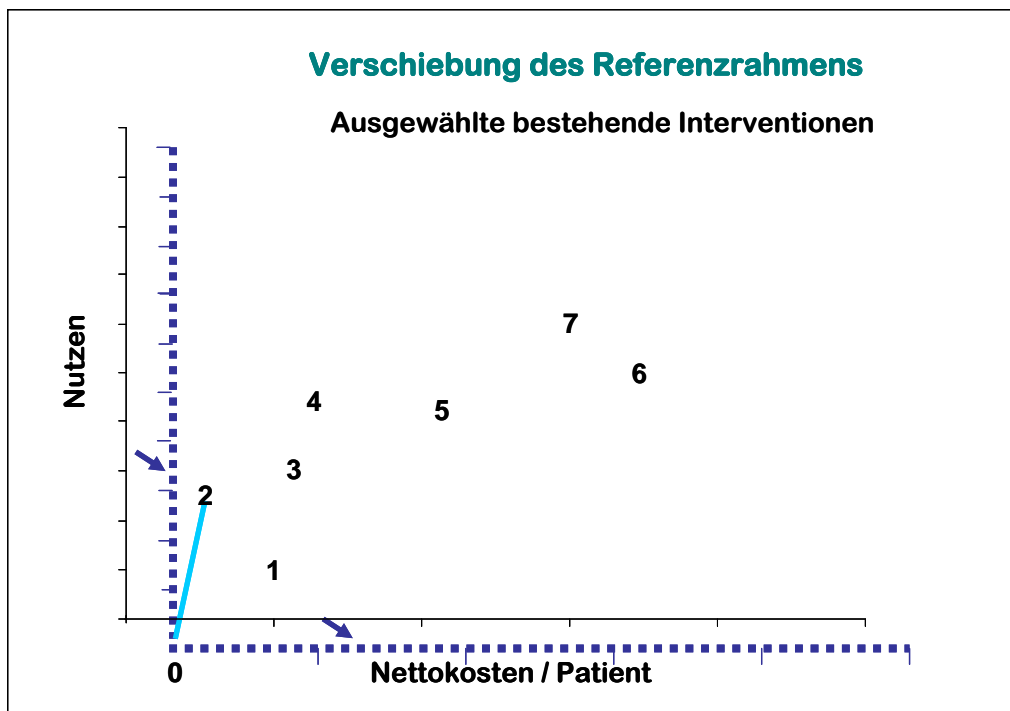


Abbildung 8: Verschiebung des Referenzrahmens

Verschiebung des Koordinatensystems, um einen Punkt „keine Intervention“ zu bestimmen, der Kosten entstehen lässt und negative gesundheitliche Effekte zeigt. Das erste Segment der theoretischen Effizienzgrenze wird dann von diesem neuen Koordinatenursprung bis zur ersten Intervention eingezeichnet, die durch die Bewegung des Radius im Uhrzeigersinn bestimmt wird.

Nachdem die erste Intervention auf der theoretischen Effizienzgrenze eingetragen wurde, werden die verbleibenden Gesundheitstechnologien in der Reihenfolge der ansteigenden Kosten bewertet, um zu bestimmen, ob sie im Vergleich zur ersten Intervention einen größeren Wert bieten. Aus den Interventionen mit größerem Nutzen wird diejenige ausgewählt, die den nächstbesten Wert pro aufgewendeter Kosteneinheit bietet (d. h. den größten verbleibenden Anstieg aufzeigt), und über ein Segment mit der ersten Intervention verbunden. Das Erstellen dieses Segments kann erneut grafisch durchgeführt werden, indem der Radius zur ersten Therapie verschoben und danach im Uhrzeigersinn bis zur nächsten Intervention bewegt wird. Dann würde jede neue Intervention in Bezug auf die Effizienzgrenze betrachtet werden.

6.4 Sonderkonstellationen

Es gibt zwei Sonderkonstellationen, in denen sich nicht unmittelbar eine Empfehlung anhand der Effizienzgrenze für eine innovative Technologie ableiten lässt. Beide Sonderkonstellationen treten nach bisheriger Erfahrung selten auf.

1) Die letzte Technologie auf der Effizienzgrenze vor der Einführung der Innovation dominiert alle anderen Technologien und verursacht dieselben Kosten wie das Referenzszenario. Die Steigung wäre damit unendlich.

2) Die letzte Technologie auf der Effizienzgrenze vor der Einführung der Innovation ist kostengünstiger und wirksamer als alle Komparatoren einschließlich des Nullpunktes.

In beiden Fällen würde sich nach der Systematik des Methodenpapiers ein neuer Nullpunkt ergeben, auf dem die jeweils letzte Technologie vor Einführung der innovativen Technologie liegen würde. Hier kann die Ausgaben-Einfluss-Analyse weitere Daten liefern. Der Entscheidungsträger kann im Übrigen – wie auch bei allen anderen Empfehlungen, die vom IQWiG ausgesprochen werden – weitere Kriterien für die Festsetzung eines Höchstbetrags für eine Technologie heranziehen. Darüber hinaus werden dem Entscheidungsträger alle Effizienzgrenzen im Indikationsgebiet vorgelegt, damit der Entscheidungsträger zur Bewertung der Innovation auch alle anderen von der letzten Technologie dominierten Komparatoren in seine Entscheidung einbeziehen kann.

KAPITEL 7

7 Ableitung von Empfehlungen

7.1 Angemessenheit der Kosten

Die zentrale Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung besteht darin, die Entscheidungsfindung bei der Bestimmung von Höchstbeträgen mithilfe von Informationen aus der gesundheitsökonomischen Evaluation zu erleichtern. Dies schließt nicht aus, dass die Entscheidungsträger bei der endgültigen Entscheidung noch andere als die in den formalen Analysen enthaltenen Faktoren berücksichtigen. Die Empfehlung des Instituts bezieht sich daher auf die Ableitung eines angemessenen Höchstbetrags aus den durchschnittlichen Nettokosten pro Patient für die zu beurteilende Maßnahme, basierend auf einer Bewertung der Kosten-Nutzen-Verhältnisse in der Effizienzgrenze.

Die Punkte auf der Effizienzgrenze zeigen die Nettokosten, zu denen ein gegebenes Nutzenniveau derzeit in Deutschland erreicht werden kann. Sie bilden ab, was in dem Indikationsgebiet bisher erreicht wird. Die Effizienzgrenze zeigt das Verhältnis von Nettokosten zu einem festgelegten Nutzen an, das mit der Effizienz bereits vorhandener Interventionen konsistent ist. Preise, die eine Intervention rechts der Effizienzgrenze platzieren, weisen auf eine niedrigere Effizienz hin und erfordern daher eine besondere Begründung (siehe Abbildung 9). Die Effizienzgrenze selbst erlaubt den Entscheidungsträgern, die etablierten Interventionen zueinander in Beziehung zu setzen und die Effizienz der einzelnen Komponenten der Gesundheitsversorgung in einem festgelegten Indikationsgebiet zu beurteilen.

Entscheidungsträger können die Effizienzgrenze in zweifacher Hinsicht als Handlungsempfehlung verwenden: Auf der einen Seite können sie daraus ableiten, dass eine neue Therapie, die oberhalb des bislang erzielten höchsten Nutzenniveaus liegt, zu einem Betrag erstattet werden sollte, der mit der bisherigen Effizienz konsistent ist, sofern nichts Gegenteiliges angeführt wird. Wurde auf der anderen Seite der Preis so gewählt, dass die Therapie effizienter im Vergleich zur bisher in diesem Indikationsgebiet erzielten Effizienz des Komparators mit dem höchsten Nutzen auf der Effizienzgrenze ist, gibt es weniger Gründe, den Preis zu verhandeln.

Die Effizienzgrenze zeigt zudem endpunktbezogen ineffiziente Interventionen auf (z. B. solche, die sowohl teurer als auch in Bezug auf einen Endpunkt von geringerem Nutzen sind als andere Optionen). Grundsätzlich kann die Frage gestellt werden, ob die Preise solcher Optionen gesenkt werden sollten, wenn weiterhin eine vollständige Erstattung durch die GKV erfolgen soll, bzw. ob diese Optionen aus der Erstattung ausgeschlossen werden sollen. Alle Punkte unterhalb der Effizienzgrenze sind endpunktbezogen ineffizient und somit auch unwirtschaftlich. Die Handlungsempfehlung für solche Punkte lautet, je nach Relevanz des

jeweiligen betrachteten Endpunkts, dass ihre Preise als zu hoch angesehen und wenn möglich auf das Niveau, das die Effizienzgrenze anzeigt, gesenkt werden sollten..

Wenn sowohl die Kosten als auch der durch die neue Intervention generierte Nutzen höher sind als diejenigen, die bereits in der Effizienzgrenze abgebildet sind, ist aus der Effizienzgrenze selbst nicht direkt ableitbar, welche Kosten dieser Intervention angemessen sind. Somit müssen weitere Kriterien herangezogen werden, um zu beurteilen, ob die Anwendung einer Nutzen stiftenden, aber kostenintensiveren neuen Therapie angemessen ist. Das Institut geht davon aus, dass eine Verschlechterung der Effizienz in der Gesundheitsversorgung durch die Aufnahme neuer medizinischer Maßnahmen unangemessen ist. Daher werden bei einem gegebenen Nutzen einer zu beurteilenden Maßnahme solche Preise als angemessen angesehen, die gemessen an der Effizienzgrenze nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in einem gegebenen Indikationsgebiet führen (siehe Abbildung 9). Die Empfehlung des Institutes wird für die zu beurteilende Intervention daher einen Betrag benennen, der nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in dem gegebenen Indikationsgebiet führt.

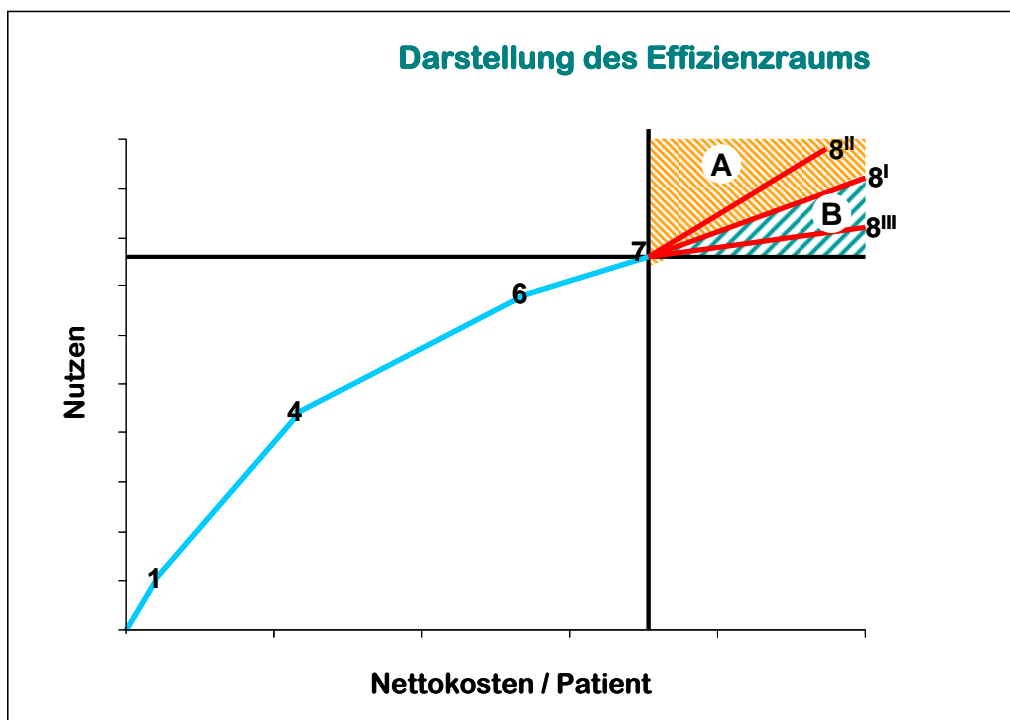


Abbildung 9: Darstellung der entscheidungsrelevanten Bereiche

Interventionen, die sich endpunktbezogen auf der schraffierten Fläche A befinden ($8''$), weisen einen höheren Nutzen zu gegebenen Kosten auf als denjenigen, der bislang in der betrachteten Indikation erzielt werden konnte und sollten somit zum angegebenen Preis erstattet werden. Interventionen auf der schraffierten Fläche B ($8'''$) weisen bei gegebenen Kosten einen niedrigeren Nutzen auf, sodass ihr Preis als nicht angemessen angesehen werden kann. Der Entscheidungsträger kann unter Berücksichtigung des Kriteriums der Angemessenheit ihrer Kosten einen Höchstbetrag festlegen. Interventionen mit gleichbleibendem Nutzen-Kosten-Verhältnis ($8'$) erfüllen ebenfalls das Kriterium der Angemessenheit der Kosten.

Ist die Bestimmung mehrerer Effizienzgrenzen für die Bewertung einer Intervention erforderlich, so wird unter Beachtung der Relevanz der patientenrelevanten Endpunkte der Preis dieser Intervention dann als angemessen betrachtet, wenn er nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz in derjenigen Effizienzgrenze mit der geringsten Effizienz führt. Dem Entscheidungsträger bleibt es vorbehalten, die Gewichte der Endpunkte, sollte eine Gewichtung dieser vorausgegangen sein, bei der Festsetzung eines Höchstbetrages zu berücksichtigen. Eine ähnliche Vorgehensweise kann auch bei Zulassung eines Arzneimittels in mehreren Indikationsgebieten erwogen werden.

7.2 Zumutbarkeit der Kostenübernahme

Das Institut geht davon aus, dass die Zumutbarkeit einer Kostenübernahme durch die Versicherungsgemeinschaft zwar einerseits von der Angemessenheit des Preises einer Maßnahme abhängig ist, andererseits aber auch von den vermuteten damit verbundenen künftigen Gesamtausgaben, der diesbezüglichen finanziellen Leistungsfähigkeit und Zahlungsbereitschaft der Versicherungsgemeinschaft. Da weder die finanzielle Leistungsfähigkeit noch die Zahlungsbereitschaft der Versicherungsgemeinschaft vom Institut bewertet wird, kann das Institut zur Zumutbarkeit der Kostenübernahme auch keine konkrete Empfehlung abgeben. Allerdings kann das Institut bei dieser Bewertung Hilfestellung leisten, indem es mögliche künftige finanzielle Auswirkungen einer Kostenübernahme beschreibt. Zu diesem Zweck führt das IQWiG eine Ausgaben-Einfluss-Analyse durch. Die unter Abschnitt 7.3 detailliert beschriebene Ausgaben-Einfluss-Analyse zur Bestimmung des möglichen Ausgabengeschehens bei angemessener Preisbildung bzw. Höchstbetragsfestsetzung beinhaltet auch eine Berechnung der potenziellen Wirtschaftlichkeitsreserven unter Einbeziehung von Szenarien sowohl eines Therapieausschlusses als auch einer preislichen Anpassung der dominierten Technologien.

7.3 Ausgaben-Einfluss-Analyse (Budget-Impact-Analyse)

Selbst nachdem eine neue Gesundheitstechnologie eine positive Bewertung in Bezug auf ihren Nutzen erhalten und eine Position auf oder oberhalb der Effizienzgrenze eingenommen hat, muss sie dennoch weiterhin für die deutschen Kostenträger bezahlbar bleiben [58]. Um diesen Aspekt bewerten zu können, ist eine ökonomische Evaluation erforderlich, die den Einfluss dieser Maßnahme zu dem zuvor bestimmten angemessenen Höchstbetrag auf das Ausgabengeschehen prüft.

7.3.1 Definition

Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse ist eine Bewertung der direkten finanziellen Konsequenzen, die mit der Erstattung einer Gesundheitstechnologie in einem speziellen Gesundheitssystem in Zusammenhang stehen [59]. Sie ist komplementär zu vergleichenden gesundheitsökonomischen Analysen, die das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Gesundheitstechnologien untersuchen. Die Ausgaben-Einfluss-Analyse bildet unter der Verwendung von Szenarien künftige

finanzielle Auswirkungen ab. Dies geschieht unter Berücksichtigung des potenziellen Anteils der Patienten, die die neue Therapie erhalten werden, sowie der Verbreitung der Therapie im Gesundheitssystem einschließlich ihrer Anwendung bei zuvor unbehandelten Patienten. Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse prognostiziert insbesondere, wie eine Veränderung im Mix der Medikamente und anderer Therapien für eine bestimmte Krankheit die Ausgaben für ein Indikationsgebiet zukünftig beeinflusst [60].

Unter bestimmten Umständen kann die Kosten-Nutzen-Bewertung ergeben, dass die Technologie effizient ist, während die Ausgaben-Einfluss-Analyse darauf hindeutet, dass ihre Finanzierung trotzdem zu hohen Belastungen führt. Die Lösung dieses Dilemmas nach der Frage der Zumutbarkeit obliegt dem Entscheidungsträger. Das IQWiG wird die möglichen finanziellen Auswirkungen beschreiben, jedoch keine konkrete Empfehlung zur Zumutbarkeit der Kostenübernahme abgeben.

7.3.2 Vorgehensweise

Zweck einer Ausgaben-Einfluss-Analyse ist es weniger, die finanziellen Konsequenzen einer Gesundheitstechnologie exakt abzuschätzen. Vielmehr geht es um die Erstellung eines zuverlässigen Berechnungsrahmens (eines Modells), der den Anwendern ermöglicht, den Zusammenhang zwischen den spezifischen Gegebenheiten ihres Settings und den möglichen Ausgabeneffekten einer neuen Gesundheitstechnologie (oder der geänderten Nutzung von bereits vorhandenen Gesundheitstechnologien) zu verstehen [60]. Ein derartiges Modell ist erforderlich, weil viele der Ausgangsgrößen je nach Konstellation variieren können und darüber hinaus mit Unsicherheit behaftet sind. Daher ist das Ergebnis der Ausgaben-Einfluss-Analyse nicht ein einzelner Wert für die Ausgabenabschätzung, sondern vielmehr ein Wertebereich, der aus dem Modell resultiert. Ein geeignetes Design der analytischen Rahmenbedingungen ist ein wesentlicher Schritt in der Ausgaben-Einfluss-Analyse.

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die wichtigsten Komponenten der analytischen Rahmenbedingungen für die Ausgaben-Einfluss-Analyse.

7.3.2.1 Perspektive

Vorgehen:

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse sollte aus der Perspektive des Ausgabenträgers durchgeführt werden.

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse sollte aus der Perspektive der GKV oder eines anderen relevanten Ausgabenträgers durchgeführt werden. Jegliche außerhalb dieser Perspektive anfallenden Ausgaben oder erzielten Einsparungen werden nicht mit einbezogen.

7.3.2.2 Szenarien

Vorgehen:

Die Ausgaben-Einfluss-Analyse sollte Versorgungsszenarien und keine einzelnen Gesundheitstechnologien vergleichen.

Eine Ausgaben-Einfluss-Analyse vergleicht Versorgungsszenarien – jedes definiert durch eine Zusammenstellung von Gesundheitstechnologien – anstatt spezifische einzelne Technologien [60]. Es müssen mindestens zwei Szenarien berücksichtigt werden: zum einen das Referenzszenario, definiert durch die aktuelle Kombination aus Gesundheitstechnologien, zum anderen die prognostizierte neue Kombination aus Gesundheitstechnologien.

7.3.2.3 Population

Vorgehen:

Es sollte eine Prognose über die wahrscheinliche Zahl der GKV-Versicherten erstellt werden, welche die neue Gesundheitstechnologie in Anspruch nehmen. Das Modell muss eine Berücksichtigung relevanter Patientensubgruppen vorsehen.

Die Anzahl der Versicherten, die für die neue Technologie infrage kommen, ist einer der Schlüsselfaktoren zur Bestimmung der zu erwartenden Ausgaben für die neue Gesundheitstechnologie. Die voraussichtliche Anzahl der Empfänger ergibt sich aus der prognostizierten Inanspruchnahme der Gesundheitstechnologie innerhalb der Zielpopulation. Jede erwartete Off-Label-Anwendung der neuen Gesundheitstechnologie sollte nicht in der primären Ausgaben-Einfluss-Analyse, sondern kann im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden [61]. Bei der Vorhersage der Zahl der Anwender muss sowohl die Substitution bestehender Gesundheitstechnologien als auch der induzierte Bedarf berücksichtigt werden.

7.3.2.4 Zeithorizont

Vorgehen:

Der Zeithorizont sollte für den Ausgabenträger relevant sein.

Die dargelegte Ausgaben-Einfluss-Analyse sollte den Zeithorizont umfassen, der für Kostenträger die höchste Relevanz in Bezug auf ihre Ausgaben hat [60]. Dieser Zeithorizont ist normalerweise kurzfristig. Da sich der Einfluss auf das Ausgabengeschehen nach der Einführung der neuen Gesundheitstechnologie im Laufe der Zeit wahrscheinlich verändert – sowohl aufgrund der allmählichen Marktanpassung als auch aufgrund längerfristiger Auswirkungen auf die betreffende Krankheit –, sollte dieser für mindestens zwei Perioden abgeschätzt und dargeboten werden [62]. Das Ergebnis muss daher eher als Ausgaben und Einsparungen pro Periode dargestellt werden anstatt in Form eines einzigen „gegenwärtigen Nettowerts“ [60]. Hierdurch wird keine Diskontierung der Finanzflüsse angewendet.

7.3.2.5 Darstellung

Die Kosten sollten entsprechend den in Kapitel 4 beschriebenen Methoden abgeschätzt werden:

- **Die Ergebnisse sollten in einem Wertebereich präsentiert werden anstelle in Form eines einzelnen Punktschätzers.**
- **Die Ergebnisse der Ausgaben-Einfluss-Analyse sollten sowohl als Gesamtbetrag als auch als anteilige Ausweisung in den Jahresausgaben dargestellt werden.**

Glossar

Diagnosis Related Groups (DRGs)

Pauschalierte Vergütungen in Form von diagnosebezogenen Fallgruppen mit einem festen Betrag für Krankenhausaufenthalte. Der Krankenhausfall oder -aufenthalt wird abhängig von der Fallschwere und den erbrachten Leistungen mithilfe einer DRG gegenüber der Krankenkasse des Patienten abgerechnet [63].

Diskontierung

Verfahren zur Ermittlung des Gegenwartswertes eines in Zukunft fälligen Wertes. Mithilfe der Diskontierung können verschiedene Maßnahmen, deren Nutzen und Kosten zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, durch Abzinsung miteinander verglichen werden [63,64].

Effekt

Ein Effekt im Rahmen klinischer Studien beschreibt einen Teilaspekt des klinischen und / oder funktionalen Zustandes eines Patienten, nachdem eine bestimmte Intervention angewandt wurde.

Endpunkte, dichotome (binäre)

Ereignisse, die für einen Patienten nur eintreten oder nicht eintreten können. Teilnehmer haben entweder einen Herzinfarkt oder sie haben keinen Herzinfarkt, sie haben bis zum Ende der Studie überlebt oder sie haben nicht überlebt. Der Begriff dient der Abgrenzung zu kontinuierlichen Endpunkten.

Endpunkte, kontinuierliche

Ergebnisse, die auf einer kontinuierlichen Werteskala gemessen werden, wie z. B. die Höhe des Blutdrucks.

EQ-5D

Krankheitsübergreifendes Instrument zur Erhebung von gesundheitsbezogener Lebensqualität unter Verwendung folgender fünf Dimensionen: Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit [65].

Evidenzbasierte Medizin

Der Begriff „evidenzbasierte Medizin“ (EbM) beschreibt Anwendungen medizinischer Leistungen, die sich nicht alleine auf Meinungen und Übereinkünfte stützen, sondern „Evidenz“ einbeziehen – Belege, die mit möglichst objektiven wissenschaftlichen Methoden erhoben wurden. EbM umfasst Werkzeuge und Strategien, die vor Fehlentscheidungen und falschen Erwartungen schützen sollen [8].

Friktionskostenansatz

Der Friktionskostenansatz berücksichtigt bei der Bestimmung der Produktivitätsverluste durch Krankheit die Zeitdauer bis zur Neubesetzung der frei gewordenen Arbeitsstelle. Dieser Zeitraum wird als Friktionsperiode bezeichnet [66].

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)

Der G-BA ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der GKV für mehr als 70 Millionen Versicherte und legt damit fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden. Darüber hinaus beschließt der G-BA Maßnahmen der Qualitätssicherung für den ambulanten und stationären Bereich des Gesundheitswesens [67].

GKV-Spitzenverband

Zentrale Interessenvertretung der GKV, der alle Krankenkassen angehören. Er vertritt die Belange der gesetzlichen Krankenversicherung auf Bundesebene und übernimmt alle gesetzlichen Aufgaben der GKV, bei denen gemeinsam und einheitlich gehandelt werden muss [68].

Head-to-Head-Vergleiche

Direkte Vergleichsstudien, bei denen zwei oder mehrere (zugelassene) Arzneimittel oder andere Gesundheitstechnologien für ein Indikationsgebiet miteinander verglichen werden.

Health Utility Index (HUI)

Krankheitsübergreifender eindimensionaler Indexwert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dessen Berechnungsalgorithmus auf Präferenzen der kanadischen Bevölkerung basiert [69].

Höchstbetrag

Betrag, bis zu dem Arzneimittel mit nachgewiesenem patientenrelevantem therapeutischem Zusatznutzen, die nicht einer Festbetragsgruppe zuzuordnen sind, von der GKV erstattet werden. Der Höchstbetrag wird durch den GKV-Spitzenverband für das jeweilige Arzneimittel festgelegt. Dies kann auch im Einvernehmen mit den pharmazeutischen Unternehmen erfolgen. Grundlage der Festsetzung eines Höchstbetrages kann eine Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG sein [1].

Humankapitalansatz

Der Humankapitalansatz bewertet den Produktionsausfall bei der Berechnung der indirekten Kosten durch den erwarteten zukünftigen Verdienst. Bei der Ausfallschätzung wird vernachlässigt, ob die Arbeit von anderen übernommen werden kann, wenn eine Person krank ist oder stirbt. [66].

Lebensqualitätsscore

Eindimensionaler Ergebniswert, der sich durch die summarische Zusammenfassung verschiedener Dimensionen bei der Erfassung von Lebensqualität sowohl durch krankheitsübergreifende als auch durch krankheitsspezifische Instrumente ergibt. Die Dimensionen müssen dabei nicht notwendigerweise gleich gewichtet sein.

Marginale Zahlungsbereitschaft

Geldbetrag, den der Kostenträger bzw. Patient bereit ist, für eine zusätzliche Nutzeneinheit, die er durch eine neue Gesundheitstechnologie innerhalb einer Indikation gewinnt, zu bezahlen.

Meta-Analyse

Statistisches Verfahren, um im Rahmen einer systematischen Übersicht die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Gesamtergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Ergebnissicherheit) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen [67].

Modell / Modellierung

Für den Begriff „Modell“ im Kontext des Gesundheitswesens finden sich verschiedene Definitionen. Modelle sind analytische Werkzeuge, die dazu verwendet werden, Systeme in der realen Welt zu verstehen, verschiedene Zielgrößen in Abhängigkeit eines gegebenen Sets von Inputparametern zu schätzen und die Auswirkungen von Veränderungen auf das System zu modellieren. Modelle sind als Abbild der Wirklichkeit zu verstehen, die aus einem reduzierten Satz von Komponenten bestehen und vereinfachende Annahmen erfordern. Die Validität eines Modells ist entscheidend davon abhängig, ob das von ihm repräsentierte System hinreichend widerspiegelt wird. Im Rahmen der Modellierung werden für Zeiträume, zu welchen keine studienbelegte Nutzen- und Kostenverläufe von gesundheitlichen Interventionen vorliegen, Daten aus Primär- oder Sekundärquellen mittels verschiedener mathematischer Techniken simuliert. Modellierung kann auch zur Übertragung von kontextfremden Studienergebnissen auf einen spezifischen nationalen Kontext angewendet werden.

Nutzen

Der Begriff „Nutzen“ wird in der gesundheitsökonomischen Literatur weit und eng verwendet. In seiner engen Bedeutung lehnt er sich an die EbM an und spiegelt den reinen medizinischen Nutzen zur Beurteilung einer Maßnahme wider (= Gesundheitseffekte / Outcomes). In seiner weiten Bedeutung umfasst der Begriff „Nutzen“ nicht nur die Gesundheitseffekte einer Intervention per se, sondern berücksichtigt auch den Wert, den der Patient diesem Effekt zuschreibt (sogenannte Nutzwerte / Utilities). Diese Nutzwerte können zur Gewichtung von Effekten genutzt werden und hierdurch die Bedeutung eines Effektes aus Sicht der Betroffenen erhöhen oder reduzieren.

Off-Label-Anwendung

Verwendung eines Arzneimittels außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete [63].

Opportunitätskosten

Wert, den die für eine Technologie beanspruchten Ressourcen in alternativer Verwendung für die Gesellschaft haben. Grundidee ist, dass jede Geldeinheit nur einmal ausgegeben werden kann und eine Entscheidung für eine medizinische Maßnahme immer mit einem Verzicht auf eine andere Leistung verbunden ist.

Outcome

Ein Outcome ist ein einer bestimmten Intervention zuschreibbarer Effekt, d. h. hier wird von einer Kausalität zwischen Intervention und Effekt (= Outcome) ausgegangen. Outcomes werden gemessen, um die Effektivität / Wirksamkeit einer Intervention einzuschätzen.

Patientenrelevanter Endpunkt

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird Nutzen als kausal begründeter positiver Effekt, Schaden als kausal begründeter negativer Effekt einer medizinischen Intervention, bezogen auf patientenrelevante Endpunkte, bezeichnet. Patientenrelevant meint in diesem Zusammenhang, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder überlebt. Es werden in erster Linie Endpunkte berücksichtigt, die zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden. Hierunter fallen z.B. die Gesamtsterblichkeit und Herzinfarkte (siehe auch „Zielgrößen“) [8].

Person-Trade-off

Technik zur Bewertung des gesellschaftlichen Werts verschiedener medizinischer Interventionen. Der Befragte entscheidet sich zwischen zwei verschiedenen großen Personengruppen; in der einen Gruppe befinden sich x Personen in Krankheitszustand A, in der anderen y Personen in Krankheitszustand B. Es kann jedoch nur einer Gruppe geholfen werden. Die Anzahl der Personen in den Gruppen wird nun so lange variiert, bis beide Alternativen gleichwertig erscheinen [70].

QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

Auf der Erwartungsnutzentheorie basierendes Nutzenkonzept, in dem erzielte oder erwartete Lebensjahre und die Veränderung der in Nutzwerten ausgedrückten (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität in einem Index zusammengefasst werden. Jeder Gesundheitszustand erhält seinen eigenen, bei Betroffenen oder anderen Referenzbevölkerungen erhobenen Nutzwert. Die QALYs einer Person werden bestimmt, indem man die erwartete Dauer jedes Gesundheitszustandes mit dem Nutzwert dieses Zustandes gewichtet. Das QALY bewegt sich in einem Skalenbereich von 1 bis 0, wobei ein QALY von 1 ein Jahr in voller Gesundheit bedeutet, während ein QALY von 0 dem Tod entspricht. Der Nutzen einer Intervention ergibt sich durch den von ihr erreichten Zugewinn an QALYs.

Sensitivitätsanalyse

Verfahren, um festzustellen, wie empfindlich (sensitiv) eine Modellrechnung oder eine Meta-Analyse auf Veränderungen der Methodik reagiert – wenn beispielsweise einzelne Studien aus einer Auswertung herausgenommen werden [67].

Standard Gamble

Verfahren zur direkten Erhebung der Präferenzen für Gesundheitszustände, damit QALYs bestimmt werden können. Hierbei sollen sich die Probanden ein hypothetisches Szenario vorstellen, in dem sie aufgrund einer Krankheit in einen bestimmten Gesundheitszustand versetzt werden. Eine mögliche Behandlung könnte sie nun mit der Wahrscheinlichkeit p vollständig heilen oder mit der Wahrscheinlichkeit $(1 - p)$ zum sofortigen Tod führen. Die Frage lautet nun, bei welcher Wahrscheinlichkeit p die Befragten beide Alternativen als gleichwertig erachten (indifferent). Daraus wird auf die Präferenz für den Gesundheitszustand geschlossen [71].

Surrogatparameter (intermediärer Endpunkt)

Endpunkte, die selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für einen Patienten sind, aber mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert sind (zum Beispiel Senkung des Blutdrucks als Surrogatparameter für Vermeidung eines Schlaganfalls). Surrogatendpunkte sind oft physiologische oder biochemische Messwerte, die sich relativ schnell und einfach bestimmen lassen. Surrogatparameter werden oft dann eingesetzt, wenn patientenrelevante Endpunkte relativ selten oder erst mit einer längeren zeitlichen Verzögerung auftreten.

Auch wenn ein Surrogatparameter mit einem Endpunkt assoziiert ist, muss keine kausale Beziehung zwischen beiden bestehen. Solange ein kausaler Zusammenhang nicht explizit belegt ist, kann aus Veränderungen eines Surrogatparameters nicht auf Veränderungen von patientenrelevanten Endpunkten geschlossen werden [67].

Therapeutischer Zusatznutzen

Das IQWiG ist laut Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG 139a (3) SGB V) mit der Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln beauftragt. Die Art der Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln wird in § 35b (1) SGB V näher bestimmt. Danach hat eine Bewertung durch den Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patienten im Verhältnis zu den Kosten zu erfolgen. Nutzen bzw. Schaden wird im Vergleich mit Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung festgestellt. Bei einem Vergleich der zu evaluierenden medizinischen Intervention mit einer anderen, eindeutig definierten medizinischen Intervention spricht das IQWiG im Falle eines höheren Nutzens von „Zusatznutzen“ [8].

Time-Trade-off

Methode zur direkten Erhebung der Präferenzen für Gesundheitszustände, damit QALYs bestimmt werden können. Hierbei werden die Befragten mit einem hypothetischen Szenario konfrontiert, in dem sie aufgrund einer Krankheit in einen bestimmten Gesundheitszustand versetzt werden. Eine Behandlung könnte die Krankheit vollständig heilen, doch die Befragten müssten eine Verkürzung ihrer Lebensdauer in Kauf nehmen. Die Frage lautet nun, bei wie vielen Jahren Lebensdauerverlust die Probanden beide Alternativen als gleichwertig erachten (indifferent). Daraus wird auf die Präferenz für den Gesundheitszustand geschlossen [71].

Zielgrößen

Krankheits- oder behandlungsbedingte Veränderungen können in Bezug auf verschiedene Zielgrößen gemessen werden. Zielgrößen sind z. B. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Zielgröße umfasst meist verschiedene Endpunkte. Beispielsweise kann die Zielgröße Mortalität den Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“ und den Endpunkt „Mortalität bedingt durch koronare Herzerkrankung“ umfassen. Morbidität kann zum einen den Endpunkt „nicht tödlicher Herzinfarkt“ und zum anderen den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ umfassen.

Literaturverzeichnis

1. Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz - GKV-WSG). 26.03.2007. Bundesgesetzblatt 2007; Teil 1(11): 378-473.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Stellungnahme zur Methodik der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln [online]. 06.08.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: http://www.bmg.bund.de/cln_117/nn_1168258/SharedDocs/Standardartikel/DE/AZ/K/Glossar-Kosten-Nutzen-Bewertung/Stellungnahme.html.
3. Drummond M, Rutten F. New guidelines for economic evaluation in Germany and the United Kingdom: are we any closer to developing international standards? [online]. 11.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. (OHE Briefing; Band 46). URL: <http://www.ohe.org/page/publications/publication.cfm?catid=35&archive=0&itemid=624>.
4. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (version 4.0). Canberra: Commonwealth of Australia; 2006. URL: [http://www.drinkingnightmare.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D8EBFB77AC0E7552CA25717D000AE40B/\\$File/pbac_guidelines.pdf](http://www.drinkingnightmare.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/D8EBFB77AC0E7552CA25717D000AE40B/$File/pbac_guidelines.pdf).
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Developing costing tools: methods guide [online]. 01.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: <http://www.nice.org.uk/media/F3E/57/DevelopingCostingToolsMethodsGuide.pdf>.
6. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
7. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Building a pragmatic road: an ISPOR development workshop on moving the QALY forward [online]. 2007 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: <http://www.ispor.org/meetings/MeetingsInvited.aspx>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
10. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-149.

11. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 481-529.
12. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc* 2006; 101(474): 447-459.
13. Lu G, Ades AE, Sutton AJ, Cooper NJ, Briggs AH, Caldwell DM. Meta-analysis of mixed treatment comparisons at multiple follow-up times. *Stat Med* 2007; 26(20): 3681-3699.
14. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.
15. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21(16): 2313-2324.
16. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.
17. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 2007; 26(6): 1237-1254.
18. Bender R, Sturtz S. Meta-Analysen mit indirekten Vergleichen: ein Überblick über Methoden und Probleme. In: Foraita R, Gerds T, Hothorn L, Kieser M, Kuß O, Munzel U et al (Ed). *Neue Methoden in der Biometrie: Beiträge des 55. Biometrischen Kolloquiums an der Leibniz Universität Hannover 2009; 17.-19.03.2009; Hannover, Deutschland*. Hannover: Internationale Biometrische Gesellschaft; 2009. S. 11.
19. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(9): 753-767.
20. Ringbaek T, Brondum E, Martinez G, Lange P. EuroQoL in assessment of the effect of pulmonary rehabilitation COPD patients. *Respir Med* 2008; 102(11): 1563-1567.
21. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, Busschbach J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ* 2004; 13(9): 873-884.
22. Feeny D. As good as it gets but good enough for which applications? *Med Decis Making* 2006; 26(4): 307-309.
23. Torrance GW, Drummond MF, Walker V. Switching therapy in health economics trials: confronting the confusion. *Med Decis Making* 2003; 23(4): 335-340.

24. Gardiner P, Edwards W, Kaplan MF, Schwartz S. Public values: multiattribute utility measurement for social decision making. In: Kaplan MF, Schwartz S (Ed). Human judgment and decision processes. New York: Academic Press; 1975. S. 1-38.
25. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 54.
26. Felder-Puig R, Frey E, Sonnlleitner G, Feeny D, Gadner H, Barr RD et al. German cross-cultural adaptation of the Health Utilities Index and its application to a sample of childhood cancer survivors. *Eur J Pediatr* 2000; 159(4): 283-288.
27. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
28. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Graf von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ* 2005; 6(2): 124-130.
29. Eriksen S, Keller LR. A multiattribute-utility-function approach to weighing the risks and benefits of pharmaceutical agents. *Med Decis Making* 1993; 13(2): 118-125.
30. Farrar JT, Dworkin RH, Mitchell MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(4): 369-377.
31. Whitehead WE. Definition of a responder in clinical trials for functional gastrointestinal disorders: report on a symposium. *Gut* 1999; 45(Suppl II): II78-II79.
32. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 79.
33. Caro JJ, O'Brien JA. The costs of venous thromboembolism in the United States. In: Dalen JE (Ed). *Venous thromboembolism*. New York: Dekker; 2003. S. 331-350. (Lung biology in health and disease; Band 180).
34. Gericke CA, Wismar M, Busse R. Cost-sharing in the German health care system [online]. 09.2003 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: <http://www.w.w.tu-berlin.de/diskussionspapiere/2004/dp04-2004.pdf>.
35. Hülsemann JL, Mittendorf T, Merkesdal S, Zeh S, Handelsmann S, Graf von der Schulenburg JM et al. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(10): 1456-1461.

36. Spottke AE, Reuter M, Machat O, Bornschein B, Von Campenhausen S, Berger K et al. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 817-836.
37. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: CCOHTA; 1997. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/peg_e.pdf.
38. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
39. Torrance GW, Siegel JE, Luce BR, Gold MR, Russell LB, Weinstein MC. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (Ed). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. S. 54-81.
40. Schreyögg J, Tiemann O, Busse R. Cost accounting to determine prices: how well do prices reflect costs in the German DRG-system? *Health Care Manag Sci* 2006; 9(3): 269-279.
41. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *Eur J Health Econ* 2003; 4(3): 143-150.
42. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ* 2006; 15(7): 677-687.
43. Lang DL, Lopert R, Hill SR. Use of pharmacoeconomics in prescribing research; part 5: modelling; beyond clinical trials. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28(5): 433-439.
44. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy* 2004; 9(2): 110-118.
45. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006; 15(12): 1295-1310.
46. Bonabeau E. Agent-based modeling: methods and techniques for simulating human systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(Suppl 3): 7280-7287.
47. Cooper K, Brailsford SC, Davies R. Choice of modeling technique for evaluating health care interventions. *J Oper Res Soc* 2007; 58(2): 168-176.
48. Koopman JS, Jacquez G, Chick SE. New data and tools for integrating discrete and continuous population modeling strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 954: 268-294.
49. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(2): 131-148.

50. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(11): 1043-1053.
51. Hunink MG, Glasziou PP, Siegel JE, Weeks JC, Pliskin JS, Elstein AS et al. *Decision making in health and medicine: integrating evidence and values*. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
52. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines: similarities, differences and some implications. *Value Health* 2001; 4(3): 225-250.
53. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB et al. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Genf: World Health Organization; 2003.
54. Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. Hannover Guidelines für die ökonomische Evaluation von Gesundheitsgütern und -dienstleistungen. In: Braun W, Schaltenbrand R (Ed). *Pharmakoökonomie: Methodik, Machbarkeit und Notwendigkeit; Berichtsband zum 1. Symposium*. Witten: Universität Witten/Herdecke Verlagsgesellschaft; 1995. S. 185-187.
55. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the methods of technology appraisal*. London: NICE; 2004. URL: http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf.
56. Collège des Économistes de la Santé. *French guidelines for the economic evaluation of health care technologies* [online]. 09.2004 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: http://www.ces-asso.org/docs/France_Guidelines_HE_Evaluation.PDF.
57. Desroche B, Francis M. *World real interest rates: a global savings and investment perspective* [online]. 03.2007 [Zugriff: 09.10.2009]. (Bank of Canada Working Paper; Band 2007-16). URL: <http://www.bank-banque-canada.ca/en/res/wp/2007/wp07-16.pdf>.
58. Nguyen-Kim L, Zeynep O, Paris V, Semet C. *The politics of drug reimbursement in England, France and Germany* [online]. 10.2005 [Zugriff: 09.10.2009]. (Issues in health economics; Band 99). URL: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES099.pdf>.
59. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 609-621.
60. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M et al. *Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices; budget impact analysis*. *Value Health* 2007; 10(5): 336-347.

61. Orlewska E, Mierzejewski P. Proposal of Polish guidelines for conducting financial analysis and their comparison to existing guidance on budget impact in other countries. *Value Health* 2004; 7(1): 1-10.
62. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005; 5(1): 65-79.
63. Carels J, Pirk O. Springer Wörterbuch Gesundheitswesen. Berlin: Springer; 2005.
64. Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 167-191.
65. Greiner W, Claes C. Der EQ-5D der EuroQol-Gruppe. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 403-414.
66. Greiner W. Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 49-63.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glossar zu den Allgemeinen Methoden 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/Glossar_Version_1_0_zu_den_Allgemeinen_Methoden_Version_3_0.pdf.
68. GKV-Spitzenverband. Aufgaben und Ziele [online]. 11.09.2009 [Zugriff: 09.10.2009]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/Aufgaben_und_Ziele.gkvnet.
69. Schöffski O, Emmert M. Der Health Utility Index (HUI). In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 415-425.
70. Schöffski O. Nutzentheoretische Lebensqualitätsmessung. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 335-385.
71. Breyer F, Zweifel P, Kifmann M. *Gesundheitsökonomik*. Berlin: Springer; 2005.