

Entwurf einer Methodik
für die Bewertung von Verhältnissen
zwischen Nutzen und Kosten im System der
deutschen gesetzlichen Krankenversicherung

Version 2.0

16.03.2009

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Dillenburger Straße 27

D-51105 Köln

Tel.: +49 (0)221 / 35685-0

Fax: +49 (0)221 / 35685-1

E-Mail: knb-methoden@iqwig.de

Im folgenden Text wird statt *Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung* die verkürzte Bezeichnung *Kosten-Nutzen-Bewertung* verwendet.

Präambel

Im Rahmen seiner Aufgabe, den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und den GKV-Spitzenverband bei der Erfüllung ihres gesetzlichen Auftrags zu unterstützen, bewertet das Institut Nutzen und Risiken von 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 einer bestimmten Indikation. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung zusätzlicher Kosten in Relation zum zusätzlichen therapeutischen Nutzen. Ziel des Instituts ist es, unabhängige wissenschaftliche Kapazitäten 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 Bundesgesundheitsministerium (BMG), dem G-BA und der Öffentlichkeit zur Verfügung. Das Institut erfüllt seine Aufgaben, indem es Berichte zu bestimmten Fragestellungen des G-BA oder des Bundesgesundheitsministeriums 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 festzulegen. Das Sozialgesetzbuch spezifiziert, dass die Nutzenbewertung entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin (EbM) erfolgen und die ökonomische Bewertung in Übereinstimmung mit den relevanten, international anerkannten Standards, insbesondere denen der Gesundheitsökonomie, durchgeführt werden muss. Da es keinen allgemein akzeptierten einheitlichen methodischen „Goldstandard“ für ökonomische Bewertungen gibt, sondern vielmehr eine Palette von unterschiedlichen Methoden, wurde darauf geachtet, dass die hier beschriebene Rahmenmethodik mit den allgemein anerkannten internationalen wissenschaftlichen Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation übereinstimmt und 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 Höchsterstattungsbetrages 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 eventuelle Zuzahlung 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 untersucht, die als überlegen im Vergleich zu vorhandenen Technologien bewertet wurden. Daraus leitet sich ab, dass der in der Kosten-Nutzen-Bewertung zu berücksichtigende therapeutische Zusatznutzen 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 deutschen Bedingungen hinsichtlich Epidemiologie, Verfügbarkeit von Versorgungsressourcen, Zugang zur Gesundheitsversorgung, klinische Praxis, Vergütung der Leistungserbringer und organisatorische 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 in jedem 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 schlägt einen Ansatz vor, durch den die Effizienz einer betrachteten Behandlungsmethode mit der Effizienz einer bestehenden Behandlungsmethode in dem gleichen Indikationsgebiet verglichen werden kann.

Die hier dargestellte methodische Grundlage für gesundheitsökonomische Bewertungen erfüllt die durch den deutschen Kontext vorgegebenen Anforderungen und bleibt gleichzeitig so konsistent wie möglich im Hinblick auf die bestehenden internationalen wissenschaftlichen Standards in diesem Bereich.

Inhaltsverzeichnis

Präambel	ii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	8
1 Einführung	13
1.1 Rahmenbedingungen	13
1.1.1 Gesetzlicher Rahmen.....	13
1.1.2 Technologiediffusion	14
1.1.3 Indikationsspezifische Bewertung.....	14
1.1.4 Perspektive	15
1.1.5 Restriktionen beim Einsatz von nutzwertbasierten Aggregationsmaßen	16
1.2 Entstehungsprozess	17
1.3 Aufbau des Berichts	19
2 Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung	20
3 Nutzenbewertung	26
3.1 Ergebnis der Nutzenbewertung	26
3.2 Übertragung des Nutzens im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation ..	27
3.2.1 Relevante Zielgrößen und Therapiesituationen.....	29
3.2.2 Datenpool für die Nutzenachse im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung	29
3.2.3 Nutzenbegriff	30
3.2.4 Darstellung des Nutzens auf der Nutzenachse	31
4 Kostenbestimmung	33
4.1 Direkte Kosten.....	33
4.2 Indirekte Kosten	33
4.3 Schritte der Kostenbestimmung	34
4.3.1 Identifikation der Ressourcen.....	34
4.3.1.1 Cost-offsets.....	35
4.3.1.2 Kosten bei zusätzlichen Lebensjahren	35
4.3.1.3 Zeitkosten	36
4.3.1.4 Implementierungskosten	36
4.3.2 Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs	36

4.3.3	Bewertung der Ressourcen.....	37
4.3.4	Kostenfaktoren.....	37
4.4	Darstellung der Kostenbestimmung.....	38
4.5	Kostenmodellierung.....	39
4.5.1	Qualitätsmerkmale.....	41
4.5.2	Modellierungstechniken.....	41
4.5.3	Umgang mit Variabilität und Unsicherheit.....	42
5	Zusammenführung von Nutzen und Kosten in der Effizienzgrenze.....	44
5.1	Einführung.....	44
5.2	Effizienzgrenze.....	44
5.2.1	Grundüberlegung.....	44
5.2.2	Definition.....	45
5.2.3	Konzept.....	45
5.2.4	Zeithorizont.....	48
5.2.5	Diskontierung.....	49
5.3	Konstruktion der Effizienzgrenze.....	49
5.3.1	Vertikale Achse.....	50
5.3.2	Horizontale Achse.....	51
5.3.3	Zeichnen der Effizienzgrenze.....	52
6	Ableitung von Empfehlungen.....	55
6.1	Angemessenheit der Kosten.....	55
6.2	Zumutbarkeit der Kostenübernahme.....	56
6.3	Budget-Impact-Analyse.....	57
6.3.1	Definition.....	57
6.3.2	Vorgehensweise.....	58
6.3.2.1	Perspektive.....	58
6.3.2.2	Szenarien.....	59
6.3.2.3	Population.....	59
6.3.2.4	Zeithorizont.....	60
6.3.2.5	Zusätzliche Aspekte.....	60
	Glossar.....	61
	Literaturverzeichnis.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vollständige theoretische Effizienzgrenze.....	9
Abbildung 2: Verfahrensablauf.....	21
Abbildung 3: Nutzenbewertung und Kosten-Nutzen-Bewertung	28
Abbildung 4: Interpretation der Steigung der theoretischen Effizienzgrenze.....	46
Abbildung 5: Absolute versus erweiterte Dominanz	47
Abbildung 6: Erstes Segment.....	52
Abbildung 7: Verschiebung des Referenzrahmens	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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 ein Methodenvorschlag beschrieben, der dem IQWiG für die Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen von Gesundheitsleistungen dienen soll. Die Evaluationen des IQWiG werden sich mit der Angemessenheit der Preise von eingeführten Gesundheitstechnologien beschäftigen und Informationen für den 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*).

Es ist wichtig, dass keine Methode entwickelt werden sollte, um Erstattungsprioritäten innerhalb des Gesundheitssystems zu setzen. Dies würde bedeuten, das Kosten-Leistungs-Verhältnis einer neuen Behandlungsmethode mit dem allgemein geltenden Kosten-Leistungs-Verhältnis im Gesundheitswesen (d. h. in anderen Therapiebereichen) zu vergleichen. Die Herausforderung lag darin zu untersuchen, ob Informationen aus den vorhandenen Interventionen in einem Indikationsgebiet abgeleitet werden können, die als Handlungsempfehlung für die Entscheidungsträger in Bezug auf die Festsetzung von Höchstbeträgen dienen können.

Die Methode

Die Hauptkomponenten der vorgeschlagenen Methode lauten:

1. Nach der vorgeschalteten 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 bestehende Intervention werden durch die Anwendung von wissenschaftlich fundierten Methoden, einschließlich Modellierung, die gesamten krankheitsbezogenen

Nettokosten 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 man sich der „Effizienzgrenze“. Jede Intervention wird auf dem Koordinatensystem aufgetragen, die Nettokosten pro Patient, die durch die Anwendung der Intervention verursacht werden, auf der horizontalen Achse (x-Achse) und der Nutzen (oder ggf. Schaden), der auf die Anwendung der Intervention zurückgeführt wird, auf der vertikalen Achse (y-Achse):

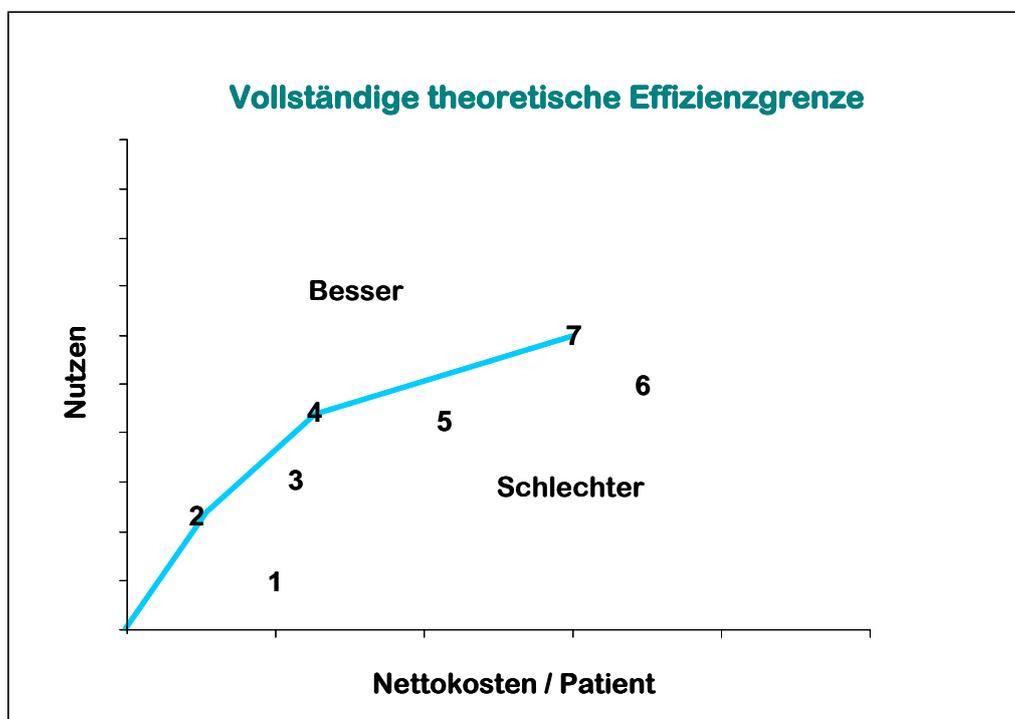


Abbildung 1: Vollständige theoretische Effizienzgrenze

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 über das 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 „Marktwert“ des Kosten-Leistungs-Verhältnisses, als auch von der Variationsbreite der Therapiealternativen. Das Institut geht davon aus, dass ein Preis für eine zu beurteilende medizinische Intervention dann angemessen ist, wenn dadurch die in einem Indikationsgebiet bestehende Effizienz zumindest nicht verschlechtert wird.

- 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. über und links der gegebenen Effizienzspanne), dann weist das darauf hin, dass der derzeitige Preis angemessen ist (effizienter als die momentane Praxis).
 - iii. Wenn die Effizienz schlechter ist (d. h. unter und rechts der gegebenen Effizienzspanne), dann weist das darauf hin, dass der derzeitige Preis nicht angemessen ist und nach unten korrigiert werden sollte.
 - iv. Wenn die Effizienz in der gleichen Kosten-Nutzen-Spanne liegt wie die der effizienten, bereits existierenden Interventionen, dann kann der derzeitige Preis angemessen sein; dies erfordert jedoch eine weitere Beurteilung. 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 die derzeit gegebene Effizienzspanne, 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, deren 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.
 - 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 Produktes sein Höchstpreis 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 und ergibt sich daraus die Notwendigkeit mehrere Effizienzgrenzen zu bestimmen, so gilt auch in diesem Fall, dass ein angemessener Preis dann vorliegt, wenn er zumindest in einem Nutzenaspekt nicht zu einer Verschlechterung der Effizienz führt. Ähnliches ist zu erwägen, sollte ein zu bewertendes Arzneimittel für mehrere Indikationen zugelassen sein.

7. Der durch die derzeitigen Preise und den Nutzen wiedergegebene „Marktwert“ spiegelt nicht notwendigerweise die Zahlungsbereitschaft der Versicherten für diesen Nutzen wider. Dies ist begründet durch die 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 eine zusätzliche Handlungsempfehlung für den Entscheidungsträger.

8. Das Diagramm der Effizienzgrenze kann zusätzlich für andere Zwecke genutzt werden.
 - a. Ist der Preis für die letzte (teuerste und den größten Nutzen stiftende) Intervention auf der Effizienzgrenze auf Basis einer ökonomischen Evaluation im Vergleich mit den anderen Interventionen in diesem Indikationsgebiet (oder zumindest mit der zweitbesten Therapie auf der Effizienzgrenze) festgesetzt worden, dann bildet das Verhältnis von Nutzen und Kosten dieser Intervention im Vergleich zum Verhältnis von Nutzen und Kosten ihres Komparators auf der Effizienzgrenze die marginale Zahlungsbereitschaft für den steigenden Nutzen in diesem Indikationsgebiet. Eine neue Intervention, die ein vergleichbares oder besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis erreicht (relativ zu der Therapie mit dem bislang größten Nutzen), kann ohne Überprüfung als konsistent mit der früheren Zahlungsbereitschaft angesehen werden. Die Entscheidungsträger müssen jedoch überlegen, ob die zu einem früheren Zeitpunkt erhobene Zahlungsbereitschaft trotz der Entwicklung neuer Technologien Bestand hat.
 - b. Das Diagramm zeigt außerdem ineffiziente Interventionen auf (d. h. solche, die sowohl teurer als auch von geringerem Nutzen sind als andere existierende Alternativen).
9. Für die Handlungsempfehlung an die Entscheidungsträger wird abschließend eine Budget-Impact-Analyse durchgeführt, um das mögliche Ausgabengeschehen zu beschreiben und somit Informationen hinsichtlich der 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 Effizienzen 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 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 das Verhältnis von Nutzen und Kosten dieser Gesundheitstechnologien zu bewerten (§ 139b (1) & (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

erfolgt (§ 35b (1) & § 139a (4) SGB V). Die ökonomische Bewertung muss in Übereinstimmung mit den relevanten, international anerkannten Standards durchgeführt werden, insbesondere im Bereich der Gesundheitsökonomie (§ 35b (1) & § 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 zu entwickelt, um die darauf basierenden Bewertungen der Kosten-Nutzen-Verhältnisse dem Gemeinsamen Bundesausschuss als Empfehlungen zur Beschlussfassung zuzuleiten.

1.1.3 Indikationsspezifische Bewertung

Da das deutsche Gesundheitswesen keiner festen staatlichen Budgetierung unterliegt, unterscheidet sich die Ausgangslage für derartige gesundheitsökonomische Bewertungen in Deutschland von der anderer Gesundheitssysteme: Sie beinhaltet weder eine Festlegung von Prioritäten für die Mittelverwendung über das gesamte Gesundheitssystem hinweg noch werden damit verbundene Austauschbeziehungen (Trade-offs) berücksichtigt. Hergeleitet aus § 35b (1) und § 31 (2a) SGB V wird von der Gesetzgebung ein enger gefasstes Ziel verfolgt, nämlich einen Höchstbetrag festzulegen, zu dem eine überlegene Gesundheitstechnologie *in einem gegebenen Indikationsgebiet* auch weiterhin erstattet werden sollte. Dies wird in einer Stellungnahme des 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, die Bewertung der Verhältnisse zwischen Kosten und Nutzen vorgenommen. Weist eine Intervention in mehreren Indikationsgebieten Zusatznutzen auf, so erfordert dies ggf. die Bestimmung mehrerer Effizienzgrenzen.

1.1.4 Perspektive

Die Perspektive einer Kosten-Nutzen-Bewertung ist unter anderem für die Abschätzung der Kosten wichtig. Dies gilt insbesondere, wenn die Kostenabschätzung in aggregierter Form dargestellt wird, weil hierdurch die Kosten, die in die Bewertung eingehen, bestimmt werden. In Abhängigkeit von der Perspektive werden einige Posten nicht als Ausgaben erachtet und fließen somit nicht in die Kostenbestimmung ein.

Aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland (§ 35b (1) SGB V) wird regelhaft die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV eingenommen werden. 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].

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 beschrieben und zur Stellungnahme gegeben. Die Ergebnisse der Bewertung aus einer erweiterten Perspektive werden dem Entscheidungsträger gesondert ausgewiesen zur Verfügung gestellt. Die getrennte Berücksichtigung erweiterter Perspektiven muss für die vom IQWiG unterstützte Entscheidungsfindung von Bedeutung sein und nicht für andere Geltungsbereiche.

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 [4]. Deswegen wurde nach einem gemeinsamen aggregierten Nutzenparameter für die Bestimmung des Nutzens wie z. B. „qualitätsadjustierte Lebensjahre“ (QALY) gesucht, obwohl selbst in anderen Institutionen Evaluationen de facto innerhalb einer Indikation vorgenommen werden. Jedoch zeigt sich eine Abnahme der Akzeptanz der auf QALYs basierenden Kosten-Nutzwert-Analyse in vielen Ländern durch Entscheidungsträger und Kliniker aufgrund von Bedenken bezüglich Solidarität, Gleichheit und Gerechtigkeit. Nach derzeitigem Trend wird vielmehr danach gefragt, wie diese Verteilungsaspekte ein größeres Gewicht in ökonomischen Analysen erhalten können [5]. Eine indikationsspezifische Verwendung von QALYs wird grundsätzlich nicht ausgeschlossen, jedoch müssen vor ihrer Verwendung die ethischen und methodischen Bedenken berücksichtigt werden. 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 Version 1.0 dieses Methodenvorschlags zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Kosten und Nutzen (zur Stellungnahme veröffentlicht am 24.01.2008) war das Ergebnis 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

Die Version 1.1 (veröffentlicht am 14.10.2008) war eine redaktionell überarbeitete Fassung der ersten Version, in der Missverständnisse aufgeklärt wurden und auf Nachfragen reagiert wurde, die sich aus dem Stellungnahmeprozess ergeben hatten. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte die Veröffentlichung der Würdigung der Stellungnahmen sowie dreier technischer Anhänge zur Kostenbestimmung, Modellierung und Unsicherheit, die spezifische methodische Details vertiefen.

Die vorliegende Version 2.0 der Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung entstand unter Berücksichtigung der Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats des IQWiG.

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats des IQWiG

Prof. Dr. Guido Adler	Universitätsklinikum Ulm
PD Dr. Afschin Gandjour	RICE University, Houston, USA
Prof. Dr. mult. Dominik Gross	Universitätsklinikum Aachen
Prof. Dr. Hans-Werner Hense	Universität Münster
PD 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

Der Wissenschaftliche Beirat des IQWiG hatte hierzu eigens eine Arbeitsgruppe implementiert, die sich aus Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats, des internationalen Expertenpanels sowie aus Vertretern der deutschen Gesundheitsökonomie zusammengesetzt hat. 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 beraten und ausgesprochen. Auf Basis dieser Empfehlung hat das IQWiG die vorliegende Version 2.0 erstellt. Ergänzend zur Version 2.0 ist die Veröffentlichung von Arbeitspapieren geplant, welche die technischen Anhänge ablösen werden.

Mitglieder der AG KNB des Wissenschaftlichen Beirats des IQWiG

Prof. Dr. Jaime Caro	McGill University, Kanada
PD Dr. Afschin Gandjour	RICE University, Houston, 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

1.3 Aufbau des Berichts

Die vorgeschlagene Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der GKV wird in diesem Dokument beschrieben.

Dieses Hauptdokument ist nach der Einführung in fünf Kapitel gegliedert:

- Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung
- Nutzenbewertung
- Kostenbestimmung
- Zusammenführung von Nutzen und Kosten in der Effizienzgrenze
- Ableitung von Handlungsempfehlungen

KAPITEL 2

2 Erstellung eines Berichts zur Kosten-Nutzen-Bewertung

Die Kosten-Nutzen-Bewertung stellt eine von mehreren wissenschaftlichen Bewertungen dar, 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 [6] 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 1 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.

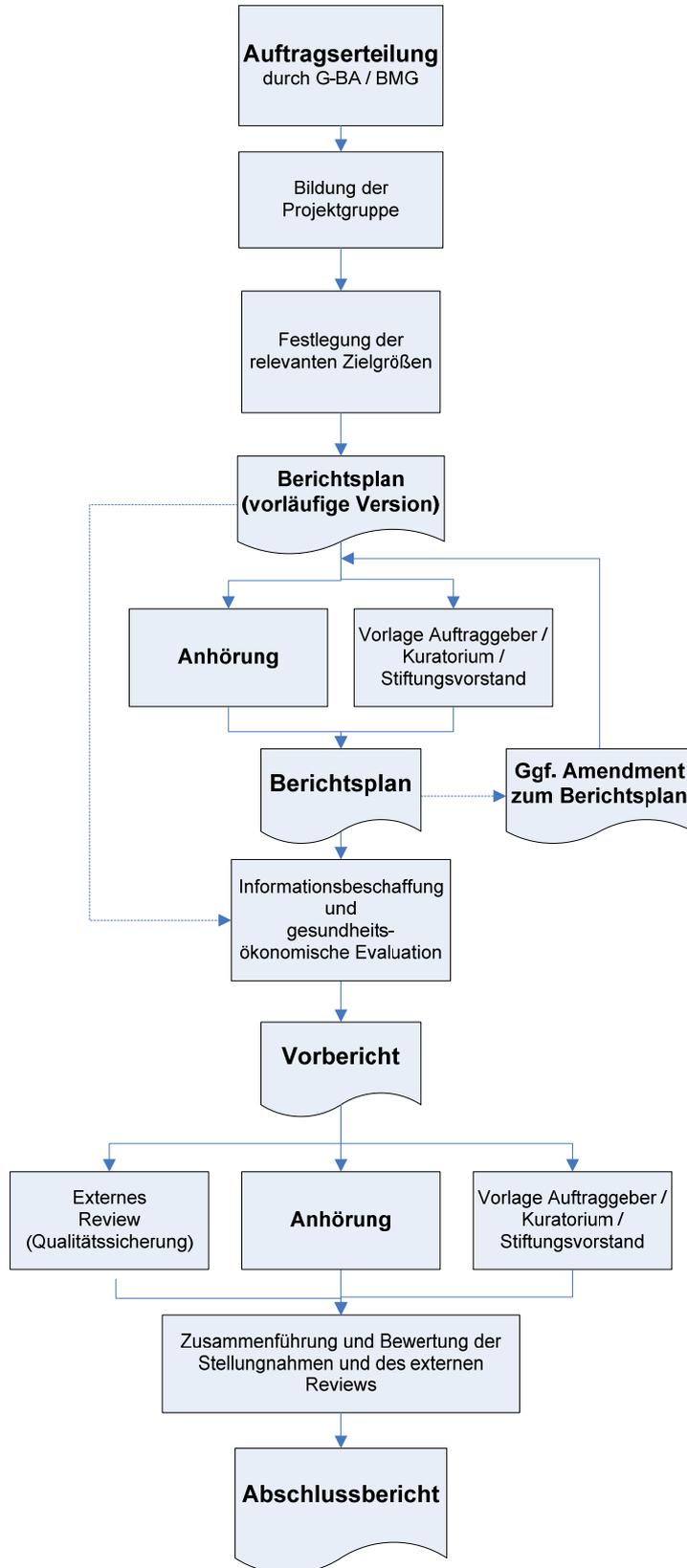


Abbildung 2: Verfahrensablauf

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.

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 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 Berichtsplan ermöglicht. Die Gelegenheit zur Stellungnahme bezieht sich dabei insbesondere auf das projektspezifische methodische Vorgehen. Ebenso besteht zu diesem Zeitpunkt die Möglichkeit, qualitativ angemessene Unterlagen jeglicher Art, insbesondere unpublizierte Daten, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts geeignet sind, vorzulegen. Dabei ist eine adäquate Begründung für die Angemessenheit der Unterlagen erforderlich. Der Auftrag selber ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens. Optional kann eine mündliche

wissenschaftliche Erörterung mit Stellungnehmenden durchgeführt werden. 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 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, qualitativ angemessene Unterlagen jeglicher Art, die aus Sicht des jeweiligen Stellungnehmenden zur Beantwortung der Fragestellung des Berichts geeignet sind, 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 oder nicht. 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 [6] beschrieben. An dieser Stelle wird lediglich in verkürzter Form auf die für die gesundheitsökonomische Bewertung wichtigsten Faktoren eingegangen.

In der gesundheitsökonomischen Evaluation wird der Nutzen einer Intervention ihren Kosten gegenübergestellt. Die folgenden Abschnitte beschreiben die Übertragung des Nutzens auf die vertikale Achse der Effizienzgrenze im Rahmen dieser Analyse.

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“, „vergleichbarer“ 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 ergebnissichere 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 3.2.2), um die Effizienzgrenze der Behandlungsoptionen zu erstellen. Die folgende Abbildung skizziert den Übergang von der Nutzenbewertung zur Kosten-Nutzen-Bewertung.

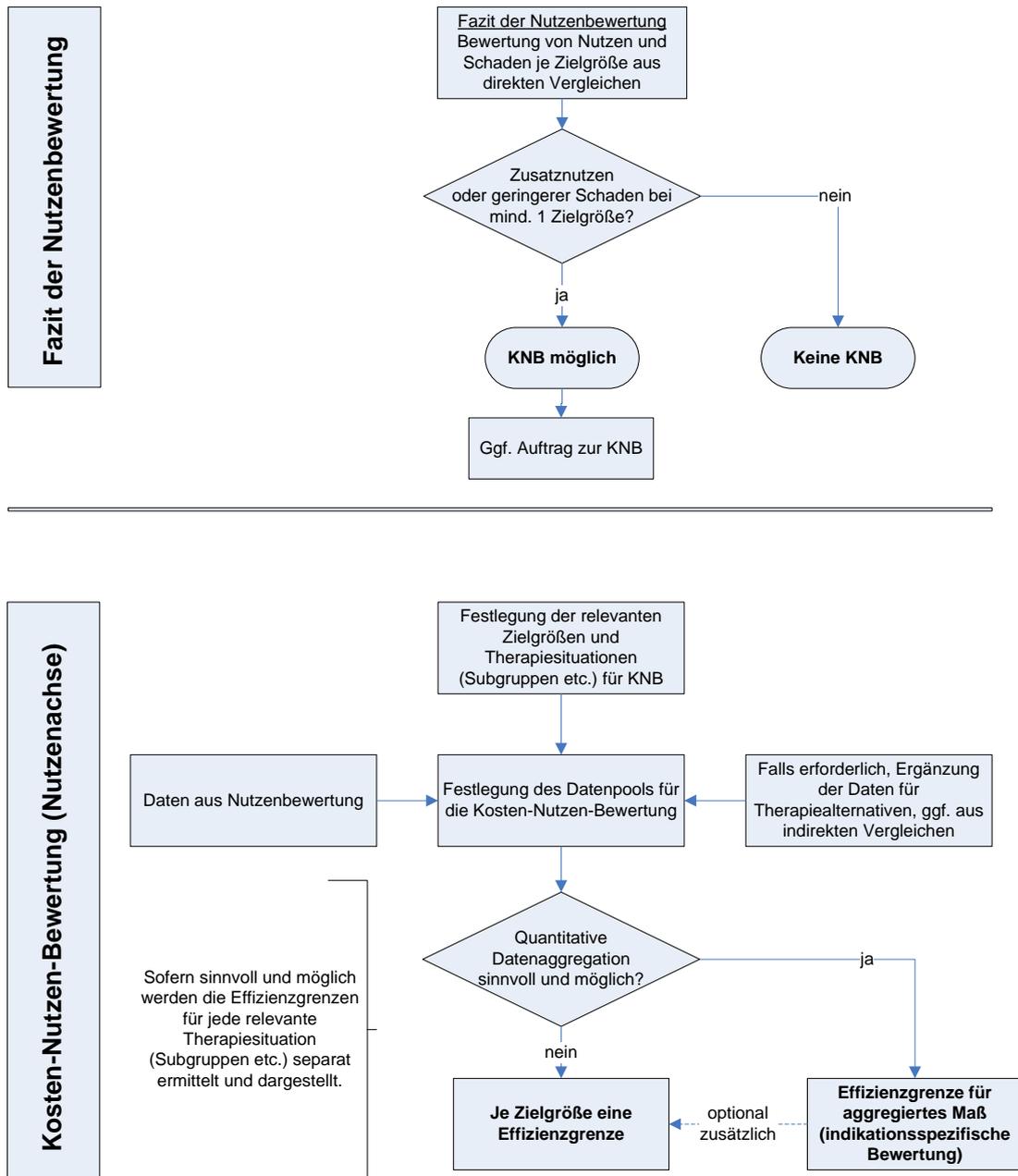


Abbildung 3: Nutzenbewertung und Kosten-Nutzen-Bewertung

3.2.1 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. Patienten-Subgruppen, Indikationen) ein, für die in der Nutzenbewertung der Zusatznutzen oder geringere Schaden gezeigt wurde.

3.2.2 Datenpool für die 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 hier bedeuten, dass sich die Kosten-Nutzen-Bewertung auf einen einzigen paarweisen Vergleich beschränkt oder sogar ganz unmöglich ist. 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 [7-9]. Im Allgemeinen ist ein adäquater Ansatz durch eine „Mixed Treatment Comparison“ (MTC)-Meta-Analyse [10,11] gegeben, auch „Multiple Treatment-Meta-Analyse“ [12] oder „Netzwerk-Meta-Analyse“ [13,14] 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 [10,15], gibt es in diesem Bereich noch viele offene methodische Fragen [16,17]. Daher ist eine vollständige Beschreibung des verwendeten Modells zusammen mit verbleibenden Unklarheiten notwendig [17].

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.

3.2.3 Nutzenbegriff

In der Gesundheitsökonomie umfasst der Begriff „Nutzen“ nicht nur die Effekte einer Intervention, sondern auch den Wert dieser Effekte. Der Wert hängt von der Wertbestimmung des Nutzens durch den Leistungsempfänger oder andere hiermit Beauftragte ab. In der Nutzenbewertung werden unter dem Begriff „Nutzen“ Interventionseffekte subsumiert, in der gesundheitsökonomischen Evaluation wird mit dem Begriff der Wert des Nutzens impliziert. Der Begriff „Nutzen“ wird im Folgenden kontextbezogen verwendet.

Damit der Nutzen in die gesundheitsökonomische Analyse mithilfe der Effizienzgrenze einfließen kann, muss er approximativ kardinalskaliert sein.

Patientenrelevanter Nutzen diagnostischer und therapeutischer Interventionen wird in kontrollierten klinischen 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 [18] oder die Anwendung von sogenannten multiattributiven Nutzwertinstrumenten [19] wie dem Health Utility Index [20,21] bzw. Scoringsystemen zum Gesundheitszustand wie dem EQ-5D [22,23]. 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 der 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 Nutzen zu generieren. Der Nutzen muss in der vorab durchgeführten Nutzenbewertung aus Studiendaten ermittelt worden sein. Modellierungen können ggf. auch zur Übertragung von aus internationalen Studien ermitteltem Nutzen auf einen spezifischen nationalen Kontext angewendet werden, indem das entsprechende Versorgungsgeschehen in der Modellstruktur simuliert wird.

3.2.4 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.

Klinische Maße

Die vom IQWiG verwendeten klinischen Maße sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und valide Surrogatparameter. Surrogatparameter müssen den in den Allgemeinen Methoden 3.0 [6] 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 [24] Voraussetzung. Responderdefinitionen existieren bereits für mehrere Krankheiten und werden selbst als primäre Endpunkte in klinischen Studien eingesetzt [25,26]. Sollten (bisher) keine Responderkonzepte definiert worden sein oder nicht konsistent als Evidenzbasis in einem bestimmten Therapiebereich eingesetzt werden, kann ein wichtiger Schritt der Evaluation darin bestehen, selbst eine solche Definition zu entwickeln [27], sofern die Voraussetzungen dafür gegeben sind.

Aggregierte Maße

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung des Nutzens auf der Nutzenachse der Effizienzgrenze ist 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 einer Indikation eingesetzt werden soll, kann mit indikationsspezifischen aggregierten Maßen gearbeitet werden. Es ist nicht notwendig, primär indikationsübergreifende aggregierte Maße zu verwenden.

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 [28]. 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 dargestellten Vorgehensweisen zur Kostenbestimmung entsprechen den international allgemein anerkannten Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation.

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 [29-31]. 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 Doppel-nennung auf der Kosten- und Nutzenseite erfolgt. Produktivitätsverluste aufgrund von

Mortalität werden auf der Nutzenseite unter diesem Endpunkt subsumiert. Produktionsverluste 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 der verbrauchten Ressourcen,**
- **die Quantifizierung dieses Verbrauchs,**
- **die Bewertung jeder Ressource in Bezug auf die Kosten pro Verbrauchseinheit und**
- **die Zusammenführung dieser Faktoren, um der Behandlung und dem speziellen Krankheitskontext angemessen Rechnung zu tragen.**

Obwohl prinzipiell all diese 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 der Ressourcen

Vorgehen:

Eine Identifikation der Ressourcen, die in die Kosten mit 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 Arten der 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 [32].

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 zusätzlichen Lebensjahren

Vorgehen:

Ist die Verlängerung des Lebens für die Kosten-Nutzen-Bewertung relevant, sollten die Kosten für die Behandlung der Erkrankung während der zusätzlichen Lebensjahre in einer vollkommen separaten Analyse erfasst werden.

4.3.1.3 Zeitkosten

Vorgehen:

Bei der zusätzlichen Berücksichtigung der gesellschaftlichen Perspektive, kommt zur Berechnung der Produktionsverluste primär der Humankapitalansatz zum Einsatz. Alternativ dazu, kann auch der Friktionskostenansatz angewandt werden. In diesem Fall müssen die Ergebnisse mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen unter Anwendung des Humankapitalansatzes überprüft werden.

4.3.1.4 Implementierungskosten

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 Budget-Impact-Analyse (siehe Abschnitt 6.3) dargestellt werden, wobei eine vollständige Erläuterung der Methodik und der zur Kosteneinschätzung verwendeten Quellen enthalten sein muss.

4.3.2 Quantifizierung des Ressourcenverbrauchs

Vorgehen:

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

In der Phase der Quantifizierung 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 Anwendungshäufigkeiten 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 [33].

4.3.3 Bewertung der Ressourcen

Vorgehen:

Der Bewertung des Ressourcenverbrauchs kann entweder ein Microcosting- oder Top-down-Ansatz zugrunde gelegt werden, wobei die getroffene Wahl für die gegebene Indikation 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. Macrocosting-Ansatz) oder disaggregiert auf Patientenebene (Bottom-up- bzw. Microcosting-Ansatz) erfolgen [34].

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) [35]. Bei der Einnahme der gesellschaftlichen Perspektive sind gegebenenfalls Anpassungen der administrierten Preise erforderlich, um auf die gesellschaftlichen Opportunitätskosten schließen zu können.

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 Abschnitt 5.2.4 „Zeithorizont“ bzw. 5.2.5 „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. Darüber hinaus bedarf es einer Erklärung, warum diese die beste verfügbare Quelle ist. Diese Erklärung sollte auch Informationen zur Verfügbarkeit der Datenquellen enthalten, d. h. folgende Angaben, falls zutreffend, mit aufnehmen:

- öffentlich verfügbare Daten (keine Nutzungsgebühr),
- öffentliche Daten (Nutzungsgebühr),
- kommerzielle Daten zum Kauf,
- veröffentlichtes Manuskript,
- veröffentlichter Regierungsbericht bzw. Berichte von Institutionen,
- unveröffentlicht, aber auf Anfrage erhältlich.

Trifft keine dieser Beschreibungen zu, muss eine Erklärung abgegeben werden, welche bestmöglich die Verfügbarkeit von Informationen zur Durchsicht durch andere Personen beschreibt.

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.

Die für Deutschland relevanten Ressourcenverbräuche und Kosten sollten bei allen ökonomischen Analysen zum Standard gehören. Ist eine regionale Implementierung gefordert, sollten potenzielle regionale Ergebnisabweichungen spezifiziert 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.

Der Bericht muss auch die allgemein akzeptierten Qualitätskriterien für die Modellierung enthalten (siehe 4.5 „Kostenmodellierung“).

4.5 Kostenmodellierung

Was die Kostenseite angeht, werden in den meisten Fällen Daten, die in klinischen Studien erhoben wurden, für sich genommen nicht für eine umfassende evidenzbasierte Entscheidungsfindung ausreichend sein. Kostendaten aus klinischen Studien sind häufig nicht anwendbar, da die Studienbedingungen in klinischen Studien von denen in der Routinepraxis abweichen. Ferner sind sie häufig nicht spezifisch für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems und liefern keine Information hinsichtlich der langfristigen Konsequenzen der neuen Technologie [36,37]. Zudem wird es Fälle geben, in denen ökonomische Daten aus klinischen Studien überhaupt nicht verfügbar sind. Aus diesen Gründen ist die Modellierung ökonomischer Zielgrößen eine wesentliche Komponente der Evaluation.

Vorgehen:**Für die Modellentwicklung werden folgende Schritte empfohlen:**

- **Präzise Definition der Forschungsfragestellung(en)**
- **Entwurf eines Einflussdiagramms**
- **Darstellung eines schematischen Modellkonzepts (Konstruktionsplan)**
- **Auswahl der verfügbaren Daten**
- **Falls erforderlich, Primärerhebung von Daten**
- **Definition der funktionalen Zusammenhänge im Modell**
- **Auswahl der Modellierungstechnik (Modelltyp) zur Strukturierung des Modells**
- **Implementierung und Programmierung des Modells**
- **Modellvalidierung**
- **Durchführung der Analyse (Basisfallanalyse und Sensitivitätsanalysen)**
- **Erstellung des Berichts einschließlich einer transparenten Beschreibung des Modells und einer kritischen Diskussion der Modellannahmen und Limitationen**

Zweck einer gesundheitsökonomischen Modellierung ist die Ermittlung von Erwartungswerten für die klinischen und ökonomischen Effekte der verglichenen Interventionen, so dass deren inkrementeller Nutzen und inkrementelle Kosten berechnet und gegenübergestellt werden können. Valide Modelle können ggf. auch Vorhersagen darüber treffen, wie sich die in klinischen Studien ermittelten Nutzeneffekte unter anderen Bedingungen oder Zeithorizonten darstellen würden.

Das Modell muss eine für die Forschungsfrage hinreichende Detailliertheit besitzen. Dies erfordert die Erfassung aller Krankheits- und Behandlungsaspekte, die Einbeziehung von Nutzen und Schaden durch Interventionen, die Berücksichtigung von Heterogenität, die Darstellung der Zielgrößen im zeitlichen Verlauf und die Einbeziehung spezifischer Daten für das deutsche Gesundheitssystem. Ferner sind Modelltyp und Analysetechnik zu spezifizieren.

Die verfügbaren Daten sind systematisch auf ihre Qualität und Relevanz für die Modellierung zu untersuchen. Für eine valide Effektschätzung kommt den randomisierten kontrollierten Studien ein hoher Stellenwert zu. Für Kosteninformationen können diese jedoch von geringerer Relevanz sein, wenn die Bedingungen, die dort abgebildet werden von dem

Vorgehen in der Versorgungsrealität abweichen [38]. In diesem Falle können Daten aus anderen Studientypen ergänzend hinzugezogen werden.

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.

4.5.1 Qualitätsmerkmale

Modelle müssen folgenden Qualitätsmerkmalen genügen:

- vollständige Transparenz des Modells mit klar beschriebener Struktur und begründeten Annahmen und Modellparametern
- hinreichende Tiefe und hinreichender Detaillierungsgrad des Modells zur ausreichenden Abbildung der modellierten Erkrankung, der dazugehörigen Gesundheitszustände, der damit assoziierten Kosten und der entsprechenden Versorgungsmaßnahmen
- ausreichende Flexibilität zur Berechnung multipler Szenarien bei variierenden Annahmekonstellationen und Settings
- Beschreibung der Unsicherheit
- Verwendung von Daten, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind, einschließlich der Kosten, der praxisüblichen Behandlungsmuster, der Demografie und der Epidemiologie
- Die Modelle müssen einer strengen Validierung unterzogen werden, sowohl im Sinne der Integrität der internen Berechnungen als auch im Hinblick auf die externe Validität.

4.5.2 Modellierungstechniken

Verschiedene Modellierungstechniken sind verfügbar: Entscheidungsbaumverfahren, Markov-Modelle mit Kohortensimulation, Markov-Modelle mit Simulation von Individuen, Diskrete Ereignissimulation (DES), Transmissionsmodelle, agentenbasierte Modelle, systembasierte Modelle und weitere [33,39-45]. Die Wahl der geeigneten Modellierungstechnik hängt von der Fragestellung ab sowie von den Charakteristika der zu

bewertenden Technologien, der Erkrankung und den Rahmenbedingungen. Das IQWiG hat keine A-priori-Präferenz für eine besondere Modellierungstechnik.

4.5.3 Umgang mit Variabilität und Unsicherheit

Es existieren zwei Hauptarten von Variabilität in gesundheitsökonomischen Modellen [46]: natürliche Variabilität und Unsicherheit bezüglich der Modellannahmen bzw. -parameter.

Unter Variabilität werden (natürlich vorkommende) unterschiedliche Charakteristika von Personen bzw. Patienten verstanden, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Symptomatik, Risikofaktorprofil etc. Der Einfluss der verglichenen Interventionen auf Gesundheitseffekte und Kosten kann in verschiedenen Strata dieser Charakteristika unterschiedlich sein und sollte in Subgruppenanalysen untersucht werden. Die Variabilität ist bei der Generierung der Modellstruktur zu berücksichtigen.

Statistische Unsicherheit hingegen ergibt sich aus der Tatsache, dass Modellparameter meist aus Stichproben berechnet werden (Modellparameterunsicherheit). Diese Unsicherheit kann z. B. als Konfidenzintervall oder statistische Verteilung ausgedrückt werden. Der Einfluss der Modellparameterunsicherheit 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 ggf. 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-effektivitätsverhältnisse der Effizienzkurve

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 Effizienzkurve 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.

KAPITEL 5

5 Zusammenführung von Nutzen und Kosten in der Effizienzgrenze

5.1 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.

5.2 Effizienzgrenze

Vorgehen:

Als Basis der ökonomischen Bewertung von relevanten Gesundheitstechnologien innerhalb einer Indikation wird eine Effizienzgrenze gezeichnet.

5.2.1 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 einer Indikation 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 potentielle Handlungsempfehlung für den Entscheidungsträger ableiten.

5.2.2 Definition

Die Grafik der Effizienzgrenze stellt den Nutzen der verfügbaren Interventionen innerhalb eines Indikationsgebietes den Nettokosten, die zu seiner Erzielung aufgebracht werden, gegenüber. Dabei wird gegebenenfalls der aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung ermittelte therapeutische Zusatznutzen in ein approximativ kardinalskaliertes Maß überführt¹. 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.

5.2.3 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 (Abbildung 4).

¹ Besitzt der aus der vorgeschalteten Nutzenbewertung ermittelte patientenrelevante Zusatznutzen bereits approximativ kardinalskalierte Eigenschaften, kann dieser direkt in die Kosten-Nutzen-Bewertung überführt werden.

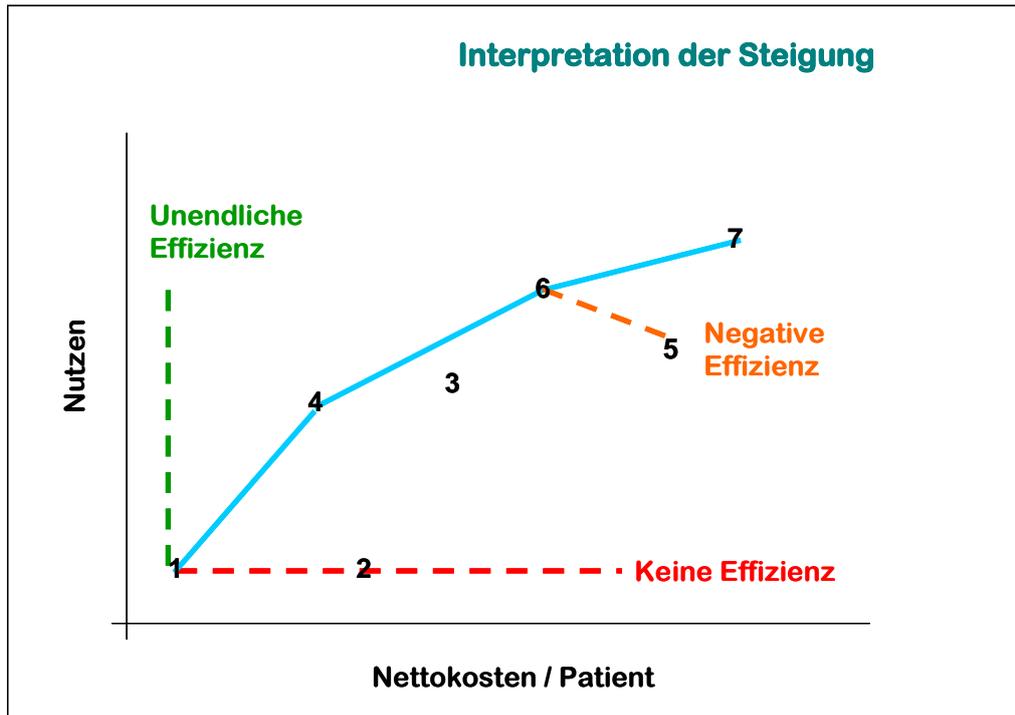


Abbildung 4: Interpretation der Steigung der theoretischen Effizienzgrenze

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 4 erfordern eine weitergehende Interpretation, weil sie keine negative Effizienz in Bezug auf andere bereits existierende Interventionen (z. B. Intervention 4) widerspiegeln. In Abbildung 5 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 5) 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 (so genannte erweiterte Dominanz).

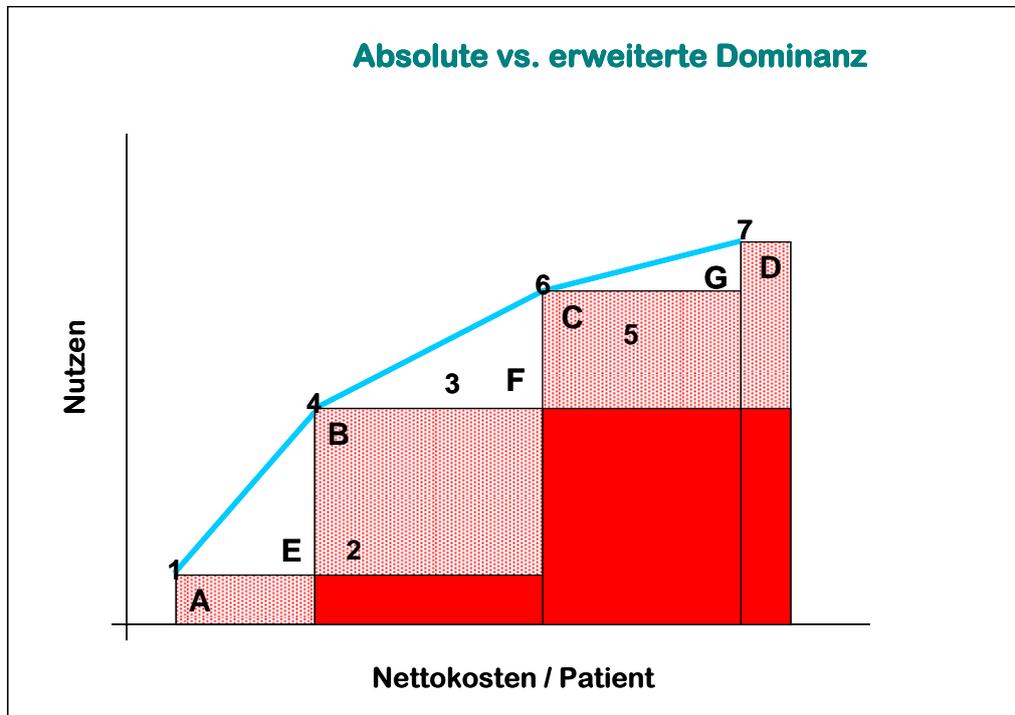


Abbildung 5: Absolute versus erweiterte Dominanz

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 dominierenden Rechtecke ergibt.

5.2.4 Zeithorizont

Der Zeithorizont sollte dem Krankheitsbild angemessen und ausreichend langfristig gewählt sein, damit alle mit der Gesundheitstechnologie oder dem Gesundheitsprogramm im Zusammenhang stehenden relevanten Nutzen- und Kostenaspekte erfasst werden können [47]. Der Nutzen wird durch die meisten klinischen Studien über viel kürzere Perioden als durch das Krankheitsbild charakterisiert ermittelt. Während dies einen praktikablen Ansatz zur Feststellung liefert, ob ein Nutzen existiert, ist für eine geeignete Quantifizierung dieses Nutzens und für die Übertragung seiner Wertigkeit eine Abschätzung der prognostischen Implikationen aus den Kurzeiteffekten über einen Zeithorizont, der einigermaßen den Verlauf der Krankheit abdeckt, notwendig. Für viele chronische Krankheiten beträgt dieser Zeithorizont die Restlebenserwartung der Patienten. Der Zeithorizont für die Kostenbestimmung muss nicht auf Zeiträume beschränkt werden, für die eine Evidenz aus klinischen Studien für den Nutzen der Gesundheitstechnologien vorliegt. Entscheidend ist jedoch, dass der gewählte Zeithorizont einen ausreichend großen Zeitraum abdeckt, damit alle relevanten Kosten berücksichtigt und alle ausgewählten Gesundheitstechnologien über denselben Zeitraum bewertet werden. In keinem Fall sollte durch prognostische Anpassungen neuer Nutzen künstlich generiert werden, es sollen lediglich Fehleinschätzungen auf der Kostenseite vermieden werden. Bei der Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen zur Ermittlung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses müssen beide Komponenten im selben Zeithorizont erhoben werden. Für studienbelegte Zeiträume werden die Ergebnisse in Abgrenzung zu Ergebnissen aus modellierten Zeiträumen gesondert ausgewiesen. Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt, um den Einfluss des Zeithorizonts auf den Nutzen und die Kosten abschätzen zu können. Die Wahl des Zeithorizonts muss sorgfältig dokumentiert und angesichts der Besonderheiten der Indikation und der Gesundheitstechnologien detailliert begründet werden.

5.2.5 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 Richtlinien zur Bewertung von Gesundheitstechnologien verschiedene Raten vorgegeben werden [48-51], wird in Anlehnung an die international geltenden langfristigen Kapitalmarktkosten [52] 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.

5.3 Konstruktion der Effizienzgrenze

Vorgehen:

Die Effizienzgrenze wird so konstruiert, dass sie die relevanten Gesundheitstechnologien in einer vorgegebenen Indikation 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-Achse²**
- **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 der betreffenden Indikation.

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 einer Skala, die 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

5.3.1 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.**

² Eine tabellarische Darstellung ist auch möglich, die Zusammenhänge werden aber dadurch nicht so anschaulich.

- 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.³

5.3.2 Horizontale Achse

Vorgehen:

- Auf der horizontalen Achse werden die Gesamtnettkosten pro Patient eingetragen.⁴
- Die Kosten werden regelhaft aus der Perspektive der GKV-Versichertengemeinschaft 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.⁵
- Als Kosten werden die gegenwärtig zu erwartenden Kosten verwendet.

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 Gesamtnettkosten pro Patient erfolgen, da diese einfacher abzuschätzen und besser nachvollziehbar sind.

³ Dies bezieht sich auch auf die gesonderte Darstellung von divergierenden Schadenaspekten in Abgrenzung zum patientenrelevanten Zusatznutzen.

⁴ Diese können auch tabellarisch angegeben werden.

⁵ 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 zurückgegriffen, um diese Diskrepanz aufzulösen. Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation aus studienbelegten Zeithorizonten werden gesondert ausgewiesen.

5.3.3 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 (Abbildung 6).

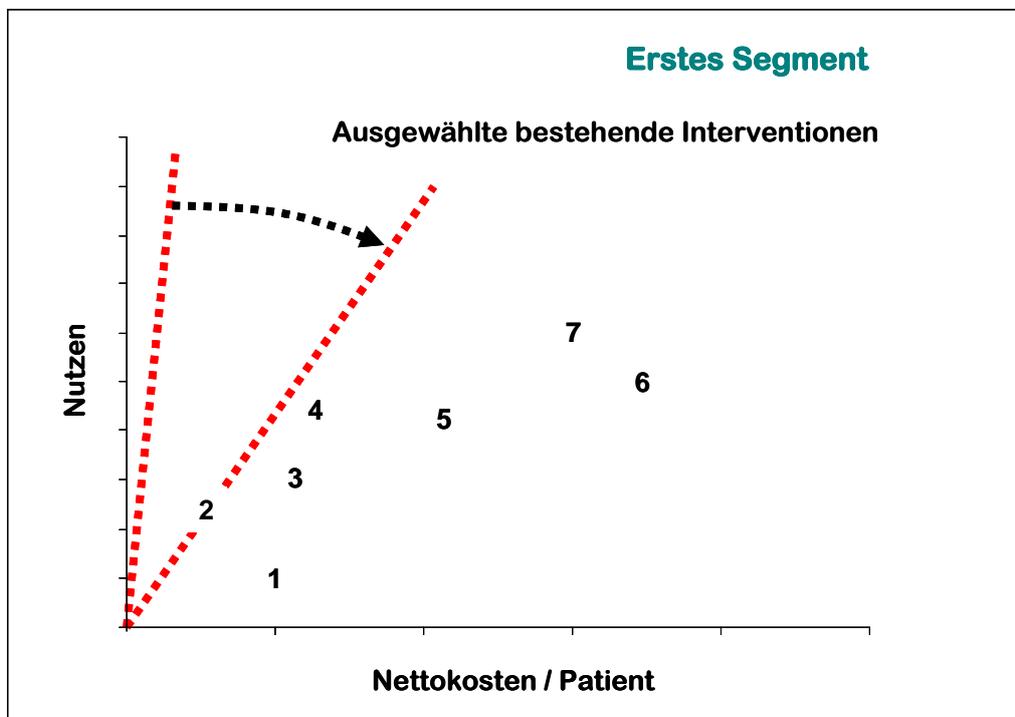


Abbildung 6: Erstes Segment

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 (negative) 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 (Abbildung 7). Dazu werden einfach die Beträge für die Nichtintervention von den Nutzen und den jeweiligen Kosten der ausgewählten Gesundheitstechnologien subtrahiert.

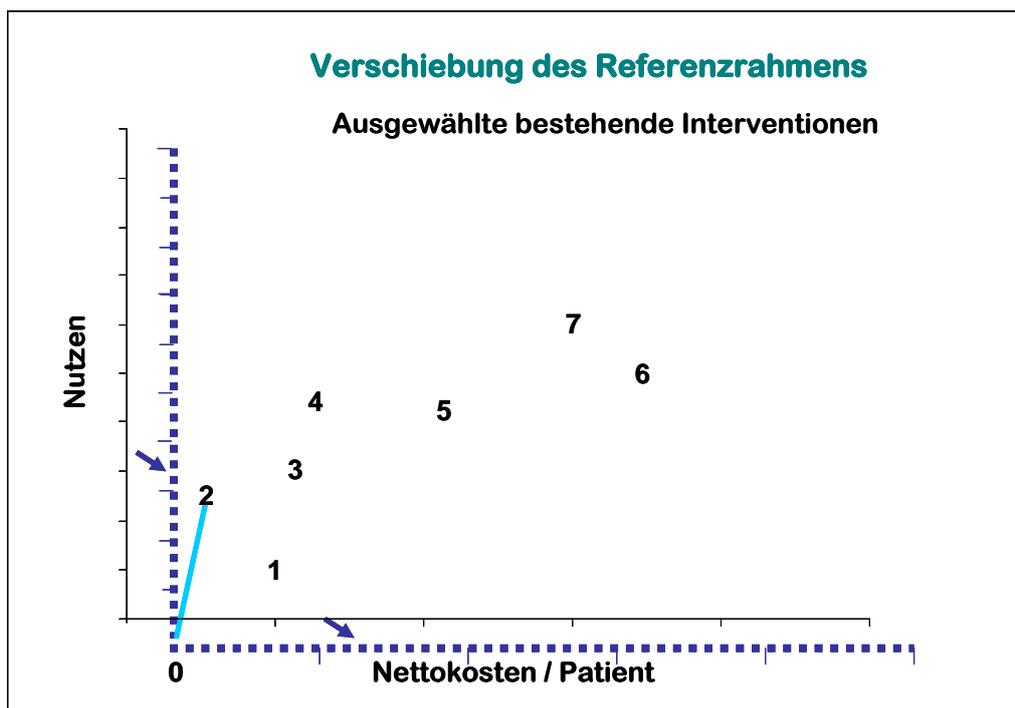


Abbildung 7: Verschiebung des Referenzrahmens

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.

KAPITEL 6

6 Ableitung von Empfehlungen

6.1 Angemessenheit der Kosten

Die zentrale Zielsetzung der Kosten-Nutzen-Bewertung besteht darin, die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Bestimmung von Höchstbeträgen mit Hilfe der 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 Höchstbetrages 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 erreichbar ist. 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. 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 ineffiziente Interventionen auf (z. B. solche, die sowohl teurer als auch 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 ineffizient und somit auch unwirtschaftlich. Die Handlungsempfehlung für solche Punkte lautet, 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. 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.

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.

6.2 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 Versichertengemeinschaft. Da weder die finanzielle Leistungsfähigkeit noch die Zahlungsbereitschaft der Versichertengemeinschaft 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 Budget-Impact-Analyse durch. Die unter Abschnitt 6.3 detailliert beschriebene Budget-Impact-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.

6.3 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 [53]. 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.

6.3.1 Definition

Eine Budget-Impact-Analyse ist eine Bewertung der direkten finanziellen Konsequenzen, die mit der Erstattung einer Gesundheitstechnologie in einem speziellen Gesundheitssystem in Zusammenhang stehen [54]. Sie ist komplementär zu vergleichenden gesundheitsökonomischen Analysen, die das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Gesundheitstechnologien untersuchen. Die Budget-Impact-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 Budget-Impact-Analyse prognostiziert insbesondere, wie eine Veränderung im Mix der

Medikamente und anderer Therapien für eine bestimmte Krankheit die Ausgaben für eine Indikation zukünftig beeinflusst [55].

Unter bestimmten Umständen kann die Kosten-Nutzen-Bewertung ergeben, dass die Technologie effizient ist, während die Budget-Impact-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 diesbezüglich die möglichen finanziellen Auswirkungen beschreiben, jedoch keine konkrete Empfehlung zur Zumutbarkeit der Kostenübernahme abgeben.

6.3.2 Vorgehensweise

Zweck einer Budget-Impact-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 [55]. 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 Budget-Impact-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 Budget-Impact-Analyse.

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

6.3.2.1 Perspektive

Vorgehen:

Die Budget-Impact-Analyse sollte aus der Perspektive des Ausgabenträgers durchgeführt werden.

Die Budget-Impact-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.

6.3.2.2 Szenarien

Vorgehen:

Die Budget-Impact-Analyse sollte Versorgungsszenarien und keine einzelnen Gesundheitstechnologien vergleichen.

Eine Budget-Impact-Analyse vergleicht Versorgungsszenarien - jedes definiert durch eine Zusammenstellung von Gesundheitstechnologien - anstatt spezifische einzelne Technologien [55]. 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.

6.3.2.3 Population

Vorgehen:

Es sollte eine Prognose über die wahrscheinliche Zahl der GKV-Versicherten erstellt werden, welche die neue Gesundheitstechnologie in Anspruch nehmen.

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 Budget-Impact-Analyse, sondern kann im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden [56]. Bei der Vorhersage der Zahl der Anwender muss sowohl die Substitution bestehender Gesundheitstechnologien als auch der induzierte Bedarf berücksichtigt werden.

6.3.2.4 Zeithorizont

Vorgehen:

Der Zeithorizont sollte für den Ausgabenträger relevant sein.

Die dargelegte Budget-Impact-Analyse sollte die Zeithorizonte umfassen, die für Kostenträger die höchste Relevanz in Bezug auf ihre Ausgaben haben [55]. Diese Zeithorizonte sind 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 [57]. Das Ergebnis muss daher eher als Ausgaben und Ersparnisse pro Periode dargestellt werden anstatt in Form eines einzigen „gegenwärtigen Nettowerts“ [55]. Hierdurch wird keine Diskontierung der Finanzflüsse angewendet.

6.3.2.5 Zusätzliche Aspekte

Vorgehen:

Das Modell muss eine Berücksichtigung relevanter Patientensubgruppen vorsehen.

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 Budget-Impact-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 mit Hilfe einer DRG gegenüber der Krankenkasse des Patienten abgerechnet [58].

Diskontierung

Verfahren zur Ermittlung des Gegenwartswertes eines in Zukunft fälligen Wertes. Mit Hilfe der Diskontierung können verschiedene Maßnahmen, deren Nutzen und Kosten zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen, durch Abzinsung miteinander verglichen werden [58,59].

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 [60].

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 [6].

Friktionskostenansatz

Methode zur Berechnung von indirekten Kosten und Nutzen, die annimmt, dass Gesundheitsausgaben aus volkswirtschaftlicher Sicht hinsichtlich der Erhaltung von Arbeitspotenzial Nutzen bringend sind. Indirekte Kosten sind demnach so groß wie der Verlust an Arbeitspotenzial, der einer Volkswirtschaft durch Tod oder krankheitsbedingtes Fernbleiben bzw. nur eingeschränkte Leistung am Arbeitsplatz entsteht. 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 [61].

Gemeinsamer Bundesausschuss

Oberstes Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Patientenvertreter nehmen an den Beschlüssen des G-BA beratend teil. Der G-BA bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (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 [62].

GKV-Spitzenverband

Zentrale Interessenvertretung der gesetzlichen Krankenversicherung (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 [63].

Head-to-Head-Vergleiche

Direkte Vergleichsstudien, bei denen zwei oder mehrere (zugelassene) Arzneimittel oder andere Gesundheitstechnologien für ein Indikationsgebiet miteinander verglichen werden, um die wirksamste Intervention zu ermitteln.

Health Utility Index (HUI)

Krankheitsübergreifender eindimensionaler Indexwert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dessen Berechnungsalgorithmus auf Präferenzen der kanadischen Bevölkerung basiert [64].

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

Anders als beim Friktionskostenansatz bewertet der Humankapitalansatz den Produktionsausfall bei der Berechnung der indirekten Kosten durch den erwarteten zukünftigen Verdienst. Die ausgefallene Arbeitszeit wird mit dem Bruttolohn angesetzt [61].

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 durch eine neue Gesundheitstechnologie innerhalb einer Indikation 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 [65].

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 wiedergespiegelt 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.

Off-Label-Anwendung

Verwendung eines Arzneimittels außerhalb der von den Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete [58].

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.

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. Relevante Zielgrößen sind insbesondere Mortalität, Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität [6].

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 als gleichwertig erscheinen [66].

QALY (qualitätsadjustierte Lebensjahre)

Nutzenkonzept, in dem erzielte Lebensjahre und die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einem Index dargestellt 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. Der 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 einem Versterben 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 [65].

Standard Gamble

Verfahren zur indirekten Ermittlung der Präferenzen von Befragten 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 π vollständig heilen oder mit der Wahrscheinlichkeit $(1 - \pi)$ zum sofortigen Tod führen. Die Frage lautet nun, bei welcher Wahrscheinlichkeit π die Befragten zwischen beiden Alternativen indifferent sind, um somit auf die Präferenz für den Gesundheitszustand zu schließen [67].

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 die 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 patientenrelevanten 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 [65].

Technologiediffusion

Art und Weise, wie neue (Gesundheits-)Technologien auf den Markt gelangen und Verbreitung finden.

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“ [6].

Time-Trade-off

Methode zur indirekten Ermittlung der Präferenzen von Probanden 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 sie vollständig heilen, doch sie müssten eine Verkürzung ihrer Lebensdauer in Kauf nehmen. Die Frage lautet nun, bei wie vielen Jahren Lebensdauerverlust die Probanden zwischen beiden Alternativen indifferent sind, um somit auf die Präferenz für den Gesundheitszustand zu schließen [67].

Zeitkosten

Erkrankungen binden oft einen substanziellen Teil der Patientenzeit. Wird diese Zeit gemessen und bewertet, spricht man von Zeitkosten. In der Gesundheitsökonomie entstehen Zeitkosten durch die Behandlung selbst (inklusive Fahr- und Wartezeiten), durch eigene Gesundheitsaktivitäten (besonders bei chronischen Erkrankungen) oder durch Zeitverlust, der durch die Erkrankung entsteht (z. B. wenn ein Patient bettlägerig ist). Ein analoger Zeitaufwand entsteht Angehörigen und Freiwilligen in der Pflege der Patienten. Patienten und Angehörige verzichten demnach auf Aktivitäten (d. h. Opportunitätskosten entstehen). Zeitkosten umfassen Teile der direkten nicht medizinischen Kosten (Patienten und Angehörigen- / Freiwilligenzeit) und indirekten Kosten (Produktivitätsverluste). Messung und Bewertung des Zeitaufwands werden von den Aktivitäten mitbestimmt, auf die Patienten und Angehörige / Freiwillige verzichten müssen; dies sind beispielsweise Erwerbsarbeit (Produktionsverluste), unbezahlte Arbeit (z. B. Hausarbeit oder Freiwilligenarbeit) oder Freizeit [68].

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]. [Zugriff: 12.02.2009]. 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: 12.02.2009]. (OHE Briefing; Band 46). URL: <http://www.ohe.org/page/publications/publication.cfm?catid=35&archive=0&itemid=624>.
4. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
5. Ispor. Building a pragmatic road: an ISPOR development workshop on moving the QALY forward [online]. [Zugriff: 12.02.2009]. URL: <http://www.ispor.org/meetings/MeetingsInvited.aspx>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 12.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc 2006; 101(474): 447-459.
11. 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.

12. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.
13. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21(16): 2313-2324.
14. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.
15. 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.
16. Bender R, Sturtz S. Meta-Analysen mit indirekten Vergleichen: ein Überblick über Methoden und Probleme [online]. In: Foraita R, Gerds T, Hothorn L, Kieser M, Kuß O, Munzel U et al (Ed). Beiträge des 55. Biometrischen Kolloquiums an der Leibniz Universität Hannover 2009: neue Methoden der Biometrie; 17.-19.03.2009; Hannover, Deutschland. 2009. S. 11. [Zugriff: 16.03.2009]. URL: http://www.dkfz-heidelberg.de/biostatistics/ibs/pdf/Abstract_BiomKolloq2009.pdf.
17. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(9): 753-767.
18. Torrance GW, Drummond MF, Walker V. Switching therapy in health economics trials: confronting the confusion. *Med Decis Making* 2003; 23(4): 335-340.
19. 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.
20. 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.
21. Felder-Puig R, Frey E, Sonnleithner 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.
22. Rabin R, De Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-343.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. Whitehead WE. Definition of a responder in clinical trials for functional gastrointestinal disorders: report on a symposium. *Gut* 1999; 45(Suppl II): II78-II79.
27. Burke L, Stifano T. 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.
28. 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).
29. Gericke CA, Wismar M, Busse R. Cost-sharing in the German health care system [online]. [Zugriff: 12.02.2009]. URL: <http://www.wtu-berlin.de/diskussionspapiere/2004/dp04-2004.pdf>.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Sander B, Bergemann R. Economic burden of obesity and its complications in Germany. *Eur J Health Econ* 2003; 4(4): 248-253.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

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; 2000.
39. 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.
40. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ* 2006; 15(12): 1295-1310.
41. Bonabeau E. Agent-based modeling: methods and techniques for simulating human systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(Suppl 3): 7280-7287.
42. Cooper K, Brailsford SC, Davies R. Choice of modeling technique for evaluating health care interventions. *J Oper Res Soc* 2007; 58(2): 168-176.
43. 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.
44. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(2): 131-148.
45. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(11): 1043-1053.
46. 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.
47. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F. Health economic guidelines: similarities, differences and some implications. *Value Health* 2001; 4(3): 225-250.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. Collège des économistes de la santé. French guidelines for the economic evaluation of health care technologies [online]. [Zugriff: 03.06.2008]. URL: http://www.ces-asso.org/docs/France_Guidelines_HE_Evaluation.PDF.
52. Desroche B, Francis M. World real interest rates: a global savings and investment perspective: Bank of Canada Working Paper 2007-16 [online]. 03.2007 [Zugriff: 12.02.2009]. URL: <http://www.bank-banque-canada.ca/en/res/wp/2007/wp07-16.pdf>.
53. Nguyen-Kim L, Zeynep O, Paris V, Semet C. The politics of drug reimbursement in England, France and Germany [online]. 10.2005 [Zugriff: 11.03.2009]. (Issues in health economics; Band 99). URL: <http://www.irdes.fr/EspaceAnglais/Publications/IrdesPublications/QES099.pdf>.
54. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(6): 609-621.
55. 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.
56. 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.
57. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005; 5(1): 65-79.
58. Carels J, Pirk O. Springer Wörterbuch Gesundheitswesen. Berlin: Springer; 2005.
59. Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin: Springer; 2007. S. 167-191.
60. 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.
61. 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.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss [online]. 16.02.2009 [Zugriff: 25.02.2009]. URL: <http://www.g-ba.de/>.

63. GKV-Spitzenverband. Aufgaben und Ziele [online]. 17.02.2009 [Zugriff: 25.02.2009]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/Aufgaben_und_Ziele.gkvnet.
64. 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.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glossar zu den Allgemeinen Methoden 3.0 Version 1.0 vom 27.05.2008 [online]. [Zugriff: 25.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/Glossar_Version_1_0_zu_den_Allgemeinen_Methoden_Version_3_0.pdf.
66. Schöffski O. Nutzentheoretische Lebensqualitätsmessung. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM (Ed). Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin: Springer; 2007. S. 335-385.
67. Breyer F, Zweifel P, Kifmann M. Gesundheitsökonomik. Berlin: Springer; 2005.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung: Technischer Anhang Kostenbestimmung; Version 1.0 vom 09.10.2008. Köln: IQWiG; 2008. URL: http://www.iqwig.de/download/TA_KNB_Kostenbestimmung_v_1_0.pdf.