

Axel Mühlbacher
Christin Juhnke

Adaptive Nutzenbewertung für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Klassen

Die Abwägung von Patientennutzen,
Evidenz und Zugang



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Axel Mühlbacher | Christin Juhnke

**Adaptive Nutzenbewertung für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
mit Medizinprodukten hoher Klassen**



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Axel Mühlbacher | Christin Juhnke

Adaptive Nutzenbewertung für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Klassen

Die Abwägung von Patientennutzen, Evidenz und Zugang



Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft

Die Autoren

Prof. Dr. rer. oec. Axel Mühlbacher
Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement
Hochschule Neubrandenburg
Brodaer Straße 2
17033 Neubrandenburg

Christin Juhnke, M.A.
Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement
Hochschule Neubrandenburg
Brodaer Straße 2
17033 Neubrandenburg

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
Zimmerstr. 11
10969 Berlin
www.mwv-berlin.de

ISBN 978-3-95466-459-7 (Open Access PDF)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, 2016

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (zum Beispiel Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall anhand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuelle Errata zum Download finden Sie jederzeit aktuell auf der Verlags-Website.

Produkt-/Projektmanagement: Frauke Budig, Berlin
Layout & Satz: eScriptum GmbH & Co KG – Digital Solutions, Berlin
Printed in Germany

Zuschriften und Kritik an:

MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Zimmerstr. 11, 10969 Berlin, lektorat@mwv-berlin.de

Vorwort des Vorstandsvorsitzenden des BVMed

Die Nutzenbewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten stellt an alle Beteiligten die Herausforderung, den bestmöglichen Evidenzgrad und den höchstmöglichen Patientennutzen in einem zeitadäquaten Bewertungsprozess in Einklang zu bringen.

Konkret erwarten Patienten einen schnellen und flächendeckenden Zugang zu medizintechnologischen Innovationen sowie einen sicheren und wirtschaftlichen Einsatz. Für die Hersteller ist es essenziell, dass die Bewertung des Patientennutzens transparent und die Entscheidungslogik planbar und nachvollziehbar sind.

Die MedTech-Unternehmen befürworten eine sachgerechte Nutzenbewertung im Einklang mit höchster Patientensicherheit. Mit der Einführung der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Klassen im Krankenhaus-NUB-Prozess wird die Nutzenbewertung von neuen Methoden im Krankenhaus nun auch in Deutschland umgesetzt, ohne auf eine sachgerechte und erprobte Methodik zurückgreifen zu können.

Die Übertragung der bei Arzneimitteln etablierten Bewertungsmethoden auf Methoden mit Medizinprodukten ist nicht ohne Weiteres möglich.

Welches Studiendesign jeweils zum Nutznachweis gewählt werden muss, lässt sich aufgrund der großen Vielfalt der Medizintechnologien nicht pauschal regeln. Der BVMed setzt sich deshalb dafür ein, dass eine neutrale Einrichtung wissenschaftliche Leitlinien für die Nutzenbewertung von Methoden mit Medizintechnologien entwickelt, die die Besonderheiten der Verfahren berücksichtigen.

Das vorliegende Gutachten soll einen Beitrag leisten, die Diskussion über sachgerechte Bewertungsverfahren von Medizintechnologien voranzubringen. Es bietet mit dem adaptiven Verfahrensvorschlag einen pragmatischen Lösungsansatz an, der bereits in Europa und den Vereinigten Staaten im Interesse eines zeitnahen Methodenzugangs mit sicherheitsgeprüften Medizinprodukten in der Praxis angewendet wird.

Dr. Meinrad Lugan

Vorsitzender des Vorstands des BVMed

Vorwort der Sprecher des FB Market Access des BVMed

Die Große Koalition aus SPD und CDU/CSU hat in ihrem Koalitionsvertrag zur 18. Legislaturperiode vom 27. November 2013 die Einführung einer Methodenbewertung für neue Krankenhausleistungen beschlossen. Es war also nur noch eine Frage der Zeit, wann ein entsprechendes Gesetz die Grundlage für eine Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bildet, die die Umsetzung in die Praxis näher definiert.

Um sich mit eigenen Positionen aktiv in die politische Diskussion einzubringen, haben Mitglieder des Fachbereichs Market Access frühzeitig begonnen, die Positionen für den Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) zu erarbeiten. Ein erstes Ergebnis war die Veröffentlichung des „5-Punkte-Plans zur Nutzenbewertung von Medizintechnologien“ im September 2014. Leitgedanke der Arbeitsgruppe war es, Aspekte herauszuarbeiten, die eine realitätsnahe und praktikable Umsetzung einer fairen Nutzenbewertung sicherstellen können. Hierbei hat sich die Arbeitsgruppe auch intensiv mit Experten der Pharmaindustrie und deren Erfahrungen bei der Einführung des AMNOG-Verfahrens auseinandergesetzt.

Heute liegt mit dem § 137h SGB V die Gesetzesgrundlage für die Bewertung neuer Methoden mit besonders invasiven Medizinprodukten sowie die konkretisierende Medizinproduktemethodenbewertungsverordnung (MeMBV) und die korrespondierende Verfahrensordnung des G-BA vor. § 137h SGB V und MeMBV definieren die zu bewertenden Methoden unter Einschluss maßgeblicher Medizinprodukte. Die Verfahrensordnung hingegen regelt die Art und Weise der Bewertung unter Maßgabe der vom Gesetzgeber definierten Fristen. Dabei lehnt sich der G-BA erwartungsgemäß sehr stark an die Verfahren zur Bewertung von Arzneimitteln an und sieht nach wie vor über die Unterschiede zwischen Arzneimitteltherapien und den Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hinweg.

Weitere, für die Bewertung einer Methode entscheidende Einzelheiten sind klärungsbedürftig: Medizinprodukte können maßgeblich für eine Methode sein, müssen es aber nicht. Der Einfluss des Anwenders und seiner Expertise auf das Behandlungsergebnis sowie das Schadenspotenzial kann sehr groß, aber auch sehr klein sein. Welchen Einfluss hat das spezifische Medizinprodukt bzw. wie stark variiert das Outcome in Abhängigkeit eines Produkts? Muss innerhalb der Methode das spezifische Produkt betrachtet werden oder reicht die Produktklasse?

Auch wenn eine prospektive, randomisierte und verblindete Studie per Definition die höchste Beweiskraft aufzeigt und bei Arzneimittelbewertungen Standard ist, wird international diskutiert und erprobt, welche alternativen Studiendesigns bei Methoden mit Medizinprodukten zum Einsatz kommen und zuverlässige Ergebnisse liefern können.

Neben der adäquaten Evidenz bzw. den Messverfahren stellt sich die Frage nach den Kriterien der Bewertung der Methode. Die Bewertung kann nie vollständig objektiv sein. Da Ziel der Bewertung immer die Identifizierung des Patientennutzens sein muss, ist die Berücksichtigung der Präferenz der Patienten bei der Bewertung zwingend. Die Messung der Patientenpräferenz hat somit eine besondere Bedeutung.

Bei der Bewertung von Methoden mit Medizinprodukten ist noch eine Vielzahl weiterer Fragen offen. Der Fachbereich Market Access hat deshalb dem Vorstand des BVMed empfohlen, das vorliegende Gutachten bei Prof. Dr. Axel Mühlbacher erstellen und dieses durch den Fachbereich begleiten zu lassen.

Dr. Gabriela Soskuty und Oliver Martini

Sprecher des Fachbereichs Market Access (FBMA) des BVMed

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	xi
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xii
Key Facts	xiii
Executive Summary	xiv
1 Problemstellung, Auftrag und Zielsetzung	1
1.1 Kritik an der Zulassungspraxis	1
1.2 Fragestellungen des Gutachtens	3
1.3 Zielsetzung des Gutachtens	4
2 Definition und Neuordnung der Erstattungsfähigkeit	7
2.1 Definition Medizinprodukte	7
2.2 Produktklassifizierung	8
2.3 Konformitätsbewertungsverfahren und Erprobungsregelung	9
2.4 Neuordnung der Nutzenbewertung	12
2.5 Neue Methode/Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	16
2.6 Nutzenbewertung und Health Technology Assessment	17
2.7 Phasen der Nutzenbewertung	18
3 Messen des klinischen Nutzens	21
3.1 Herausforderungen beim Messen des klinischen Nutzens	21
3.2 Zielkriterien, Zielgrößen oder Nutzendimensionen	22
3.3 Nachweis der Kausalität	23
3.4 Randomisierte kontrollierte Studie	25
3.5 Probleme bei der Umsetzung von klinischen Studien	27
3.6 Evidenzstufen in der Nutzenbewertung	30
3.7 Adaptive Studiendesigns und alternative Studiendesigns	31
4 Bewertung des Patientennutzens	39
4.1 Herausforderungen multikriterieller Entscheidungsprobleme	39
4.2 Multikriterielle Entscheidungsanalyse als methodische Basis	41
4.3 Forderung nach der Aggregation von Nutzen und Schaden	44
4.4 Diskussion der Bewertung multipler Endpunkte	46

4.5	Exkurs: FDA Pilotstudie zur Adipositaschirurgie _____	47
4.6	Exkurs: Internationale Ansätze und Empfehlungen _____	50
	Stufenverfahren der IDEAL Collaboration zur Evaluation chirurgischer Innovationen __	50
	EAES Empfehlungen zum Innovationsmanagement in der Chirurgie _____	51
	Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren in den USA – „Pre-Market Approval“ der FDA _____	52
	Medical Device Innovation Consortium (MDIC) – Patient Centered Benefit-Risk Project _	54
	Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling _____	55
5	Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit _____	57
5.1	Herausforderungen bei der Erstattungsentscheidung _____	57
5.2	Bedingte Entscheidungen über Medizinprodukte _____	59
5.3	Internationale Entwicklungen adaptiver Entscheidungspfade _____	60
5.4	Implementierungsstrategien der adaptiven Nutzenbewertung _____	63
	Dringender klinischer Handlungsbedarf _____	64
	Kontinuierliche Reduktion der Unsicherheit _____	64
	Erprobung in besonders spezialisierten Zentren und flexible Erprobungsstufen _____	65
5.5	Diskussion der adaptiven Nutzenbewertung _____	66
5.6	Adaptiver Ansatz über den Produktlebenszyklus _____	68
6	Zusammenfassung und Diskussion _____	71
6.1	Messen: Adaptive und alternative Studiendesigns _____	71
6.2	Bewertung: MCDA und Patientenpräferenzen _____	72
6.3	Entscheiden: Adaptive Nutzenbewertung und bedingte Entscheidung _____	73
	Literatur _____	74
	Die Autoren _____	81

Abkürzungsverzeichnis

AA	Accelerated Approval
AEG	Additional Evidence Generation
AHP	Analytic Hierarchy Process
AL	Adaptive Lizenzierung
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
AMNOG	Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AP	adaptive pathways („Adaptive Pfade“)
APDG	Adaptive Pathways Discussion Group
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Best-Worst Scaling
CA	Conjoint-Analyse
CDRH	Center for Devices and Radiological Health der FDA
CE	Conformité Européenne
CED	Coverage with Evidence Development
CMA	Conditional Marketing Authorization
DCE	Discrete-Choice Experiment
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European network for health technology assessment
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
F&E	Forschung und Entwicklung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
GKV-VSG	Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz)
HTA	Health Technology Assessment
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KH	Krankenhaus
KHEntgG	Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (Krankenhausentgeltgesetz)
MAPP	Medicine’s Adaptive Pathways to Patients
MCDA	Multi-Criteria Decision Analysis/multikriterielle Entscheidungsanalyse
MEA	Managed Entry Agreement
MP	Medizinprodukt(e)
MPG	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz)

MPV	Verordnung über Medizinprodukte
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
PIP	Poly Implant Prothèse
PMA	Pre-market approval
PMN	Pre-market notification
PMS	Post-market surveillance
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
REA	Rapid Relative Effectiveness Assessment
RTI	Research Triangle Institute (RTI International/RTI Health Solutions)
SAMMPRIS	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Bewertung von Methoden im Krankenhaus nach § 137c SGB V und VerfO G-BA	12
Abb. 2	Nutzenbewertung von NUB im Krankenhaus nach § 137h SGB V	14
Abb. 3	HTA versus EbM	19
Abb. 4	Studientypen in der medizinischen Forschung	38
Abb. 5	Ergebnisse des DCE der Patient Preference Initiative	49
Abb. 6	Zulassungsverfahren im Vergleich: EU & USA	53
Abb. 7	Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: klinischer Handlungsbedarf	64
Abb. 8	Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Reduktion der Unsicherheit	65
Abb. 9	Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Erprobung in spezialisierten Zentren	66
Abb. 10	Adaptive Pfade über den Produktlebenszyklus	69

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Klassifizierung von Medizinprodukten	9
Tab. 2	Vor- und Nachteile von randomisierten kontrollierten Studien	27
Tab. 3	Übersicht der Evidenzstufen nach Untersuchungs- und Behandlungsmethoden	30
Tab. 4	IDEAL Framework	50

Key Facts

1. Die Gesetzgebung nach § 137h SGB V führt die Nutzenbewertung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) mit Medizinprodukten hoher Klassen mit besonders invasivem Charakter ein.
2. Neben einem schnellen Zugang zu Innovationen sind die Qualität der Versorgung, die Sicherheit der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Klassen und somit die Transparenz der regulatorischen Entscheidungen wesentliche Schritte zu einem effizienten Gesundheitssystem.
3. Das Verfahren der Nutzenbewertung erfolgt über drei Phasen. Das Messen von kausalen Effekten, die Bewertung der Zielerreichung von Handlungsoptionen und das Entscheiden auf Basis eines aggregierten Gesamtnutzens.
4. Eine zeitkritische Nutzenbewertung von innovativen Methoden mit Medizinprodukten hoher Klassen kann durch eine dynamische Anpassung des Studiendesigns, unter der beständigen Abwägung der Evidenz mit dem Nutzenpotenzial respektive Schadensrisiko, ermöglicht werden.
5. Randomisierte kontrollierte Studien sind der Standard für die Effektmessung und den Kausalitätsnachweis. Aufgrund der Eigenschaften einer Innovation oder eines Komparators ist der direkte Nachweis kausaler Effekte nicht immer einwandfrei möglich. Die prospektive Planung von Erfolgskriterien und Vergleichstherapien sowie die Nutzung adaptiver und alternativer Studiendesigns zielen auf den bestmöglichen Evidenzgrad.
6. Die Komplexität multikriterieller Entscheidungsprobleme erfordert die Bewertung und Aggregation der realisierten Effektmaße mit dem Ziel der ordinalen oder kardinalen Skalierung des Gesamtnutzens. Erfolgt die Entscheidung durch Experten, sollte das Expertenurteil die Präferenzen der Patienten berücksichtigen.
7. Adaptive Patientenpfade zu Innovationen garantieren über einen prospektiven Studienplan oder die flexible Erprobung in Zentren mit struktureller, personeller und qualitativer Kompetenz einen schnellen Zugang bei akutem klinischem Handlungsbedarf. Das Konzept der zeitlich adaptiven Nutzenbewertung mit einer bedingten Erstattungsentscheidung zielt auf den Übergang von statischen regulativen Entscheidungsprozessen zur prospektiven Abwägung von Evidenz, Sicherheit und Nutzen über den gesamten Produktlebenszyklus.
8. Der Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung zielt auf einen flexiblen Zugang für Patienten zu innovativen Technologien bei der Anpassung der Erstattung an den vorliegenden Evidenzgrad und nachgewiesenen Patientennutzen.

Executive Summary

(1) Gesetzgebung: Neuregelung der Erstattungsfähigkeit

Innovative Medizinprodukte zielen auf die Qualität der Gesundheitsversorgung. Die Sicherheit von Medizinprodukten wird durch europäische Regulierungsbehörden überprüft und laufend überwacht. Politik, Regulierungsbehörden und Sachverständige sehen einen akuten Handlungsbedarf bei der aussagefähigen Bewertung des Nutzens von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)¹ mit Medizinprodukten hoher Klassen. Patienten, Versicherte und Leistungserbringer haben ein nachvollziehbares Interesse, über den Nutzen einer Methode² bzw. ihre Überlegenheit gegenüber einer Vergleichstherapie informiert zu sein. In diesem Kontext werden auch die nationalen Regelungen des Marktzugangs und der Erstattung von Medizinprodukten zunehmend hinterfragt. Das Bundesgesundheitsministerium hat am 17. Dezember 2014 einen ersten Regierungsentwurf für ein Versorgungsstärkungsgesetz im Geltungsbereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vorgelegt. Der Bundestag hat dieses Gesetz am 11. Juni 2015 beschlossen. Mit diesem Gesetzgebungsverfahren ist erstmalig mit dem § 137h SGB V eine Nutzenbewertung für NUB vorgesehen, die maßgeblich auf Medizinprodukten der Klassen IIb und III beruhen oder den aktiven implantierbaren Medizinprodukten zuzuordnen sind. Zudem muss die Anwendung dieser Untersuchungs- und Behandlungsmethoden einen besonders invasiven Charakter aufweisen und sie müssen auf einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept beruhen.³ Mit dem Gesetz hat der Gemeinsame Bundesausschuss zukünftig die gesetzliche Aufgabe, eine Nutzenbewertung durchzuführen. Die Nutzenbewertung erfolgt parallel zu einem Antrag auf ein NUB-Entgelt. Das Gesetz zur Nutzenbewertung regelt damit indirekt die Erstattung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

(2) Problemstellung: Sicherheit, Qualität und Transparenz

Neben einem schnellen und flächendeckenden Zugang zu Innovationen erwarten Patienten und Versicherte einen sicheren und wirtschaftlichen Einsatz

- 1 Soweit nicht anders angegeben, werden unter „*NUB*“ in diesem Text solche neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden verstanden, die vom § 137h SGB V betroffen sind. Dies sind neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Klassen und einem besonders invasiven Charakter beruht. Zudem muss die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweisen
- 2 Soweit nicht anders angegeben, wird unter „*Methode*“ in diesem Text eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode verstanden, die vom § 137h SGB V betroffen ist. Dies sind neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Klasse und einem besonders invasiven Charakter beruht. Zudem muss die Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweisen
- 3 Soweit nicht anders angegeben, beschreibt der Begriff „*Medizinprodukt*“ in diesem Text stets solche Medizinprodukte, die im § 137h SGB V adressiert sind. Dies sind Medizinprodukte der Klassen IIb und III oder aktive implantierbare Medizinprodukte, die im Rahmen einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode zum Einsatz kommen, auf einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept beruhen und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist.

von Medizinprodukten. Klinische Evidenz hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit kann durch klinische Studien dokumentiert werden. Patientenrelevante Endpunkte können gemessen und erwünschte sowie unerwünschte Effekte eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts nachgewiesen werden. Multiple Endpunkte sind die Basis der vergleichenden Effektivitätsmessung, wobei Nutzen und Schaden gegeneinander abgewogen werden müssen. Die Analyse der Wirtschaftlichkeit ist nur möglich, wenn es gelingt, den Patientennutzen⁴ in allen seinen Dimensionen abzubilden. Effizienz kann nur gewährleistet werden, wenn die Relation von Kosten und Nutzen die Grundlage der Erstattungsentscheidung⁵ ist. Die vergleichende Effektivitätsmessung, die Bewertung des Patientennutzens eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts sowie die regulatorischen Entscheidungsprozesse brauchen Zeit. Zeit, die betroffene Patienten in der Regel nicht haben. Die Optimierung des Zielkonfliktes zwischen einem hohen Evidenzgrad, dem maximalen Patientennutzen und der Minimierung des zeitlichen Umfangs der Nutzenbewertung ist eine Voraussetzung für ein effizientes Versorgungssystem. Für die Hersteller von Medizinprodukten ist es essentiell, dass die Bewertung des Patientennutzens transparent und die Entscheidungslogik planbar und nachvollziehbar ist.

(3) Phasen der Nutzenbewertung: Messen, Bewerten und Entscheiden

Zielsetzung einer NUB mit einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept ist es, Patientennutzen zu schaffen. Zielsetzung der Nutzenbewertung ist die Operationalisierung des Patientennutzens. Auf Basis einer vergleichenden Feststellung des Nutzens kann eine rationale Entscheidung durch die Regulierungsbehörden ermöglicht werden. Das Verfahren der Nutzenbewertung sollte transparente Entscheidungsprozesse garantieren und die dem Verfahren zugrundeliegenden medizinischen und gesundheitsökonomischen Grundlagen sollten dokumentiert werden. Grundsätzlich kann die Nutzenbewertung in drei Phasen unterteilt werden: Phase (1) bezieht sich auf das Messen von kausalen Effekten einer Intervention. Gegenstand der Messung können klinische und nicht-klinische Zielgrößen sein. Wesentlicher Diskussionsbedarf ergibt sich hinsichtlich des Studiendesigns. In Phase (2) geht es um die Be-

4 Die Bewertung des *Nutzens* erfolgt im Vergleich zu einer Alternative. Fällt dieser Vergleich positiv aus, handelt es sich um einen Zusatznutzen. Folglich bezieht sich das Ergebnis der Nutzenbewertung hier und im Folgenden auf den zusätzlichen Nutzen (Zusatznutzen).

5 Die *Vergütung* von Medizinprodukten im Sinne einer Preisfestsetzung für ein spezifisches Medizinprodukt oder im Rahmen einer Untersuchungs- oder Behandlungsmethode soll im Kontext dieses Textes nicht thematisiert werden. Betrachtet wird lediglich die *Erstattungsfähigkeit* von Medizinprodukten oder Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Sinne der Aufnahme in den Leistungskatalog und der Vorbereitung einer eventuellen Preisverhandlung. Die Erstattungsfähigkeit von medizinischen Leistungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist im Leistungskatalog der GKV dokumentiert. Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit trifft der Gemeinsame Bundesausschuss. Grundlage der Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit sind die Zulassung sowie die nachgewiesene Wirksamkeit in (klinischen) Studien.

wertung der gemessenen Effekte. Erwünschte oder unerwünschte Effekte können einen Nutzen respektive Schaden für den Patienten darstellen. Nutzen im ökonomischen Sinne resultiert aus der Bewertung der Effekte im Kontext einer Abwägung von Nutzen und Schaden. In der letzten Phase (3) geht es um die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit. Diskussionsbedarf ergibt sich hinsichtlich der Auswahl von Zielgrößen und der berücksichtigten Werturteile. Ein maximaler Patientennutzen kann nur garantiert werden, wenn sich die Entscheider neben dem klinischen Sachverstand an den Patientenpräferenzen orientieren. Dieser umfassende Prozess über alle drei Phasen kann als Verfahren der Nutzenbewertung bezeichnet werden. Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit bedarf geeigneter Methoden und ausreichender Evidenz über die kausalen Effekte, bewertet anhand der Präferenzen. Einer „subjektiv geprägten und damit häufig verzerrten“^[4] Nutzenbewertung kann so vorgebeugt werden.

(4) Anforderungen: Evidenzgrad, Nutzenpotenzial und Schadensrisiko

Realistische Vorgaben zur Evidenzgewinnung durch zielbezogene und adaptive Prozesse der klinischen Ergebnismessung, eine nachvollziehbare Bewertung von komparativen Effekten und eine frühzeitige Festlegung von Zielkriterien, Erfolgsgrößen und Entscheidungsregeln sind notwendig für eine zeitkritische Nutzenbewertung. Es bedarf der frühzeitigen Festlegung geeigneter Studiendesigns, welche adaptiv über die Zeit und auf die Besonderheiten der Medizinprodukte angepasst werden können. Die Bewertung erfordert die Offenlegung der Werturteile, welche bei der Abwägung von Nutzen und Schaden herangezogen werden. Erfolg und Misserfolg sollte vorab auf den Skalen der Effektmaße bzw. der Nutzenskala festgelegt werden. Ein Maß des Gesamtnutzens muss für die Entscheidung vorab konkretisiert werden. Nachvollziehbare Prozesse der Interpretation klinischer Daten und transparente Erstattungsentscheidungen sind wesentliche Forderungen eines innovationsfreundlichen Gesundheitssystems. Die Erstattungsentscheidung sollte die Besonderheiten von Medizinprodukten berücksichtigen und eine Abwägung zwischen Evidenzgrad und Zugang ermöglichen. Diese Herausforderungen an eine Nutzenbewertung von Medizinprodukten müssen in der Zukunft gelöst werden.

(5) Effektmessung: Definition von Endpunkten, Vergleichstherapie und Studiendesign

Das Messen ist ein Prozess, welcher einer Methode auf Basis klinischer oder nicht-klinischer Endpunkte einen numerischen Wert zuschreibt. Diese Zuschreibung kann auf Basis verschiedener Studientypen mit unterschiedlichen Evidenzgraden realisiert werden. Als Standard für den Kausalitätsnachweis gilt das randomisierte kontrollierte Studiendesign. Zuvor sollte jedoch geklärt werden, welche klinischen Zielkriterien, Zielgrößen oder Nutzendimensionen zur Beurteilung des klinischen Nutzens herangezogen werden können. Bei

der Bewertung von Gesundheitstechnologien werden nicht mehr nur so genannte „objektive“ klinische Maße (z.B. Laborparameter) gemessen („klinische Evidenz“), vielmehr gehen auch die subjektiven Bewertungen von Wirkungen und Nebenwirkungen einer Therapie seitens der Patienten ein. Probleme bei der Umsetzung von randomisierten kontrollierten Studien könnten in einer Berücksichtigung geringerer Evidenzgrade und der Berücksichtigung adaptiver und alternativer Studiendesigns resultieren. Grundsätzlich wäre eine enge Abstimmung der Studiendesigns mit den Regulierungsbehörden erforderlich.

(6) Bewertung der klinischen Effekte: Multikriterielle Entscheidungsanalyse

Die aktuellen Methoden des Health Technology Assessments, wie sie bei Arzneimitteln angewendet werden, sind für die Medizintechnik nur bedingt anwendbar. International wird die multikriterielle Entscheidungsanalyse als ein möglicher Weg angesehen, einige der Einschränkungen des herkömmlichen Health Technology Assessments zu überwinden. Effekte können einen Nutzen oder Schaden für den Patienten darstellen. Damit Entscheidungsträger den Gesamtnutzen eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Klasse gegenüber einer Vergleichstherapie dokumentieren können, müssen der potenziell erwartete Nutzen und Schaden der Methode mit Medizinprodukt hoher Klassen abgewogen werden. Folgt man dem Konzept der multikriteriellen Entscheidungsanalyse, müssen die in Studien gemessenen multiplen klinischen oder nicht-klinischen Effekte entsprechend ihrer Relevanz bewertet werden. Die bewerteten realisierten Effekte können dann gegebenenfalls zu einem Gesamtnutzen aggregiert werden. Nutzen im ökonomischen Sinne resultiert aus der Bewertung der klinischen Effekte und erfolgt in der Regel aus der Perspektive des Konsumenten der Leistung. Die Abwägung zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten sollte auf Basis wissenschaftlicher Studien erfolgen. Studien der Präferenzmessung können Entscheidungsträger über Werturteile von Versicherten, Patientenpräferenzen und das Expertenurteil informieren. In Abhängigkeit von der Entscheidung müssen unterschiedliche Anforderungen an das Skalenniveau des dokumentierten Gesamtnutzens gestellt werden (ordinal vs. kardinal).

(7) Adaptive Prozesse der Entscheidung: Zeitkritische Patientenpfade zu Innovationen

Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit neuem theoretisch-wissenschaftlichem Konzept und Medizinprodukten hoher Klassen (mit besonders invasivem Charakter) wird durch den Vergleich der Gesamtnutzen auf Basis der bewerteten Effekte getroffen. Zunehmend wird ein Übergang von den traditionellen regulativen Entscheidungsprozessen zu neuen Ansätzen der Entscheidungsfindung

und der bedingten Erstattung diskutiert. Eine starke internationale Verbreitung erfährt das Konzept der adaptiven Lizenzierung bzw. bedingten Erstattung. Das Konzept wird in unterschiedlichen Varianten in den USA, Kanada, Singapur, Großbritannien oder bei der Europäischen Arzneimittelbehörde diskutiert. In den vergangenen Jahren hat sich eine Vielzahl von Ansätzen mit der prospektiven Planung der Zulassung und Erstattung beschäftigt. Die European Medicines Agency (EMA) spricht aktuell von „adaptive pathways“ bzw. „adaptiven Pfaden zur Innovation“. Konzepte der adaptiven Nutzenbewertung stellen eine zeitlich flexible Abwägung von Evidenz und Nutzen- respektive Schadenspotenzial in den Mittelpunkt. Innovativen Methoden würde im Rahmen eines solchen Entscheidungsprozesses zunächst auf Basis hinreichender Evidenz ein Nutzen oder Potenzial zuerkannt werden. Die explizite Höhe des zusätzlichen Nutzens würde über einen definierten Zeitraum mittels weiterführender Studien bestimmt. Adaptive Pfade ermöglichen einen schnellen Zugang zu Innovationen, könnten zu Teilen die Besonderheiten der eingesetzten Medizinprodukte berücksichtigen und kontinuierlich die Sicherheit für die Patienten überwachen. Die Implementierung der adaptiven Nutzenbewertung kann in drei Varianten erfolgen. Zum einen über einen hohen akuten klinischen Handlungsbedarf oder über einen prospektiven Studienplan zur kontinuierlichen Reduktion der Unsicherheit. Schließlich kann die Erprobung über die flexible Erprobung in besonders spezialisierten Zentren erfolgen.

Patienten erheben zunehmend die Forderung nach einem zeitnahen Zugang zu innovativen Therapien.^[2] Die Entwicklung von MP und NUB mit kritischem klinischem Handlungsbedarf, resultiert in der Forderung nach einem schnellen Marktzugang, damit die Patienten schnellstmöglich von der Innovation profitieren.^[2] Von dieser Forderung sollen Patienten mit chronischen, langsam oder irreversibel fortschreitenden Krankheiten, für die es nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten gibt, profitieren. Ungedeckte Handlungsbedarfe sollten ein wesentliches Entscheidungskriterium bei der Abwägung zwischen Zugang und Evidenz darstellen.^[2]

1 Problemstellung, Auftrag und Zielsetzung

Zielsetzung der Nutzenbewertung ist die Darlegung eines kausalen Zusammenhangs zwischen Intervention und positivem oder negativem Effekt für den Patienten. Dieser Wirksamkeitsnachweis ist Gegenstand der evidenzbasierten Medizin. Gesundheit ist ein multidimensionales Konstrukt und wird in klinischen und nicht-klinischen Effektparametern gemessen. Patientenrelevante Zielgrößen in der Bewertung von Arzneimitteln sind gemäß § 35a SGB V die Mortalität, die Morbidität und die Lebensqualität. Als mögliche Nutzendimensionen des Patientennutzens sollen insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkung und die Verbesserung der Lebensqualität berücksichtigt werden (§ 35b SGB V). Diese Dimensionen könnten auch auf Medizinprodukte übertragen werden. Endpunkte sollten zuverlässig und korrekt Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden.

1.1 Kritik an der Zulassungspraxis

Der Weltmarkt für Medizintechnologien belief sich im Jahr 2012 auf ca. 220 Milliarden Euro. Allein der europäische Markt für Medizintechnologien wird dabei auf 70 Milliarden Euro geschätzt.^[3] Davon entfallen ca. 22 Milliarden Euro auf den deutschen Markt.^[3] In dieser Branche arbeiten in Deutschland ca. 190.000 Menschen in über 12.000 Unternehmen.^[3] Angesichts des immensen Fortschritts und des immer schneller wachsenden Anteils von innovativen Medizinprodukten (MP) hat der Markt für MP eine wichtige ökonomische Bedeutung.^[4] Der deutsche Markt ist hinter den USA und Japan der drittgrößte Medizintechnik-Markt der Welt.^[3]

Innovative MP sind imstande, Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zu verbessern. Wenn MP jedoch Mängel aufweisen, stellen sie eine Gefährdung für den Patienten dar.^[5] Kritisch diskutiert wurde die SAMMPRIS-Studie (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis), welche dokumentierte, dass bei der Behandlung von intrakraniellen Stenosen mit Wingspan-Stents das Risiko für Schlaganfälle und Todesfälle zweieinhalb Mal höher war, als bei der intensiven medikamentösen Therapie.^[6] Zudem warnten Experten bei Metall-auf-Metall-Hüftprothesen davor, dass es zu gesundheitsschädlichem Metallabrieb kommen könnte.^[7, 8] In den letzten Jahren wurden daneben unter anderem ein undichtes Lungenversiegelungssystem (PleuraSeal®) und die Elektrode Sprint Fidelis® vom Markt genommen.^[7, 9, 10] Diese Vorkommnisse lösten weltweit Reaktionen bei Regulierungsbehörden aus. Die Kritik an den Markteintrittsregelungen von MP wurden heftiger^[11], als aufgrund krimineller Machenschaften des französischen Herstellers von Brustimplantaten PIP (Poly Implant Prothèse) statt medizinischem, nichtzulässiges Silikon für die Herstellung des Implantates verwendet wurde.^[12] Aufgrund der Ereignisse^[13-15] sah man sich auf europäischer Ebene veranlasst, die bestehenden Kriterien für die Zulassung vor dem Inverkehrbringen und die Überwachung nach dem Inverkehrbringen^[16] zu ändern.^[17] Kritiker des europäischen Zulassungssystems verweisen darauf, dass im Vergleich zu den USA der europaweite Marktzugang relativ früh erfolgt.^[9, 10, 18]

In Deutschland wurde in diesem Zusammenhang von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kritisiert, dass der patientenrelevante Nutzen bisher weder beim Marktzugang noch in Zusammenhang mit der Erstattungsfähigkeit systematisch geprüft wird. Aus diesem Grund sprach man sich dafür aus, dass die Prozesse für MP mit „mittlerem oder hohem Risikopotenzial und solche mit relevantem ökonomischen Mehraufwand grundlegend neu reguliert und strukturiert werden“ sollen.^[9] Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat am 17. Dezember 2014 einen ersten Regierungsentwurf für ein „Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (GKV-VSG) vorgelegt. Der Bundestag hat dieses Gesetz am 11. Juni 2015 beschlossen. Das Gesetz regelt für eine eng definierte Gruppe von NUB die Durchführung einer Nutzenbewertung und damit für diese die Erstattungsfähigkeit durch die GKV. Der G-BA hat damit zukünftig die gesetzliche Aufgabe, für MP der Klassen IIb und III mit neuem theoretisch-wissenschaftlichen Konzept und besonders invasivem Charakter eine Nutzenbewertung durchzuführen. Die Nutzenbewertung wird parallel zu einem NUB-Entgeltantrag nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes initiiert.

Nach Inkrafttreten des Gesetzes sind die anfragenden Krankenhäuser erstmals verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Methoden mit neuem theoretisch-wissenschaftlichem Konzept sowie zu der Anwendung des MP vorzulegen. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Benehmen mit dem Herstel-

ler derjenigen MP der Klassen IIb und III, die im NUB-antragstellenden Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen. Die Organe der Selbstverwaltung stehen vor der Aufgabe, die Leistungsfähigkeit durch die Abwägung des Nutzens und Schadens (bzw. des Nutzen- und Schadenspotenzials) zu ermitteln. Die Leistungsfähigkeit wird durch das Potenzial und den Nutzen dokumentiert.

Der Nutzen wird aus multiplen Zielkriterien bzw. patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet. Die aktuelle Diskussion über die gesetzlichen Änderungen sowie die Aufgabendefinitionen des G-BA und IQWiG im Gesundheitswesen stärken das Konzept der evidenzbasierten Medizin (EbM) als Grundvoraussetzung für eine am Patientennutzen ausgerichtete Gesundheitsversorgung.^[19]

Durch das Messen der klinischen Effekte, das Bewerten der realisierten Erfolgsgrößen und eine Abwägung von Nutzen und Schaden soll eine Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit der Methode vorgenommen werden. Das Bewertungsverfahren bzw. die rationale Entscheidung über den Marktzugang und die Erstattung soll die Qualität der Versorgung garantieren. Das Bewertungsverfahren wird im Gesetz oder als Verfahrensanweisung der zuständigen Behörden und Institutionen vorgegeben. Offen bleibt, wie diese regulatorischen Verfahren inhaltlich strukturiert und angewendet werden können.

1.2 Fragestellungen des Gutachtens

In Anbetracht der aktuellen Entwicklungen in Bezug auf die Einführung einer Nutzenbewertung für NUB mit neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepten und MP der Klassen IIb und III sowie aktive MP im Rahmen des § 137h SGB V formuliert dieser Beitrag die Anforderungen an eine sachadäquate Nutzenbewertung von Methoden mit MP höherer Klassen. Im Rahmen dieses Gutachtens soll verschiedenen Fragestellungen nachgegangen werden:

- Wie kann ein sachadäquates Verfahren der Nutzenbewertung für nicht-medikamentöse Methoden mit MP umgesetzt werden?
- Wie kann die klinische Erfolgsmessung von neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepten umgesetzt werden?
- Wie können die Patienten bei der Bewertung der gemessenen klinischen Studienergebnisse ausreichend berücksichtigt werden?
- Wie kann der aggregierte Gesamtnutzen, basierend auf multiplen klinischen und nicht-klinischen Endpunkten, aggregiert werden?
- Gibt es internationale Erfahrungen zu effizienten Bewertungsverfahren, welche die Abwägung von zeitkritischem Zugang und Sicherheit optimal unterstützen?

Im Rahmen dieses Gutachtens erfolgt die

- Dokumentation der gesetzlichen Voraussetzungen in Verbindung mit den Rahmenbedingungen aus dem GKV-Versorgungsstärkungsgesetz.
- Definition der Problemstellung der Nutzenbewertung von NUB.
- Dokumentation der Konzepte der Nutzenbewertung, unter anderem auf Basis des IQWiG- Methodenpapiers.
- Dokumentation der Anforderungen an die Prozesse des Messens, Bewertens und Entscheidens.
- Diskussion der methodischen Grundlagen in Bezug auf neue theoretisch-wissenschaftliche Konzepte von NUB mit MP hoher Klassen.
- Dokumentation von möglichen Lösungsansätzen im Kontext der adaptiven Nutzenbewertung und bedingten Erstattung.

1.3 Zielsetzung des Gutachtens

Mit der Einführung des § 137h SGB V wird die Nutzenbewertung von NUB mit MP mit einem hohen Risikopotenzial neu strukturiert. Diese Publikation fokussiert die methodischen Herausforderungen bei der Nutzenbewertung von innovativen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

Vor diesem Hintergrund verfolgt dieses Gutachten drei Ziele:

1. Diskussion des Messens von klinischen und nicht-klinischen Erfolgskriterien

Das Messen stellt eine wesentliche Herausforderung im Nutzenbewertungsverfahren dar. Die Entscheider stellen zunehmend höhere Anforderungen an den Evidenzgrad, wonach der Goldstandard des wissenschaftlichen Nachweises der Kausalität von Effekten mittels randomisierter kontrollierter Studien (RCT) erbracht werden sollte. Dies ist jedoch dann problembehaftet, wenn die Umsetzung von konventionellen Studiendesigns zu komplex, zu zeitintensiv oder schlichtweg unmöglich ist. Selbst wenn Effekte objektiv nach allen Anforderungen an eine RCT gemessen werden, stehen diese Daten nicht immer in einer Beziehung zu den in der Realität zu beobachtenden Ergebnissen. Zudem sind RCT-Daten für MP in den Entscheidungsprozessen nicht immer verfügbar. Die Gestaltung und Umsetzung von konventionellen Studien ist teilweise schwierig. Einen Lösungsansatz stellen adaptive Studiendesigns dar. Ein adaptives Design kann als (klinische) Studie definiert werden, die prospektiv geplante Änderungen basierend auf der Akkumulation von Studiendaten erlaubt, ohne dabei die Integrität und Validität der Studie zu verletzen.^[20] Adaptive Designs eröffnen damit die Möglichkeit, erste Studienergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten während der Durchführung auszuwerten und das Studiendesign entsprechend anzupassen.^[2] Wenn sie richtig umgesetzt werden, können adaptive Designs demnach den Ressourcenbedarf reduzieren und/oder die Chance auf den Studien-erfolg erhöhen.^[20]

2. Diskussion multikriterieller Entscheidungsprobleme und Patientenpräferenzen

Nahezu jede Aktivität im Gesundheitswesen basiert auf der Bewertung von Alternativen. Alternativen werden oft durch mehrere Eigenschaften beschrieben. Neue Methoden können nur durch multiple Zielkriterien beschrieben und gegeneinander abgegrenzt werden. Auf der regulatorischen Ebene beurteilen Entscheidungsträger multiple klinische oder nicht-klinische Endpunkte, um den Erfolg oder Misserfolg einer Maßnahme zu beurteilen bzw. über deren Erstattungsfähigkeit zu entscheiden. Auf klinischer Ebene bewerten Ärzte Handlungsoptionen für die Therapie von Patienten innerhalb der von politischen Entscheidungsträgern festgesetzten Zielkriterien. Schließlich bewerten Patienten die ihnen vorgelegten Behandlungsalternativen im Bestreben ihr allgemeines Wohlbefinden zu erhöhen.^[21] Eine Grundidee bei der Bewertung des Patientennutzens ist, dass sich das Beurteilungsobjekt durch ein oder mehrere Eigenschaften (Attribute oder Beurteilungskriterien) beschreiben lässt.^[22, 23] Damit werden Beurteilungsobjekte als Bündel von Eigenschaften definiert.^[24] Bei der Nutzenbewertung werden damit nicht mehr nur klinische oder nicht-klinische Erfolgsparameter (z.B. Laborparameter) gemessen, sondern auch der Nutzen und Schaden gegeneinander auf Basis von Werturteilen oder Patientenpräferenzen abgewogen.^[25] International wird die multikriterielle Entscheidungsanalyse (Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA) als möglicher Lösungsansatz diskutiert. Dabei beschreibt MCDA als Oberbegriff verschiedene analytische Methoden zur Berücksichtigung multipler Entscheidungskriterien.^[26, 27] Allen Ansätzen ist gemein, dass der Patientennutzen (Gesamtnutzen) als multidimensionales Konstrukt angesehen wird, welcher nur unter Einbeziehung der betroffenen Patienten oder weiterer Stakeholder bewertet werden kann. MCDA kann damit eingesetzt werden, um komplexe Entscheidungen über neue theoretisch-wissenschaftliche Konzepte zu unterstützen und die Partizipation von Patienten zu fördern.^[28]

3. Diskussion der Abwägung von zeitkritischem Zugang und bestmöglichem Evidenzgrad

Die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit wird auf Basis der Informationen über den Gesamtnutzen getroffen. Eine rational begründete Entscheidung über MP basiert auf vorab definierten Zielen und transparenten Werturteilen. Die Entscheidungskriterien können von den Zielen der Effektivität und der Wirtschaftlichkeit eines MP abgeleitet werden. Gegenstand der Entscheidung können die Innovationen und Vergleichstherapien in einem Indikationsgebiet sein (indikationsspezifische Entscheidung). Denkbar, aber in Deutschland aktuell nicht angewandt, ist auch eine Entscheidung über alle Indikationsgebiete (indikationsübergreifende Entscheidung). Vor dem Hintergrund des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes lassen sich für die Ausgestaltung der Nutzenbewertung von NUB mit MP hoher Sicherheitsklasse unterschiedliche Vorgehensweisen ableiten. Vor dem Hintergrund des zunehmenden

Drucks der Patienten auf den rechtzeitigen bzw. zeitkritischen Zugang zu innovativen Behandlungsmethoden und MP, vor allem bei Indikationen mit ungedecktem Handlungsbedarf, müssen Ansätze für einen sicheren und qualitativ hochwertigen, aber zugleich zeitnahen Zugang geschaffen werden. Die adaptiven Pfade kommen ursprünglich aus der Zulassung von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen. Dieser Ansatz wird aktuell sowohl von der EMA^[29], dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Food and Drug Administration (FDA) genutzt.^[30] Die adaptiven Pfade ermöglichen einen schnelleren Zugang von Patienten zu innovativen Therapien. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in diesem Verfahren sowohl die Patienten, Leistungserbringer, Hersteller als auch Aufsichtsbehörden bereit sein müssen, höhere Risiken und Unsicherheiten in Bezug auf den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit zu akzeptieren.^[2, 30] Ausgehend vom bisherigen Status Quo in Deutschland könnten diese adaptiven Pfade einen signifikanten Beitrag zur Patientensicherheit leisten. Bezogen auf die Nutzenbewertung von NUB mit MP hoher Klassen stellen adaptive Pfade gewissermaßen eine verlängerte Erprobungsregelung dar. NUB mit MP hoher Klassen würden zunächst „vorläufig“ bewertet und ein entsprechender Nutzen zuerkannt. Über die explizite Höhe des zusätzlichen Nutzens im Vergleich zu bereits etablierten Verfahren würde über einen definierten Zeitraum mittels umfangreicherer Studien entschieden. Einen ähnlichen Prozess beschreibt auch die neue Regelung des § 137h SGB V.

Das Gutachten formuliert die Anforderungen an eine sachadäquate Nutzenbewertung von Methoden mit MP höherer Klassen auf Basis des IQWiG-Methodenberichtes 4.2^[1], der neuen Gesetzgebung und unter Berücksichtigung der internationalen Erfahrungen sowie der Besonderheiten von MP hoher Klassen.

2 Definition und Neuordnung der Erstattungsfähigkeit

2.1 Definition Medizinprodukte

MP sind gekennzeichnet durch eine immense Heterogenität. Sie erstrecken sich über ein Spektrum, das von Pflastern und Verbandsmitteln über Kanülen bis hin zu technischen medizinischen Großgeräten, wie Magnet-Resonanz-Tomographen, Herzschrittmachern und Implantaten reicht.^[4] Die Anwendungsbereiche gehen von der Therapie und Diagnostik bis zur Prävention und Rehabilitation. Schätzungen gehen von 10.000 Produktgruppen sowie von einer Gesamtzahl von 400.000 verschiedenen MP aus.^[31]

Per Definition erfüllen MP einen medizinischen Zweck und sind für die Anwendung am Menschen bestimmt.^[32] Gemäß § 3 Medizinproduktegesetz (MPG) sind MP „alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des MPs eingesetzten Software“. MP müssen vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmt sein.

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass alle zu medizinischen Zwecken im oder am menschlichen Körper eingesetzten Produkte, die überwiegend auf physikalischem Weg funktionieren, MP sind.^[4] Ihre Zweckbestimmung kön-

nen MP im Allgemeinen auf mechanische, chemische, physikalisch-chemische oder ähnliche Funktionsweise erreichen. Aus diesem Grund haben Hersteller von MP die Funktionstauglichkeit der Produkte nachzuweisen und nicht wie bei Arzneimitteln einen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen.^[4]

2.2 Produktklassifizierung

Jedes MP, das in Deutschland in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen wird, muss die „Grundlegenden Anforderungen“ erfüllen.^[33] Aus diesem Grund ist jeder Hersteller verpflichtet, das MP entsprechend seiner Zweckbestimmung und unter Berücksichtigung von Definitionen und Anwendungsregeln nach vorgegebenen Direktiven zu klassifizieren^[33], d.h. einer Klasse zuzuweisen. Die Klassifizierung obliegt der Eigenverantwortung des Herstellers anhand der Vorgaben der Richtlinie 98/79/EG 189 der Europäischen Union und des § 13 MPG.

Europäische Richtlinien^[34-36], die in Deutschland durch das Medizinproduktegesetz^[32] sowie weiteren Verordnungen^[37] umgesetzt werden, sehen einen nicht staatlichen Prozess für MP vor, bei dem im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens darüber entschieden wird, ob das Produkt grundlegende Anforderungen an Sicherheit und Leistungsfähigkeit erfüllt. Die CE-Kennzeichnung des MP, nach erfolgreichem Abschluss der Bewertung, erlaubt die Inbetriebnahme sowie Handelsfreiheit im europäischen Wirtschaftsraum.^[34]

Der Detaillierungsgrad des Verfahrens wird dabei durch die Zugehörigkeit des MP zu einer der vier Klassen bestimmt (s. Tab. 1).^[5, 34, 38, 39]

- Zur **Klasse I** gehören Produkte mit geringem Risikopotenzial, wie Kompressionsstrümpfe, Gehhilfen, orthopädische Hilfsmittel, Tupfer und Krankenpflegeartikel. Diese MP sind grundsätzlich nicht invasiv.
- MP der **Klasse IIa** sind solche mit mittlerem Risikopotenzial, z.B. Spritzen, Atembeutel, die meisten Katheter und Hörgeräte.
- In **Klasse IIb** fallen Produkte, die ein erhöhtes Risikopotenzial aufweisen, wie chirurgisch invasive Einmalprodukte, Kompressen zur Behandlung von Brandwunden, Blutwärmegeräte und Produkte zur Empfängnisverhütung.
- Die **Klasse III** enthält Produkte mit hohem Risikopotenzial, wie künstliche Herzklappen und Herzschrittmacher, resorbierbare Materialien und Produkte mit Arzneimittelbestandteilen.^[4, 5, 39]

Die Zuordnung zu den unterschiedlichen Klassen basiert in Europa sowohl auf praktischen als auch ökonomischen Erwägungen, weil die Zertifizierungskosten und der Aufwand bei Medizinprodukten mit geringerem Gefährdungspotenzial geringer ausfallen.^[4] Die Klassifizierung richtet sich nach der potenziellen Gefährlichkeit des MP und berücksichtigt die möglichen Risiken in Zusammenhang mit der technischen Auslegung der Produkte und ihrer Herstellung.^[4]

Tab. 1 Klassifizierung von Medizinprodukten

Klasse	Risiko- potenzial	Einbindung „Benannter Stellen“ in den Zertifizierungs- prozess	Beispiele
Klasse I	Niedrig	Keine	Brillen, Stethoskope, Mundspatel, Urinflaschen, Halskrausen, Inkontinenzeinlagen, Dekubitusmatratzen
Klasse IIa	Mittel	Produktherstellung	Externe Hörgeräte, Kontaktlinsen, Blasenkatheter, Kanülen, diagnostischer Ultraschall
Klasse IIb	Erhöht	Produktherstellung und -auslegung	Stents, Dialysatoren, chirurgische Laser, externe Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Röntgengeräte, Kondome
Klasse III	Hoch	Produktherstellung und -auslegung	Herzklappen, Hüft-, Schulter- & Kniegelenkprothesen, Brustimplantate, intrakranielle Stents, koronare Stents

2.3 Konformitätsbewertungsverfahren und Erprobungsregelung

CE-Kennzeichnung und Grundlegende Anforderungen

Gemäß § 6 Abs. 1 MPG darf ein MP bis auf einige dort genannte Ausnahmen nur in Verkehr gebracht werden, wenn es eine CE-Kennzeichnung besitzt. Das CE-Kennzeichen ist eine EU-Kennzeichnung und stellt die Übereinstimmung mit den europäischen Normen sowie die Einhaltung der nationalen Medizinproduktegesetze dar, welche jedoch auf fünf Jahre begrenzt ist. Das CE-Zeichen bestätigt im Europäischen Wirtschaftsraum die „Konformität“ und „Verkehrsfähigkeit“ eines MP. Das CE-Zeichen gilt als Nachweis, dass eine Risikoanalyse sowie klinische Bewertung stattgefunden haben.^[40, 41]

Mit der CE-Kennzeichnung wird die Zulässigkeit von Herstellung und Betrieb im europäischen Wirtschaftsraum erklärt.^[4] Damit kann das MP ungehindert in den Verkehr gebracht und vertrieben werden.^[42] Zudem gilt eine CE-Kennzeichnung als Grundvoraussetzung für eine Kostenerstattung von MP im Rahmen der GKV.

Um eine CE-Kennung für ein MP der Klasse IIa oder höher zu erhalten, stellt der Hersteller einen Antrag an eine sogenannte Benannte Stelle, von denen in Deutschland derzeit 16 durch das BMG beziehungsweise durch die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und MP akkreditiert sind. Hersteller können innerhalb der EU frei entscheiden, von welcher Benannten Stelle sie ein Produkt zertifizieren lassen wollen.^[34]

Die Grundlegenden Anforderungen fokussieren den Nachweis der Sicherheit eines CE-gekennzeichneten MP, es muss darüber hinaus funktionstauglich

und leistungsfähig sein.^[4] Die Bewertung und Feststellung der Übereinstimmung der MP mit den Grundlegenden Anforderungen nach § 7 MPG regelt die Verordnung über MP (MPV).

Bestandteil der Grundlegenden Anforderungen gem. § 7 MPG ist die klinische Bewertung, die für jedes Produkt durchzuführen ist. § 19 MPG fordert den Beleg für die Erfüllung des vorgesehenen medizinischen Verwendungszwecks durch eine klinische Bewertung. Im Rahmen der klinischen Bewertung ist auch die Unbedenklichkeit der MP durch Abwägung von Risiken und Nutzen zu belegen. Der Umfang der klinischen Bewertung ist aufgrund der unterschiedlichen Komplexität und des variierenden Risikopotenzials sehr unterschiedlich. Die klinische Bewertung kann einerseits auf bereits vorhandene wissenschaftliche Erkenntnisse gestützt werden und ist zusätzlich durch einen Bericht mit kritischer Würdigung zu ergänzen.^[33] Neben diesem Literaturweg kommt auch eine klinische Prüfung in Betracht. Sie stellt einen Unterfall zur klinischen Bewertung dar und ist nicht etwa mit dieser gleichzusetzen. Sie ist ein möglicher Weg, die Anforderungen an die klinische Bewertung zu erfüllen.^[4]

Die Entscheidung, ob eine klinische Bewertung oder eine klinische Prüfung durchgeführt wird, trifft der Hersteller. Ist die Einschaltung einer Benannten Stelle erforderlich, so hat diese über die Notwendigkeit einer klinischen Prüfung zu entscheiden. Durch die klinische Bewertung oder die klinische Prüfung wird die medizinische Leistungsfähigkeit der Produkte im Hinblick auf die Zweckbestimmung nachgewiesen.^[4]

Konformitätsbewertung

Die CE-Kennzeichnung darf nur erfolgen, wenn die Grundlegenden Anforderungen eingehalten werden und wenn der Hersteller ein Konformitätsbewertungsverfahren durchführt hat. Die Konformitätsbewertung soll objektive Hinweise auf Sicherheit, Leistung, Nutzen und Risiken geben.^[43, 44] Ziel des Konformitätsbewertungsverfahrens ist es, die Behörden in die Lage zu versetzen, sich zu vergewissern, dass die in Verkehr gebrachten Produkte insbesondere in Bezug auf den Gesundheitsschutz und die Sicherheit der Benutzer und Verbraucher den Anforderungen der Richtlinien gerecht werden.^[4, 33] Welches gesetzlich festgelegte Konformitätsbewertungsverfahren ein bestimmtes Produkt durchlaufen muss, legt die Zuordnung zu einer der vier Klassen fest. Mit einer erhöhten Gefährlichkeit eines Produktes steigt das Ausmaß der Kontrolle im Rahmen eines durchzuführenden (modularen) Konformitätsbewertungsverfahrens.^[4]

Erlaubnis- und Verbotsvorbehalt

Die Mehrzahl gerade der risikobehafteten MP (Klasse IIb und III) wird im stationären Sektor eingesetzt. Während NUB im ambulanten Sektor nur dann

angewendet und erstattet werden dürfen, wenn der G-BA einen entsprechenden positiven Beschluss gefasst hat (*Verbot mit Erlaubnisvorbehalt*), können im stationären Bereich alle Leistungen erbracht werden, sofern der G-BA die Erstattungsfähigkeit nicht untersagt (*Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt*).^[9] Laut § 137c Abs. 1 SGB V können NUB in der stationären Versorgung grundsätzlich ohne vorherige Prüfung durch den G-BA zu Lasten der GKV erbracht werden. Dies gilt sowohl für NUB mit als auch ohne Anwendung von MP. Zudem können Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, zu denen der G-BA noch keine Entscheidung getroffen hat, laut § 137c Abs. 3 SGB V im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten und ihre Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst erfolgt, sie also insbesondere medizinisch indiziert und notwendig sind. Der Ablauf des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137c SGB V wird in Abbildung 1 dargestellt.

Erprobungsregelung

Durch das Versorgungsstrukturgesetz wurden 2012 die Regelungen zur Methodenbewertung ambulanter und stationärer nicht-medikamentöser Verfahren vom G-BA erneuert. Für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 SGB V (ambulant) oder § 137c SGB V (stationär), bei denen der G-BA im Rahmen der Methodenbewertung zu der Feststellung gelangt, dass der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, sich aber ein Potenzial zur erforderlichen Behandlungsalternative erkennen lässt, hat der Ausschuss die Möglichkeit eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu beschließen.

Der G-BA muss die Untersuchungs- und Behandlungsmethode von der Erstattung der Gesetzlichen Krankenversicherung ausschließen, sobald nach der abgeschlossenen Erprobung festgestellt wird, dass die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht den Kriterien gemäß § 137c Abs. 1 SGB V entspricht. Beruht die technische Anwendung der innovativen Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines MP, darf der G-BA gemäß § 137e Abs. 6 SGB V einen Beschluss zur Erprobung nach Absatz 1 nur dann erlassen, wenn sich die Hersteller dieses MP dazu bereit erklären, die Übernahme der entstehenden Kosten für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution nach Absatz 5 zu gewährleisten. Für den Fall, dass eine Erprobung daran scheitert, dass eine angemessene Kostenübernahme von Herstellern oder sonstigen Unternehmen nicht zustande kommt, sieht § 137e Abs. 5/6 SGB V vor, dass die Methode ausgeschlossen werden kann, da ihr Nutzen nicht hinreichend belegt ist.

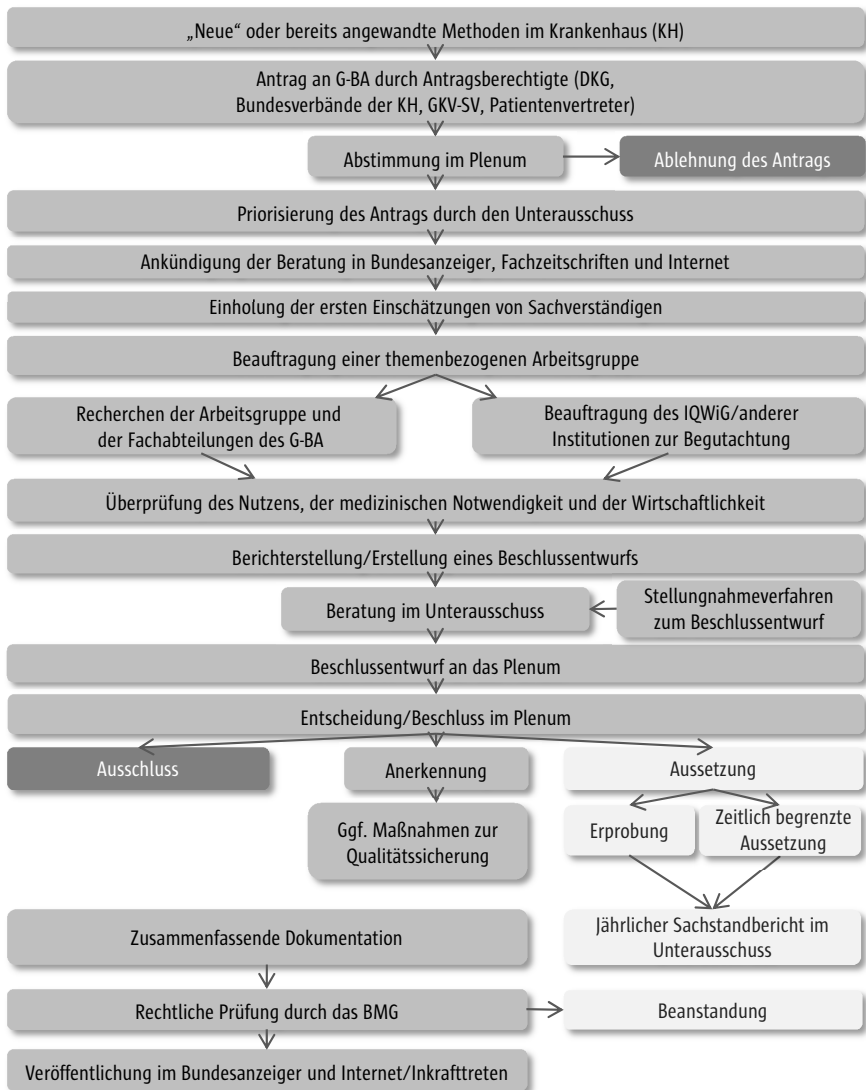


Abb. 1 Bewertung von Methoden im Krankenhaus nach § 137c SGB V und Verfo G-BA

2.4 Neuordnung der Nutzenbewertung

Vom Bundeskabinett wurde im Dezember 2014 der Entwurf eines „Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung“ vorgelegt. Dieser Entwurf wurde am 11. Juni 2015 durch den Bundestag beschlossen. Das Gesetz zielt darauf ab „die Nutzenbewertung neuer Methoden mit Medizinprodukten hoher Klasse zu stärken.“^[45] Hierbei wird für neue Methoden, bei denen MP mit hoher Klasse verwendet werden und für welche die Krankenhäuser nach dem Krankenhausentgeltgesetz (§ 6 Abs. 2 Satz 3

KHEntgG) eine Vergütung bzw. ein Entgelt anstreben „ein systematisches, obligatorisches und fristgebundenes Verfahren zur Bewertung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vorgesehen.“^[45] Dieses verpflichtende Verfahren nach § 137h SGB V wird (auch) als frühe Nutzenbewertung bezeichnet.^[46] Die Bezeichnung der frühen Nutzenbewertung an dieser Stelle sollte jedoch nicht mit dem Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) gleichgesetzt werden.^[47] Innerhalb des § 137h SGB V werden der Inhalt, der grobe Ablauf, die Zuständigkeit, die Beteiligung verschiedener Institutionen und die Anwendbarkeit dieses Nutzenbewertungsverfahrens definiert.

Das Verfahren zur Nutzenbewertung beginnt regulär mit zwei parallel ablaufenden Prozessen. Zum einen stellt ein Krankenhaus, das eine NUB erbringen möchte, die maßgeblich auf der Anwendung eines MP hoher Klasse mit besonders invasivem Charakter beruht, erstmalig zu der jeweiligen Methode eine Anfrage nach § 6 Abs. 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (Antrag auf Vergütung einer NUB beim InEK). Zugleich übermittelt das antragstellende Krankenhaus im Benehmen mit dem Hersteller Informationen über die NUB mit neuem theoretisch-wissenschaftlichem Konzept dem G-BA. Vor dem regelmäßigen Beginn des Verfahrens soll sich das Krankenhaus bereits einen Überblick über Wirksamkeit und Nutzen der Methode verschaffen und hierzu Informationen vom Hersteller, der das anzuwendende MP produziert, einholen.^[45]

Nach dem Eingang der Informationen beim G-BA, prüft dieser innerhalb von zwei Wochen, ob es sich um eine Methode handelt, die auf einem neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept und maßgeblich auf dem Einsatz eines MP mit hoher Klasse und besonders invasivem Charakter beruht.^[45] Kommt der G-BA zu einem positiven Ergebnis, wird die Beratung zu dieser Methode innerhalb von zwei Wochen im Internet öffentlich bekanntgemacht. Mit dieser Bekanntmachung geht ein Aufruf an alle Krankenhäuser, die eine Erbringung der neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode vorsehen, sowie die jeweils betroffenen Medizinproduktehersteller einher, weitere wichtige Informationen zur betreffenden Methode innerhalb eines Monats an den G-BA zu übermitteln.^[45]

Liegen dem G-BA alle relevanten Unterlagen vor, beginnt die dreimonatige Frist des Bewertungsverfahrens. Im Rahmen des Bewertungsprozesses kann der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Bewertung der vorliegenden Unterlagen beauftragen.^[45] Das Bewertungsverfahren lässt drei mögliche abschließende Beschlussvarianten zu (s. Abb. 2):

1. ein belegbarer ausreichender Nutzen der NUB liegt vor → Anerkennung
2. Nutzen ist noch nicht hinreichend belegt, aber die Methode bietet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative → Anerkennung eines potenziellen Nutzens/Potenzials und ggf. Erprobung
3. NUB ist schädlich oder unwirksam und bietet kein Potenzial als Behandlungsalternative → Ausschluss

2 Definition und Neuordnung der Erstattungsfähigkeit

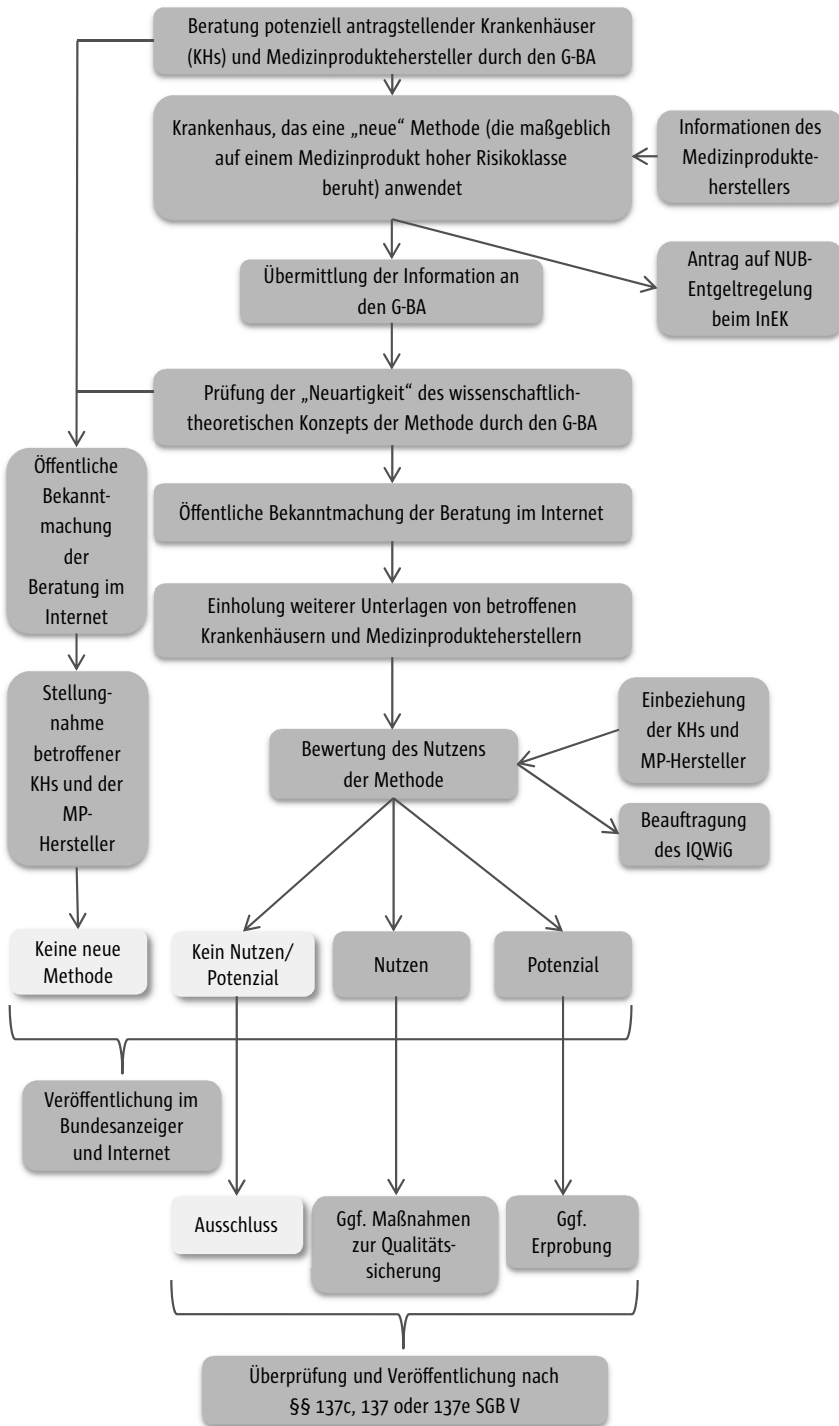


Abb. 2 Nutzenbewertung von NUB im Krankenhaus nach § 137h SGB V

Die Anerkennung des Nutzens einer NUB, deren Anwendung maßgeblich auf einem MP mit hoher Klasse und besonders invasivem Charakter beruht, ermöglicht die Vereinbarung einer NUB-Vergütung durch einen Antrag nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des KHEntG, insofern die Erbringung der Methode nicht sachgerecht mit bereits bestehenden pauschalierten Sätzen vergütet werden kann (§ 137h, Abs. 3 SGB V). Darüber hinaus überprüft der G-BA, ob die Erbringung der Methode spezifische Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfordert und regelt diese gegebenenfalls in der dafür vorgesehenen Richtlinie.^[45]

Können die eingereichten Unterlagen den Nutzen zwar nicht ausreichend belegen, lassen aber ein Potenzial diesbezüglich erkennen, beschließt der G-BA innerhalb von sechs Monaten über eine Richtlinie zur Erprobung. Im Falle einer Erprobung wird die Methode weiteren Studien unterzogen, um den potenziellen Nutzen zu belegen. Die Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ist im § 137e SGB V geregelt.

Wenn eine Methode als unwirksam oder schädlich eingestuft wird und somit keine potenziell erforderliche Behandlungsalternative darstellt, ist eine Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 6 Abs. 2 Satz 1 der Bundespflegesatzverordnung ausgeschlossen. Der G-BA entscheidet unverzüglich über eine Richtlinie nach § 137c SGB V und nimmt die Methode in die Liste der ausgeschlossenen Methoden in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung nach § 137c SGB V auf. Die Erstattung solcher ausgeschlossener Methoden durch die GKV ist folglich untersagt.^[45]

Vor dem gesamten Verfahren haben Krankenhäuser und auch Hersteller von MP die Möglichkeit, eine Beratung durch den G-BA kostenfrei in Anspruch zu nehmen. Im Rahmen dieser Beratung erhalten das potenziell antragstellende Krankenhaus und/oder der Hersteller Informationen über die Voraussetzungen und Anforderungen eines Antrags im Hinblick auf konkrete Methoden und schon vorab eine Feststellung der Neuartigkeit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der Methode. Die Beratung ist jedoch kein verpflichtender Abschnitt des Verfahrensablaufs, sie ist ein freiwilliges Angebot und dient der Entzerrung des Gesamtprozesses.^[45]

Wird innerhalb dieser optionalen Beratung oder in der Prüfung der Neuartigkeit des Konzepts der Methode durch den G-BA festgestellt, dass es sich um eine bekannte Methode handelt, die bereits angewandt wird, trifft der G-BA diesbezüglich einen Beschluss. Vor dieser Beschlussfassung wird diese Absicht im Internet bekannt gegeben und anderen Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern die Möglichkeit gegeben, weitere relevante Unterlagen zur Neuartigkeit des Konzepts an den G-BA zu übermitteln. Außerdem werden Stellungnahmen von den betroffenen Krankenhäusern und Medizinprodukteherstellern eingeholt und in den Entscheidungsprozess einbezogen.^[45]

Den Abschluss des Verfahrens bildet die Veröffentlichung des Beschlusses und der Tragenden Gründe im Bundesanzeiger und dem Internet. Die rechtliche Prüfung des Beschlusses durch das BMG nach § 94 Abs. 1 SGB V ist nicht vorgesehen, da es sich nicht um einen Richtlinienbeschluss handelt.^[45] Jedoch wird die daraus resultierende Richtlinienänderung vom BMG überprüft.

2.5 Neue Methode/Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

Die Begrifflichkeiten „neue Methode“, „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ oder NUB sind im Kontext der Nutzenbewertung von MP noch nicht vollumfänglich definiert. Jedoch bestehen bereits in anderen Zusammenhängen Definitionen oder anfängliche Erklärungen.

Der Gesetzentwurf des GKV-VSG selbst liefert eine erste Beschreibung des Ausdrucks. Demzufolge erfüllt eine NUB den Begriff „neuartiges theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ dann, wenn sich entweder das Wirkprinzip oder das Anwendungsgebiet der NUB von anderen Methoden, die in der stationären Versorgung bereits angewandt werden, in der systematischen Herangehensweise wesentlich unterscheidet.^[45] Die genaue Definition des Begriffs wird durch eine Rechtsverordnung zum 31. Dezember 2015 von den Bundesministerien für Gesundheit sowie Bildung und Forschung festgelegt.^[45]

In der Verfahrensordnung des G-BA findet sich im zweiten Kapitel in § 2 eine Definition des Terminus „neue Methode“. Diese Definition steht im Zusammenhang mit der Bewertung von Methoden nach § 135 SGB V, also für neue Methoden im ambulanten vertragsärztlichen Sektor. Der Gemeinsame Bundesausschuss definiert den Ausdruck „neue Methode“ als Leistungen, die

1. im bisherigen Abrechnungssystem nicht abgebildet sind oder
2. zwar im Abrechnungssystem abgebildet sind, aber für eine neue Indikation oder mittels neuer Erbringungsart erfolgen oder
3. im Abrechnungssystem abgebildet sind, aber eine wesentliche Änderung bezüglich der Indikation oder der Erbringungsart vorgenommen wurde.

Kommt es zu keiner einheitlichen Lösung oder Unstimmigkeiten, wird eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses (nach § 87 SGB V) eingeholt.^[48] Neben der Verfahrensordnung stellt der G-BA eine weitere Definition zur Verfügung. Diese stützt sich auf das Urteil des Bundessozialgerichts in Kassel von 1998: „Nach ständiger Rechtsprechung ist eine *Methode* eine medizinische Vorgehensweise, der ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde liegt, welches sie von anderen Verfahren unterscheidet und das ihre systematische Anwendung in der Untersuchung und Behandlung bestimmter Krankheiten rechtfertigen soll (nach BSG, Urt. v. 23.07.1998, Az.: B 1 KR 19/96 R).“^[49]

2.6 Nutzenbewertung und Health Technology Assessment

Auch im Kontext der Nutzenbewertung operiert der Gesetzgeber mit unscharfen methodischen Begriffen. Die Vorgaben des Gesetzgebers stützen sich nicht auf allgemein akzeptierte Definitionen und es fehlt ein etabliertes System von Nutzeinheiten oder Nutzwerten. Die betrachteten Konzepte und Konstrukte wie Gesundheit, klinischer Nutzen oder Patientennutzen, sind in aller Regel komplex und nicht direkt messbar. Die direkte Messung von Gesundheit und dem hieraus resultierenden Patientennutzen sind dagegen nicht möglich.

Allgemeingefasst meint der Begriff „Nutzen“ aber eine positive Auswirkung und wird in der Medizintechnik den Begrifflichkeiten Risiko und Schaden gegenübergestellt.^[50] Bezogen auf die Nutzenbewertung ist hierbei auch die Kausalität wichtig^[51], d. h. „die kausale Verbindung von Intervention und Auswirkung“^[25]. Anders als im Bereich der Arzneimittel besteht in der Medizintechnik noch keine klare und im Gesetz festgeschriebene Definition der Kriterien zur Nutzenbewertung von MP.^[5, 52] Eine Behandlungsstrategie mit einem MP hat demnach dann einen Nutzen, wenn sie positive Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis sowie die längerfristige Lebensqualität des Patienten hat und dabei möglichst wenig Komplikationen (Mortalität, Morbidität) verursacht. Diener et al.^[19] verweisen in diesem Zusammenhang jedoch darauf, dass neben der sorgfältigen Abwägung des inhärenten Risikopotenzials und der Vorteile für den Patienten für eine umfassende Einschätzung des Nutzens auch klinisch-ökonomische Analysen berücksichtigt werden müssen.^[19]

Um zu einer effizienten Ressourcenallokation nach dem Inverkehrbringen von MP zu gelangen, wurden in vielen Ländern formale Verfahren des Health Technology Assessments (HTA) etabliert.^[17] HTA-Verfahren beinhalten die Identifizierung und kritische Beurteilung der vorhandenen Evidenzgrundlage, um die klinische und ökonomische Bewertung konkurrierender Gesundheitstechnologien zu beeinflussen.^[53] Luce et al. definieren HTA als „eine Methode der Evidenzsynthese, welche die Evidenz bezüglich der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Wirtschaftlichkeit berücksichtigt (...) HTAs werden hauptsächlich zur Beeinflussung von Erstattungsentscheidungen eingesetzt, wobei HTAs in diesem Fall Nutzen-Schaden-Bewertungen und ökonomische Bewertung enthalten sollten“.^[54]

Das HTA, das einen interdisziplinären und -professionellen Ansatz verfolgt, baut auf dem Kerngedanken der evidenzbasierten Medizin auf.^[55, 56] Anders als in der EbM, in der primär wissenschaftliche, klinische Studien als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden, ist der Betrachtungshorizont im HTA deutlich breiter.^[57] Adressat des HTA sind zumeist Politik und Kostenträger. HTA kann als „Methode der systematischen, interdisziplinären Synthese sowie der transparenten und politikrelevanten Aufbereitung von Wissen zu (neuen, innovativen, aber auch etablierten) medizinischen Interventionen“^[58] ver-

standen werden. Anders als in der EbM wird in der Bewertung im Rahmen eines HTA jedoch nicht nur die klinische Wirksamkeit einer Technologie berücksichtigt, sondern es fließen auch ökonomische, soziale, juristische und ethische Aspekte in die Betrachtung mit ein (s. Abb. 3).^[59] Diese Herangehensweise macht das HTA zu einem aussagekräftigen und unterstützenden Instrument in der politischen Entscheidungsfindung und der Verteilung begrenzter Ressourcen.^[57, 58]

Das „HTA-Core-Modell“ – ein „HTA-Modell für die schnelle und frühe Beurteilung (Rapid Relative Effectiveness Assessment, REA) der relativen Wirksamkeit von Arzneimitteln“ – wurde von Experten von 18 europäischen HTA-Institutionen entwickelt. Das Modell stellt einen Konsens der unverbindlichen Empfehlungen der EUnetHTA-Mitglieder dar. Das HTA-Core-Modell definiert die Elemente, die in einem HTA in Betracht gezogen werden sollten und erleichtert die standardisierte Berichterstattung. Die Ziele sind Informationen zu teilen, um Doppelarbeit nationaler HTA-Organisationen zu vermeiden und die Anpassung der Informationen an nationale HTA-Berichte zu ermöglichen sowie die Kooperation in der Erstellung von HTA-Berichten (durch mehrere Agenturen) zu erleichtern. Insgesamt wurden durch das Netzwerk neun Richtlinien entwickelt, anhand derer die Gutachter (HTA-Agenturen) die Evidenz beurteilen und die Daten aufarbeiten sollen, die als Teil eines REA präsentiert werden. Diese neun Richtlinien umfassen folgende Punkte:

1. Klinische Endpunkte
2. Kombi-Endpunkte
3. Surrogatendpunkte
4. Sicherheit
5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
6. Kriterien für die Auswahl der am besten geeigneten Komparator(en)
7. Direkte und indirekte Vergleiche
8. Interne Validität
9. Anwendbarkeit der Evidenz im Kontext der Beurteilung der relativen Wirksamkeit.^[60]

2.7 Phasen der Nutzenbewertung

Zielsetzung einer Intervention ist es, Patientennutzen zu schaffen. Zielsetzung der Nutzenbewertung hingegen ist die Operationalisierung des Patientennutzens, um eine rationale Wahlentscheidung über Interventionen zu ermöglichen. Das Verfahren der Nutzenbewertung sollte eine nachvollziehbare Bewertung durch eine transparente Arbeitsweise garantieren. Die dem Verfahren zugrundeliegenden wissenschaftlichen Grundlagen sollten dokumentiert werden und darüber hinaus sollte sich das Verfahren an den gesetzlichen Grundlagen orientieren.

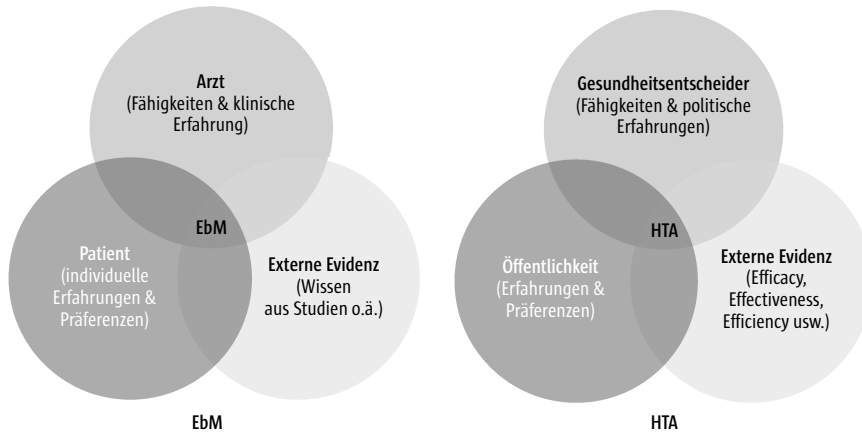


Abb. 3 HTA versus EbM

Grundsätzlich kann die Nutzenbewertung in drei Phasen unterteilt werden:

Das Messen von kausalen Effekten einer Intervention, wobei klinische und nicht-klinische Zielgrößen beim Patienten, einer Patientenpopulation oder den Bürgern mit einem dafür geeigneten Studiendesign gemessen werden. Endpunkte sollten zuverlässig und korrekt Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden. In den meisten Fällen werden neben dem primären Endpunkt auch sekundäre Endpunkte bei der Messung berücksichtigt. Damit kann von einem multikriteriellen Entscheidungsproblem ausgegangen werden. Unter anderem sind hier die folgenden Arbeitsschritte relevant: Definition der Zielkriterien, Festlegung der Messgrößen, Zuordnung der Effekte im Experiment, Bewertung der Unsicherheit und Interpretation der Ergebnisse bzw. Ergebnissicherheit.

Die Bewertung der multiplen gemessenen Effekte erfolgt im nächsten Schritt. Kausal begründete Effekte aus Phase 1 können einen Nutzen oder Schaden für den Patienten darstellen. Nutzen im eigentlichen Sinne resultiert erst aus der Bewertung der klinischen Effekte und erfolgt in der Regel aus der Perspektive des Konsumenten. Das Bewerten ist Gegenstand der Ökonomie und Statistik, insbesondere der Entscheidungstheorie. Zielsetzung ist die systematische Aggregation unterschiedlicher Zielerreichungsgrade, d.h. die Zusammenfassung aller Informationen über die Effekte in einem (eindimensionalen) Nutzenmaß. Ergebnis der Bewertung ist die Bereitstellung von Informationen, d.h. indikationsspezifischen oder indikationsübergreifenden Kennzahlen, für eine Entscheidung. Der rationale Vergleich von Interventionen erfolgt anhand dieses (eindimensionalen) Nutzenmaßes, als notwendige Bedingung für die Ermittlung des Nutzens einer Intervention über die Vergleichsintervention. Folgende Aspekte können dabei im Mittelpunkt stehen: Relevanz der Zielkriterien, Werturteile im Hinblick auf die Gewichtung und Vergleichbarkeit der Effekte sowie Annahmen über die Aggregation multipler Zielkriterien.

Die **Entscheidung** über die Intervention(en) wird auf Basis der Informationen über den Nutzen aus Phase 2 getroffen. Eine rational begründete Entscheidung über Interventionen basiert auf vorab definierten Zielen und vorhandenen transparenten Werturteilen/Wertmaßstäben. Die Entscheidungskriterien können von den Zielen der Effektivität und der Wirtschaftlichkeit einer Intervention abhängig sein. Die rational begründete Entscheidung orientiert sich neben den kausal begründeten Effekten (Zielerreichungsgraden) auch an den Präferenzen der Betroffenen, als Ausdruck der Wertvorstellungen (Werturteilen oder Wertmaßstäben). Die Zielsetzung der Entscheidung ist die rationale Auswahl der optimalen Handlungsalternative (oft unter Unsicherheit). Folgende Aspekte können dabei interessant sein: Konkretisierung der Entscheidungslogik, Auswahl der Wirtschaftlichkeitsprinzipien (Minimum- und Maximumprinzip), Unterstützung/Konfliktlösung der Verhandlungspartner und Berücksichtigung ethischer und moralischer Rahmenbedingungen.

Dieser umfassende Prozess über alle drei Phasen kann als Verfahren der Nutzenbewertung bezeichnet werden. Eine transparente Nutzenbewertung und Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit, die sich konsistent am Patientennutzen und der Wirtschaftlichkeit orientiert, maximiert die Wohlfahrt für die Bevölkerung und schafft Planungssicherheit für das innovative Gesundheitsunternehmen. Es bedarf geeigneter Methoden und Instrumente, welche die Evidenz hinsichtlich der kausalen Effekte und der Präferenzen über das gesamte Bewertungsverfahren berücksichtigen. So kann einer „subjektiv geprägten und damit häufig verzerrten Bewertung“ vorgebeugt werden.^[1] Dazu gehören die Messung klinischer und nicht-klinischer Effekte, die Bewertung dieser gemessenen Zielkriterien (klinische oder nicht-klinische Endpunkte) sowie die Anwendung einer transparenten Entscheidungslogik. Die dafür notwendigen Methoden und Kriterien müssen ferner den anerkannten internationalen Standards der EbM, aber auch der Gesundheitsökonomie entsprechen. In den folgenden Kapiteln des Gutachtens soll daher auf diese drei Phasen detailliert eingegangen werden und entsprechende Lösungskonzepte zur Diskussion gestellt werden.

3 Messen des klinischen Nutzens

Von etwa 300 Studien im Jahr 2011 in Deutschland, die gemäß MPG vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt wurden, hatte die Mehrzahl ein lediglich „einarziges Design“, das heißt, es fehlte eine Vergleichsgruppe.^[9] Nach Windeler et al. sollte jegliche nicht preisneutrale Modifikation eines Produktes bei den Klasse-III-Produkten durch RCT evaluiert sein. Dies gilt auch, wenn sich der Nutzen der Modifikation auf nicht-klinische Parameter, wie beispielsweise die Art der Anwendung, bezieht.^[9] Für neue Produkte der Klasse IIb sollten demnach schon bei der Zulassung klinische Daten, allerdings nicht notwendigerweise RCT, vorgelegt werden. Neue MP der Klasse III dagegen bedürfen bereits vor Marktzugang einer klinischen Prüfung. Nach Ansicht des IQWiG sollten gänzlich neue Produkte dabei in RCT evaluiert werden.^[61] Vor dem Hintergrund des GKV-VSG erscheint diese Forderung in ihrem vollen Umfang nicht darstellbar. Die sogenannten Schrittinnovationen sind vom § 137h SGB V mehrheitlich nicht betroffen, zumindest dann nicht, wenn sie kein „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“^[45] aufweisen, sondern eine Weiterentwicklung bestehender Produkte sind.

3.1 Herausforderungen beim Messen des klinischen Nutzens

Das Messen von Gesundheit, d.h. der damit in Verbindung stehenden klinischen Effekte, stellt eine wesentliche Herausforderung der Nutzenbewertung von Methoden mit MP hoher Klassen dar. Das Messen ist ein Prozess, bei dem einer Entität (gegebenen Größe) der realen Welt numerische Werte (Zahlen) zugeschrieben werden. Die Zuschreibung muss entsprechend klar definierter

Regeln erfolgen. Eine Grundidee bei der Bewertung des klinischen Nutzens ist, dass sich die Intervention bzw. der komparative Vergleich von Interventionen durch ein oder mehrere klinische Effekte beschreiben lässt.

Mit Hilfe des Messens versucht man zu verstehen, was den Patientennutzen kausal beeinflusst. Zusammenhänge zwischen Interventionen und der Gesundheit können so erklärt werden. So könnten die Entscheidungen über die therapeutischen Maßnahmen mit MP unterstützt oder aber einen Vergleich konkurrierender Methoden aufgezeigt werden. Darüber hinaus könnten die Erkenntnisse klinischer Studien zur Entstehung neuer und zur Weiterentwicklung oder Verfeinerung bestehender Interventionen respektive Produkte beitragen. Fortschritt kann ohne die Bewertung und Quantifizierung des klinischen Nutzens nicht stattfinden. Deshalb nimmt das Messen einen so hohen Stellenwert in der klinischen Forschung und im Versorgungsalltag ein.

Die wesentliche Voraussetzung für die vergleichende Bewertung ist, dass dem Nutzen (numerische) Werte zugeordnet werden können. Hinsichtlich der Messung sind sowohl das Konstrukt „Nutzen“ als auch das Konzept „Gesundheit“ problematisch. Skalen und Maßeinheiten, welche allgemein die Gesundheit oder den Nutzen repräsentieren, sind nicht bekannt. Gesundheit kann als Konzept verstanden werden. Es handelt sich um einen theoretischen Begriff, da man davon ausgehen kann, dass weder Dritte noch das Individuum selbst die Gesundheit vollumfänglich direkt beobachten oder messen können. Gesundheit ist ein multidimensionales Konzept, die Operationalisierung erfolgt auf Basis multipler Zielkriterien. Interventionen zielen auf die Verbesserung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten.

3.2 Zielkriterien, Zielgrößen oder Nutzendimensionen

Oft bleibt unklar, welche klinischen Zielkriterien, Zielgrößen oder Nutzendimensionen zur Beurteilung positiver oder negativer Effekte herangezogen werden können. Die Ableitung von Zielkriterien bzw. patientenrelevanten Endpunkten ist abhängig von der zugrundeliegenden Definition des Nutzens. Im Methodenbericht des IQWiG wird der Begriff „Nutzen“ als kausal begründeter positiver Effekt einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte definiert.^[4] Hier scheint eine Definition gewählt, die sich ausschließlich an den klinischen Effekten orientiert, also einem „medizinischen Nutzenbegriff“. Diese Definition umfasst nur klinisch messbare Effekte, nicht den Nutzen, der beim Patienten entsteht. Bei dieser Definition handelt es sich nicht um den ökonomischen Nutzenbegriff. Im Internet Glossar definiert das IQWiG einen „engen“ und einen „weiten“ Nutzenbegriff. „In seiner engen Bedeutung lehnt er sich an die EbM an und spiegelt den reinen medizinischen Nutzen zur Beurteilung einer Maßnahme wider (= Gesundheitseffekte/Outcomes)“.^[62]

Erst in seiner weiten Bedeutung bezieht sich der Nutzenbegriff des IQWiG auf den beim Patienten entstandenen Nutzen. Der Nutzen wird dann nicht nur

als ein Gesundheitseffekt einer Intervention definiert, „sondern berücksichtigt auch den Wert, den der Patient diesem Effekt zuschreibt (sogenannte Nutzwerte/Utilities)“.^[62] Dieser Begriff lehnt sich scheinbar an die neoklassische Theorie an, d. h. den Wert den der Konsument einer Intervention, Handlung oder Alternative beimisst. Der durch den Experten oder Konsumenten prognostizierte Nutzen muss nicht immer dem tatsächlich eintretenden Nutzen entsprechen. Man spricht vom Erwartungsnutzen, wenn zum Zeitpunkt der Entscheidung aufgrund von Unsicherheit der Nutzen nicht genau quantifiziert werden kann. Offen bleibt, welcher Nutzenbegriff handlungsleitend für die Nutzenbewertung sein wird. Die Bewertung des Patientennutzens ist mit der Berücksichtigung des „engen“ Nutzenbegriffs nicht möglich.

Bei der Bewertung von Gesundheitstechnologien werden heute nicht mehr nur so genannte „objektive“ klinische Maße (z. B. Laborparameter) gemessen („klinische Evidenz“). Auch die subjektive Bewertung von Wirkungen und Nebenwirkungen einer Therapie seitens der Patienten ist neben der klinischen Messung ein Teil der Nutzenbewertung.^[25] Für die Messung des Patientennutzens ist es notwendig, die nicht direkt beobachtbaren theoretischen Begriffe (Konstrukte, theoretische Variablen) in direkt beobachtbare, messbare empirische Entsprechungen (Indikatoren, manifeste Variablen) zu transformieren.

Als Indikatoren für die Variablen werden klinisch relevante und patientenrelevante Effekte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Aufwand und Zufriedenheit) zur Analyse der latenten Variablen des „Patientennutzens“ ausgewählt. Wichtiger Bestandteil einer Nutzenbewertung ist die Offenlegung der Gründe für die in einer Konzeptspezifikation vorgenommenen Präzisierungen und Einschränkungen. Konkret bedeutet dies eine Dokumentation der Identifikation von Variablen der Effekte und der Argumentation zur Ableitung der latenten Variablen des Patientennutzens. Es ist notwendig, die als patientenrelevant identifizierten Eigenschaften und deren Herleitung zu dokumentieren.

3.3 Nachweis der Kausalität

Grundsätzlich bezieht sich der Begriff des klinischen Nutzens auf einen positiven klinischen Effekt und wird dem Risiko bzw. Schaden gegenübergestellt.^[50] Diese Betrachtung erfolgt immer unter der Annahme, dass Nutzen und Schaden aus einer spezifischen Intervention resultieren. Bei der Entwicklung innovativer MP ist es wichtig, nachweisen zu können, dass ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept einen positiven Effekt auf die Gesundheit des Patienten hat und somit als Ursache für einen gesteigerten Patientennutzen angesehen werden kann. Eine Beziehung zwischen Ursache und Wirkung wird auch als Kausalität bezeichnet. Ohne die Annahme der Kausalität macht eine tiefergehende Analyse von Nutzen und Schaden keinen Sinn. Demnach ist die ursächliche Verbindung für die Schlussfolgerungen der Nutzen-

bewertung wichtig^[51], d.h. „die kausale Verbindung von Intervention und Auswirkung“ muss bestmöglich belegt werden.^[25] Die Bewertung des Kausalzusammenhangs ist immer komplex und mit Unsicherheiten verbunden.

Der erhoffte Informationsgewinn aus klinischen Studien ist folglich der Kausalitätsnachweis einer Intervention.^[50, 63] Grundbedingung für die Bestimmung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung ist die zeitliche Abfolge der beobachteten Ereignisse.^[64] Eine Voraussetzung für die Identifizierung eines Zusammenhangs zwischen einer Intervention und dem Auftreten eines klinischen Ereignisses ist daher die Abgrenzung der Kausalität.^[65] Die zeitliche Richtung in der Abfolge der Ereignisse ist demzufolge ein essentielles Kriterium für die Kausalitätsbestimmung.^[64] Das bedeutet, dass der Aufbau einer Studie die Ableitung des ursächlichen Zusammenhangs einer Behandlung sowie der gesundheitlichen Auswirkungen ermöglichen muss. Dieser Kausalitätsanspruch bedingt bestimmte Anforderungen an das Design einer Studie. Kausalität kann immer nur dann angenommen werden, wenn ein fester zeitlicher Zusammenhang zwischen einer Ursache und einer zeitlich darauffolgenden Wirkung besteht.

Zur Beurteilung des Studiendesigns sind Faktoren zu beachten, die das Studienergebnis verzerren können.^[64] Für die Planung einer Studie ist es entscheidend, die Kriterien zu kennen, welche die Erkennung einer Kausalität unterstützen. Weiterhin sind Kenntnisse über die wissenschaftlichen Methoden zur Bestimmung eines Kausalzusammenhangs zwischen zwei Ereignissen notwendig. Zur Erkennung von Kausalität und der Bewertung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung stehen verschiedene Beurteilungskriterien zur Verfügung:^[64]

1. Den stärksten Hinweis auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung liefert das Experiment am Menschen. Dies gilt als Standardkriterium für klinische Studien.
2. Das zweite Kriterium umfasst die Frage nach der Stärke der Assoziation von Ursache und Wirkung. Um eine starke Assoziation zwischen Ursache und Wirkung nachweisen zu können, ist das Studiendesign entscheidend.
3. Eine Assoziation, die in einer Studie nachgewiesen wurde, sollte zudem in anderen Studien reproduzierbar sein.
4. Das vierte Kriterium ist der temporäre Zusammenhang von Ursache und Wirkung. Jedoch ist die Definition bzw. die Feststellung einer zeitlichen Reihenfolge von Ursache und Wirkung aufgrund der Komplexität nicht immer einfach zu realisieren. In der Theorie folgt im zeitlichen Ablauf die Wirkung auf die Ursache. In der Praxis ist dies gegebenenfalls schwierig zu unterscheiden.^[64]

3.4 Randomisierte kontrollierte Studie

In Studien muss ein Vergleich verschiedener Patienten unter gleichen Ausgangsbedingungen erfolgen, um Auswirkungen möglicher Störgrößen bzw. beeinflussender Faktoren zu minimieren. Das bedeutet, dass der Vergleich von Behandlungseffekten an Probanden strukturell vergleichbarer Gruppen erfolgen sollte.^[50, 61, 63] Dieses Konzept wird in vergleichenden Interventionsstudien angewendet, welche Aussagen über die Effekte einer medizinischen Maßnahme ermöglichen.^[50] Als verlässlichste Interventionsstudie gilt die RCT, welche auch als „Goldstandard“ deklariert wird.^[19, 50, 66-69]

Die randomisierten kontrollierten Studien untersuchen die Wirksamkeit einer Behandlungsmöglichkeit anhand des Vergleiches mit Behandlungsalternativen und können den Nachweis der kausalen Effekte auf die Gesundheit liefern. Oftmals werden hierfür die Standardbehandlung und/oder die Nicht-/Scheinbehandlung zum Vergleich herangezogen. Wird die neue Behandlung mit der aktuellen Standardtherapie verglichen, spricht man von einem aktiven Komparator.^[63, 70]

Bei einer RCT werden Patienten nach dem Zufallsprinzip auf die zu untersuchende Intervention und mindestens eine Kontrollintervention (Vergleichstherapie, keine Behandlung oder Placebo) verteilt. Zudem erfolgt ein analoger Vergleich ihrer Behandlungsergebnisse.^[66, 67] Insbesondere in der Zufallszuteilung (Randomisierung) der Patienten ist der Vorteil der RCT begründet. Bei diesem Vorgehen wird davon ausgegangen, dass sich alle bekannten und unbekanntes Patientenmerkmale, welche in einer Studie als Störgrößen wirksam werden könnten, zufällig auf die beiden Gruppen verteilen. Das bedeutet durch die Randomisierung wird eine Strukturgleichheit (z.B. ähnlicher Altersdurchschnitt, Geschlechtsverteilung) angestrebt, welche den Vergleich zweier Patientengruppen in Bezug auf ihre Behandlungsergebnisse erlaubt.^[66] Allerdings kann die Randomisierung einer einzelnen Studie noch keine völlige Strukturgleichheit gewährleisten, eine Restunsicherheit bleibt trotzdem bestehen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hängt letztendlich von der tatsächlichen Struktur der einzelnen Gruppen ab.^[63, 70] Ein Vergleich mehrerer randomisierter kontrollierter Studien kann diese Unsicherheit reduzieren.^[67]

RCT weisen dabei einige markante Charakteristika auf. Im Rahmen von RCT wird oftmals von unterschiedlichen Studienarmen oder Gruppen gesprochen. Jede einzelne Behandlung oder Nichtbehandlung, die miteinander verglichen werden soll, bildet jeweils einen Arm oder eine Gruppe der Studie. Das heißt, wenn eine Behandlung mit der Standardbehandlung und mit einer Scheinbehandlung (Placebo) verglichen werden soll, gibt es drei Studienarme/Gruppen.^[70] In den meisten Fällen wird als Studiendesign der RCT allerdings das zweiarmlige Parallelgruppendesign gewählt.^[70]

Ein weiteres Charakteristikum einer RCT ist die Verblindung. Es gibt unterschiedliche Formen der Verblindung: die einfachblinde, doppelblinde, dreifachblinde oder offene Studienform. Dieser Vorgang beschreibt, ob die Behan-

delten und/oder der Prüfarzt sowie der Auswertende in Kenntnis darüber sind, welcher Patient zu welcher Gruppe zugeordnet ist. Die Verblindung dient dem Ausschluss von Verzerrungen der Ergebnisse durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit. Prinzipiell wird die höchst mögliche Form der Verblindung empfohlen.^[70] Die hohen Anforderungen an diese Studien begründen sich u. a. dadurch, dass die Effekte auf Endpunkte oftmals eher klein sind und daher ihr Nachweis von Störfaktoren beeinträchtigt werden kann.^[50, 51] Wenn sich hingegen durch Interventionen „dramatische Effekte“ zeigen, können die Studienanforderungen geringer sein.^[67, 71]

Als verlässlichste Interventionsstudie gilt die RCT.^[19, 50, 66-69] Sie ist der einzige Studientyp, der den Kausalitätsnachweis liefern kann. Geringere Evidenzgrade liefern den Nachweis nicht. Insofern wird eine RCT immer ein Grundbaustein einer Nutzenbewertung sein müssen.

Vielfach wird die RCT als Königsweg in der Bewertung der erwünschten und unerwünschten Effekte von medizinischen Interventionen bezeichnet. Bei Fehlen eines solchen Studiendesigns wird der Evidenzgrad einer Studie durch die HTA-Behörden kritisch bewertet.^[72]

Das kontrollierte Studiendesign mit gleichen Versorgungsbedingungen und sorgfältiger Verlaufsbeobachtung für alle Patienten soll quasi-experimentelle Bedingungen gewährleisten (Strukturgleichheit). Die Randomisierung soll ein Confounding verhindern. Dies beschreibt die Verzerrung einer scheinbaren beobachteten Beziehung zwischen zwei Faktoren auf Basis einer dritten Variablen („Confounder“), die mit beiden Faktoren unabhängig verknüpft ist. Dies gilt als entscheidender methodischer Vorteil von randomisierten gegenüber nicht-randomisierten Studien.

Vor dem Hintergrund der Besonderheiten der MP könnte gegebenenfalls auf RCT-Varianten zurückgegriffen werden, wie beispielsweise:

- Registry-based RCT^[73]
- Platform Trial^[74]
- Partially Randomized Patient Preference Trials^[75]
- Zelen's/Präferenz Designs^[76]
- Experten-basierte Designs^[76, 77]

Generell sollten Aussagen innerhalb der Nutzenbewertung hohe Standards erfüllen. Diese sollen den Einfluss von Störfaktoren dezimieren, wie es bei der randomisierten kontrollierten Studie als geeignetes Studiendesign zur Nutzenbewertung der Fall ist.^[50] Wobei auch die randomisierte kontrollierte Studie, genauso wie andere Studiendesigns, nicht frei von methodischen Schwierigkeiten ist (s. Tab. 2).^[78] Auf mögliche Probleme in der Umsetzung von RCT soll im Weiteren genauer eingegangen werden.

Tab. 2 Vor- und Nachteile von randomisierten kontrollierten Studien

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aufwand zur Erhebung zahlreicher Merkmale zur Beschreibung der Ausgangssituation kann bei einer Randomisierung drastisch reduziert werden.^[63] ■ Aussagen aus randomisierten Studien sind weniger fehleranfällig als nicht randomisierte Studien.^[63] ■ Randomisierung führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Vergleichbarkeit zwischen Patientengruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren.^[79, 80] 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Doppelte oder Dreifachverblindung ist oft nicht möglich, z.B. bei Implantaten oder chirurgischen Interventionen.^[81] ■ Bei hoher Drop-Out Rate kann ein zugrundeliegender systematischer Fehler (Selektionsbias) nicht mehr ausgeschlossen werden.^[81] ■ RCT können oft nur kurzfristige und relativ häufige unerwünschte Ereignisse dokumentieren.^[81, 82] ■ Mangelnde Generalisierbarkeit des Studienergebnisses durch häufiges Ausschließen von Patienten mit Begleiterkrankungen (Ein- und Ausschlusskriterien).^[81, 83] ■ Patientenrelevante Endpunkte werden oft unzureichend beantwortet.^[80]

3.5 Probleme bei der Umsetzung von klinischen Studien

Momentan liegen in Deutschland RCT für MP nicht immer vor. Kritiker argumentieren, dass niedrigere Evidenzstufen die Nutzenbewertung sowie die darauf basierenden Erstattungsentscheidungen erschweren.^[5, 38, 84] Die Evidenzgrundlage für die klinische Wirksamkeit (clinical effectiveness) der meisten Methoden mit MP hoher Klassen ist traditionell schwächer als die für Arzneimittel.^[85] Nach Ansicht einiger Kritiker beruht der fehlende Anreiz zur Durchführung einer RCT teilweise auf den regulatorischen Vorgaben. Für ein Produkt, das einem Vorgängerprodukt oder einem vergleichbaren Produkt eines Konkurrenten sehr ähnlich ist, kann für die Zulassung nach aktuellem Recht gegebenenfalls auf die Studienergebnisse der Wettbewerber zurückgegriffen werden. Dieser sogenannte Klassen-Effekt hat negative Auswirkungen auf die Bereitschaft eine neue RCT durchzuführen.^[17, 61] Der Klassen-Effekt ist mit einem Schlüsselkonzept der Bewertung vor dem Inverkehrbringen verbunden: der „substanziellen Äquivalenz“. Dieses Konzept wurde im Rahmen der „Pre-Market Notification“ (PMN) bzw. des „510(k)“-Verfahrens der FDA eingeführt. Es wurde als Möglichkeit zur Vereinfachung und Erleichterung der Marktzulassung in den US-amerikanischen Gesundheitsmarkt geschaffen. Derzeit ist PMN einer der wichtigsten Zulassungskanäle von MP.

Bei der Implementierung einer RCT ergeben sich verschiedene Herausforderungen, die auf den speziellen Merkmalen der MP, den Charakteristika von RCT oder den regulatorischen Vorgaben beruhen.^[17] Auch wenn die randomisierte kontrollierte Studie als Standard angesehen werden muss^[19, 50, 66–69], führen Kritiker einige Probleme an, die deren Umsetzung erschweren:

Rigidität von RCT: Methoden mit MP umfassen eine heterogene Gruppe von Produkten, die mehrheitlich physikalisch wirken und weitreichende Auswirkungen auf den Betroffenen und auf den Anwender der Produkte haben. Das Stu-

diendesign wird im Voraus festgelegt und ist im weiteren Verlauf wenig veränderbar. Dies führt dazu, dass am vorab definierten Protokoll festgehalten werden muss und die Ergebnisse somit zum Teil nur schwer auf die Realität übertragbar sind. Dieser Zustand wird als geringe externe Validität bezeichnet.^[17] Die Rigidität von RCT beschreibt die kaum vorhandene Möglichkeit im Rahmen einer Studie auf Veränderung zu reagieren oder neue Erkenntnisse bei der Durchführung einfließen zu lassen. Eine Anpassung des Studiendesigns ist schwer umsetzbar.

Schnelle Innovationszyklen: Im Zusammenhang mit der Rigidität und Klassen-Effekten steht die Vorstellung des schnellen Wandels von MP. MP unterliegen kurzen Innovationszyklen von im Mittel zwei Jahren.^[9] Die schnellen Innovationszyklen von MP beruhen vor allem auf der stetigen Weiterentwicklung bestehender Produkte. Die Durchführung eines RCT ist zeitintensiv und eher mit einer langen Studiendauer verbunden. Für die Durchführung von RCT birgt dies das Risiko, dass eine Studie noch durchgeführt wird, obwohl schon Neuentwicklungen oder Weiterentwicklungen der eingesetzten MP zur Verfügung stehen. Für ein Medizinproduktehersteller kann es somit finanziell belastend sein, ein RCT durchzuführen, wenn das zu testende MP nicht über die Dauer der Studie auf dem neuesten Stand der Entwicklung verweilt und möglicherweise zum Abschluss der Studie schon technisch überholt ist.^[17] Schrittinnovationen als geringfügige Verbesserungen eines bestehenden Produkts machen einen Großteil der Neuentwicklungen aus.^[31]

Geeignete Auswahl der Outcomes: Der klinische Erfolg kann weit in der Zukunft liegen. Deshalb behelfen sich RCT oftmals mit intermediären Outcomes (Surrogaten). Der kausale Zusammenhang zwischen Surrogaten und klinisch relevanten Endpunkten muss ausreichend dargelegt werden. Die Betrachtung der endgültigen klinischen Ergebnisse erfordert lange Follow-Ups, die sehr zeit- und kostenintensiv sein können.^[17]

Einwände gegenüber der Scheinbehandlung (Placebo): Ethische Einwände gegenüber Nicht-/Scheinbehandlungen entstehen bei MP, die einen bisher nicht behandelbaren und gleichzeitig schweren oder lebensbedrohlichen Krankheitszustand betreffen. Es wird als unethisch erachtet, wenn einem Teil der Studienteilnehmer durch die Randomisierung die Behandlung aberkannt wird. In diesem Fall kann eine vollumfängliche Randomisierung ethisch nicht vertretbar und die Durchführbarkeit einer RCT nicht möglich sein. Zudem werden viele MP, wie beispielsweise Gelenkimplantate, operativ eingesetzt. Hierdurch entstehen z.B. Narben, welche für eine Scheinbehandlung fingiert werden müssten. Der Patient müsste dem Risiko einer Operation ausgesetzt werden, ohne eine tatsächliche Behandlung zu erhalten.

Unterschiedliche Präferenzen und Verblindung: Sowohl die Präferenzen der Anwender als auch der Patienten können zu einer veränderten Wirkung der Behandlung führen. Die Präferenzen wirken sich beispielsweise auf die unvoreingenommene Einschätzung der Wirkung aus und könnten somit ein

verzerrtes Bild abgeben.^[17] Ist eine Studie offen angelegt, findet keine Verblindung statt.

Die Art der Verblindung ist einfach, zweifach als auch dreifach möglich. Die Möglichkeit der Verblindung kann eingeschränkt sein, da der Einsatz oder die Anwendung eines MP oftmals sowohl für den Anwendenden als auch den Behandelten offen ersichtlich ist.^[17, 61] Dieses Problem der doppelten Verblindung kann ebenso zu ethischen und zusätzlich zu praktischen Problempotenzialen führen.^[17, 61]

Es muss jedoch deutlich gemacht werden, dass die Verblindung kein konstituierendes Merkmal der RCT ist (gewinnt aber an Bedeutung bei starken Präferenzen). Eine offene Studie stellt kein Hindernis für die Durchführung von RCT zur Untersuchung von MP dar. Es wird zwar die bestmögliche Verblindung empfohlen^[70], aber kein bestimmtes Niveau der Verblindung zwingend gefordert.^[61] Im Allgemeinen ist die Möglichkeit der Verblindung abhängig vom Umfang bzw. dem Ausmaß der Veränderungen der NUB. Im Bereich der invasiven MP ist beim Vergleich mit der Standardintervention davon auszugehen, dass eine Doppelverblindung umsetzbar ist, da der Patient unter Narkose im Unklaren über das eingesetzte Produkt ist und der Auswerter der Studiendaten ebenfalls verblindet werden kann.^[86]

Lernkurveneffekte und Anwenderqualifikation: Die erfolgreiche Behandlung mit einem MP ist maßgeblich von den Fähigkeiten und Fertigkeiten des Anwenders abhängig.^[17, 61] Das Erfahrungslevel bzw. die Lernkurveneffekte des Benutzers (z.B. Chirurgen, Operationsteam, Krankenhaus) haben potenziell einen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse (Outcomes). Durch die wiederholte Anwendung eines Produktes verfeinern die Anwender ihre Fertigkeiten und verbessern ihre Lernkurve.^[87] Die klinischen Ergebnisse hängen somit nicht ausschließlich vom MP selbst, sondern oft von der Ausbildung, Kompetenz und Erfahrung der Endverbraucher bzw. der Anwender ab.^[43, 88] Eine weitere Herausforderung bei der Beurteilung der Wirksamkeit liegt in der Komplexität der Therapie, die als Ganzes durch ein multifaktorielles Zusammenwirken verschiedener Fachdisziplinen (Chirurgie, Anästhesie, Pflege etc.) charakterisiert ist. Das Gelingen einer wirksamen Behandlung hängt damit nicht allein von der NUB oder dem einzelnen Produkt ab, sondern auch von der Qualität der beteiligten Leistungserbringer. Dies umfasst die prä-, peri- und postoperative Medizin.^[19] Auch die Auswertung einer RCT wird hierdurch beeinflusst, da die Wirkeffekte nicht eindeutig zugeordnet werden können.^[17, 61]

Auswirkungen bei unwirksamen Behandlungen: Ein eingesetztes MP, wie z.B. ein Gelenkimplantat, kann nicht ohne schwerwiegende Folgen wieder entfernt werden. Das Ausmaß der Auswirkungen unwirksamer Behandlungen mit einem MP stellt eine Herausforderung hinsichtlich der Rücknahme einer Behandlung dar. Somit kann es unerwünschte Folgen haben, wenn beispielsweise als Vergleichstherapie ein MP verwendet würde, das im weiteren Verlauf aufgrund von ungünstigen Effekten wieder entfernt werden sollte.^[17] Schließlich könn-

te die Endgültigkeit der Behandlungsmethoden (insbesondere bei implantierbaren Produkten) zu erheblichen versunkenen Kosten führen.^[43]

3.6 Evidenzstufen in der Nutzenbewertung

In der klinischen Forschung gibt es verschiedene Typen klinischer Studien, die entsprechend ihrer Beweiskraft in Evidenzklassen eingeteilt sind. Mit Hilfe von Evidenzklassen/Evidenzgraden wird die wissenschaftliche Aussagefähigkeit klinischer Studien beschrieben. Evidenz beschreibt die Offenkundigkeit bzw. Klarheit eines Sachverhalts.^[64] Eine hohe Evidenz zielt auf die eindeutige Dokumentation eines Sachverhalts ab. In der Verfahrensordnung des G-BA werden die Evidenzklassen Ia bis III für Untersuchungsmethoden unterschieden. Behandlungsmethoden werden zudem noch weiter in die Klassen IV und V unterteilt (s. Tab. 3).

Tab. 3 Übersicht der Evidenzstufen nach Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (eigene Darstellung nach ^[89])

Evidenzstufen der Unterlagen zu Untersuchungsmethoden	Evidenzstufen der Unterlagen zu Behandlungsmethoden
Ia: Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib	Ia: Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib: Randomisierte kontrollierte Studien	Ib: Randomisierte klinische Studien
Ila: Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b	Ila: Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
Ilb: Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen.	Ilb: Prospektive vergleichende Kohortenstudien
III: Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen	III: Retrospektive vergleichende Studien
	IV: Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
	V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u.ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

Vereinfacht gilt: Je höher die Evidenzklasse einer Studie, desto breiter ist ihre wissenschaftliche Basis. Studien der Klasse Ia haben die höchste Evidenz, Studien der Klasse V die geringste. Systematische Reviews weisen den höchsten Evidenzgrad auf und umfassen Bewertungen aller Studien, die vorher festgelegten Einschlusskriterien genügen (Design der Studie, Studienpopulation, Interventionsart etc.) und durch deren vollständige Erfassung Verzerrungen (Bias) vermieden werden sollen.^[64]

Sowohl EU-Richtlinien zu MP als auch die FDA-Vorschrift erkennen Daten aus randomisierten und nicht-randomisierten, experimentellen und beobachtenden klinischen Studien als gültige wissenschaftliche Quellen der klinischen Wirksamkeit an.^[34, 90, 91] Dieser Nachweis vor dem Inverkehrbringen kann zur Beeinflussung der Bewertung der Erstattungsfähigkeit nach dem Inverkehrbringen von MP verwendet werden. Das NICE erkennt beispielsweise in seinem Pilotbericht den Wert der Berücksichtigung experimenteller als auch beobachtender Daten im HTA-Prozess des Instituts an.^[92] Die Notwendigkeit alle relevanten (randomisierten und nicht-randomisierten) Nachweise zu berücksichtigen und quantitativ zu synthetisieren, wirft eine Reihe von methodischen Fragen, sowohl für die Entscheidungsträger als auch die Analysten, auf. Vor allem stellt sich aber die Frage, wie man von einer fragmentierten, heterogenen und möglicherweise verzerrten Evidenzgrundlage für die Beurteilung der klinischen und wirtschaftlichen Wirksamkeit von MP, angesichts des Mangels an verfügbaren Daten, Gebrauch machen kann.^[17]

3.7 Adaptive Studiendesigns und alternative Studiendesigns

Die besonderen Eigenschaften von MP lassen vermuten, dass die Sammlung von klinischen Daten auf die Post-Launch-Phase verschoben wird, im Gegensatz zu Arzneimitteln, wo dies mehrheitlich in der Pre-Launch-Phase geschieht.^[43] Daher sind in der Medizintechnik klinische Daten nur in begrenztem Umfang verfügbar, insbesondere zum Zeitpunkt der Produkteinführung. Um den diskutierten Problemen und Besonderheiten der Durchführung einer RCT mit MP oder klinischen Studien mit sehr hohem Evidenzgrad zu begegnen, werden international verschiedene Ansätze beschrieben.

Adaptive Studiendesigns

Traditionelle klinische Studiendesigns sind nicht dafür geschaffen, die Komplexität heutiger Entscheidungsprozesse zu erfassen.^[2] Einschätzungen des Verhältnisses von Risiko/Schaden und Nutzen werden für viele Subgruppen von Patienten nicht mehr mit herkömmlichen RCT unterstützt werden können. Daher sind diese Studien zwangsläufig mit Unsicherheiten verbunden, die nur über einen längeren Zeitraum analysiert werden können. Diese Vorgehensweise mag für eine initiale Zulassung nicht praktikabel sein.^[2] RCT

werden nur in wenigen Subgruppen möglich sein. Dies gilt insbesondere für seltene Erkrankungen, für die diese Informationen über Risiko und Schadenspotenziale oft nur auf Basis von realen Daten in einer späteren Phase des Produktlebenszyklus erhoben werden können.^[2]

Adaptive Studiendesigns können helfen, die erforderlichen Daten für jene Patienten(-gruppen) zu generieren, für die ein bestimmtes Maß an Ungewissheit akzeptiert wurde (ohne zunächst eine größere Anzahl von anderen Patienten diesem Risiko auszusetzen).^[2] Ein adaptives Design für eine klinische Studie mit MP ist im Rahmen des FDA-Richtlinienentwurfs zu „Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies“ als klinische Studie definiert, die prospektiv geplante Änderungen basierend auf der Akkumulation von Studientaten erlaubt, ohne dabei die Integrität und Gültigkeit der Studie zu verletzen.^[20] Adaptive Designs eröffnen damit die Möglichkeit, erste Studienergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten während der Durchführung auszuwerten und das Studiendesign entsprechend anzupassen.^[2] Wenn sie richtig umgesetzt werden, können adaptive Designs demnach den Ressourcenbedarf reduzieren und/oder die Chance auf den Studienerfolg erhöhen.^[20] Adaptive Studien bieten die wichtige Chance, den Informationsbedarf der Aufsichts- und Regulierungsbehörden und der Kostenträger in einer Studie zu erfüllen^[93] und die Kontinuität der Phasen bis nach der Zulassung zu operationalisieren.^[94]

Um die Integrität und Validität der (adaptiven) Studie zu erhalten, sollten Änderungen zumeist prospektiv geplant und im Protokoll der klinischen Studie vor Beginn beschrieben werden. Allerdings können Modifikationen der Studie auch nach deren Beginn wissenschaftlich valide sein. Die FDA diskutiert für diesen Fall verschiedene Arten von adaptiven Änderungen am Studiendesign sowie deren Vorteile und Grenzen.^[20] Im einfachsten Fall eines zweistufigen adaptiven Designs wird die Studie abhängig vom Ergebnis der Zwischenauswertung mit Ablehnung oder Beibehaltung der Null-Hypothese beendet oder mit einem zweiten Studienteil fortgesetzt. Für die Planung dieses zweiten Teils können alle Informationen aus dem ersten Studienteil (oder auch Ergebnisse aus mittlerweile abgeschlossenen anderen Studien) verwendet werden. Die Möglichkeiten von Design-Änderungen gehen dabei weit über eine Modifikation des ursprünglich festgelegten Stichprobenumfangs hinaus.^[95] Zu den adaptiven Änderungen zählen unter anderem:

- Änderungen am Studiendesign
 - „Gruppensequentielle Designs“, mit und ohne Neubewertung der Stichprobengröße
 - Fallenlassen/Beendigung eines Behandlungsarms
- Änderungen an der Studiendurchführung
 - Adaption der Stichprobe/Bayesian Stichproben-Adaptation
 - Änderung des Randomisierungsverhältnisses
 - „Adaptive Enrichment“/Adaptive Erweiterung der Patienten(sub-)gruppe

- Adaptive Planung bezogen auf die Gesamtinformation und adaptive Entscheidung über Studienende/Stopp der Studie
- Anpassung des Produkts oder der Endpunkte
- „Nahtlose Studien“ (das Entwicklungs- und Evaluationsprotokoll kann eine Machbarkeitsstudie enthalten, die den nahtlosen Übergang in eine Zulassungsstudie mit einem vorab geplanten Ablauf erlaubt)
- Änderungen der statistischen Hypothesen oder der finalen Analysemethoden^[20]

Aufgrund ihrer außerordentlichen Flexibilität haben sich adaptive Designs in kurzer Zeit in der klinischen Forschung etabliert. Angesichts der weitreichenden Freiheiten hinsichtlich möglicher Design-Modifikationen sind aber Entscheidungshilfen notwendig, um deren Potenzial effektiv nutzen zu können.^[95] Mehrere Faktoren tragen zu der Entscheidung bei, ob ein adaptives Design gewählt wird. Die wichtigste Fragestellung ist dabei, ob ein adaptives Design möglich und vorteilhaft im Vergleich zu einem festen (nicht-adaptiven oder konventionellen) Design ist.^[20]

Wann sind Adaptive Designs angemessen?

Falls Studien schnell Teilnehmer einschreiben, kann unter Umständen nicht genügend Zeit sein, Änderungen am Studiendesign vorzunehmen. Zum Beispiel, wenn viele Teilnehmer schnell rekrutiert werden und diese das finale Follow-Up der Studie nahezu zeitgleich erreichen, ist es schwer bis unmöglich, den Stichprobenumfang anzupassen. In solchen Fällen kann der Hersteller/Auftraggeber eine Verlangsamung der Einschreibung anstreben, um Zeit zu haben, aus den anfallenden Daten zu lernen und vorgeplante Anpassungen vorzunehmen.

Adaptive Designs sind möglicherweise nicht geeignet für sehr komplexe Studien, die mehrere primäre Endpunkte oder mehrere sekundäre Endpunkte analysieren. Studien mit kürzeren Laufzeiten, aber längeren Rekrutierungszeiten, können sich für ein adaptives Design eignen. Studien, in denen die Zeit bis zur Bewertung des primären Endpunkts lang ist, können ebenso von einem adaptiven Design profitieren.

In einem festen (nicht-adaptiven) Design basiert die Fallzahlplanung in der Regel auf angenommenen Werten für einige Parameter. Eine grundlegende Frage ist, wie viel Vertrauen wird in die Wahl dieser Parameter gesetzt? Angenommen, eine Studie sei für einen optimistischen Wirkeffekt geplant, aber der beobachtete Behandlungseffekt beträgt nur 80% des erwarteten, ist aber immer noch klinisch relevant und signifikant. In einem festen Design, das auf den optimistischen Wirkeffekt ausgerichtet ist, könnte die Erfolgswahrscheinlichkeit in Bezug auf den Wirksamkeitsendpunkt kleiner als geplant und damit inakzeptabel sein. In diesem Fall würde das feste Studiendesign,

basierend auf einer zu optimistischen Einschätzung der Effektstärke, wahrscheinlich zu einer gescheiterten Studie für den Sponsor führen. Im Gegensatz dazu könnte ein adaptives Design mit einer geplanten Zwischenanalyse zur Anpassung der Stichprobengröße eine potenziell erfolglose Studie in eine erfolgreiche umwandeln. Ein adaptives Design kann vor diesen Unwägbarkeiten durch das Lernen aus anfallenden Daten während der Studie schützen.^[20]

Wann ist ein Adaptives Design vorteilhaft?

Wenn ein adaptives Design eine realistische Option für eine Studie darstellt, bleibt noch die Frage, ob ein adaptives Design im Gegensatz zu nicht-adaptiven (festen) Designs gewählt werden sollte. Es wird empfohlen, das optimale Studiendesign für die jeweilige Situation zu wählen, egal ob dies ein adaptives oder ein festes (nicht-adaptives) Design ist. Um festzustellen, ob ein adaptives Studiendesign verfolgt werden soll, kann es helfen, im Vorfeld eine Reihe von möglichen realistischen Szenarien des Studienablaufs durchzuspielen. Für jedes Szenario ist die Herausforderung zu beurteilen, wie wahrscheinlich jedes Szenario ist. Daneben müssen für dieses Design die Chance auf Erfolg, die durchschnittliche Größe der Studie und die Eigenschaften der Durchführung (Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art und die statistische Power) benannt werden. Für adaptive Designs erfolgt die Berechnung unter Verwendung von analytischen Techniken oder durch Computer-Simulationen.^[20]

Adaptive Pfade mit unterschiedlichen Evidenzgraden

Auf europäischer Ebene hat die EMA erkannt, dass die bestehenden Regulierungspfade nicht ausreichen, um sich mit der Herausforderung „Zugang versus Evidenzgrad“ zufriedenstellend zu befassen.^[96] Neue Modelle der sogenannten „adaptive pathways“ (AP) werden eingesetzt, um die Bedürfnisse der Patienten und die Vorsicht der Aufsichtsbehörden auszubalancieren. Ansätze der adaptiven Lizenzierung bzw. der „adaptiven Pfade“ (AP) basieren auf einer progressiven Steuerung und Reduktion der Unsicherheit bei gleichzeitigem Aufbau von Evidenz.

Zumindest während der ersten Genehmigungsstufe wird die adaptive Lizenzierung voraussichtlich eine Abwägung zwischen einem frühen Zugang für die Patienten und einem erhöhten Maß an akzeptabler Unsicherheit über Vorteile und Risiken beinhalten. Jedoch wird erwartet, dass sich die Unsicherheit mit zunehmendem Maß an Evidenz verringert.^[30] Die „adaptiven Pfade“ ermöglichen einen schnelleren Zugang von Patienten zu innovativen Therapien. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in diesem Verfahren sowohl die Patienten, Leistungserbringer, Hersteller und Aufsichtsbehörden bereit sein müssen, höhere Risiken und Unsicherheiten in Bezug auf den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit in Kauf zu nehmen.^[2, 30] Dabei erkennen sowohl die FDA als auch die EMA an, dass nicht für alle Entscheidungen und Bewertungen

RCT notwendig sind. Ab einem gewissen Grad an erreichter Evidenz würden beispielsweise Anwendungsbeobachtungen ausreichen.^[2, 30] Diese Flexibilität der Evidenz/-generierung wird unter anderem auch durch adaptive Studiendesigns erreicht. Dabei muss im Prozess der adaptiven Pfade ein bestimmtes Sicherheitsniveau eines Produktes initial gewährleistet sein. Im Zeitverlauf besteht die Gelegenheit, weitere Evidenz zu generieren und Risiken abzubauen bzw. einen höheren Nutzen zu belegen.

Ein weiteres Ziel besteht in der Reduktion der Unsicherheit in Bezug auf Endpunkte und das Studiendesign. Eine vorläufige Nutzenanerkennung könnte dabei auf einem (noch nicht vollumfänglich validierten) Surrogatendpunkt basieren. Erst für die endgültige Nutzenbewertung bzw. finale Entscheidung müssten klinische Endpunkte belegt werden. In diesem Ansatz wäre es zudem möglich, zunächst auf Basis einarmiger Studien, Beobachtungsstudien oder Registerdaten zu entscheiden. RCT wären erst für die endgültige Entscheidung nötig. In ähnlicher Weise kann hier dem Problem der „real-world“ Anwendungen begegnet werden. Durch ein adaptives und flexibles Studiendesign würde eine erste Entscheidung auf Basis explorativer Studien vorgenommen, während pragmatische RCT für die „endgültige“ Nutzenbewertung gebraucht würden.^[30]

Die adaptiven Ansätze sind besonders gut geeignet, um sich mit Problemen einer komplexen und fragmentierten Evidenzgrundlage, wie sie in der Regel für Methoden mit MP zur Verfügung stehen, zu befassen. Diese Methoden ermöglichen naturgemäß die Synthese von mehreren Quellen der Evidenz mit heterogenen Designs (z.B. Evidenz aus RCT und Beobachtungsdaten). Studien, die sich auf niedrig-gewichtete empirische Evidenz konzentrieren, bilden die Evidenzbasis.^[97] Darauf folgende Ansätze kombinieren randomisierte und nicht-randomisierte Studien.^[98] Aktuell werden Erhebungen mit einer Kombination verschiedener Methoden vorgeschlagen und eingesetzt, um gleichzeitig interne und externe Quellen für einen Bias zu betrachten. Ein Beispiel findet sich bei einer Evaluation des NICE zur Schwangerenvorsorge.^[99]

Hierarchische Modelle werden als leistungsfähige Plattform empfohlen, um den klinischen Effekt bei inkrementellen Innovationen zu untersuchen.^[100] So zum Beispiel Bayes'sche hierarchische Modelle für geclusterte Daten oder die Durchführung der Netzwerk-Metaanalyse^[101], um den Umgang mit Lernkurveneffekten zu ermöglichen.^[102, 103] Hierarchische Modelle können die Korrelation zwischen dem klinischen Effekt einer Methode und dem Effekt, der mit einer früheren Version des Produkts assoziiert wird, berücksichtigen. Mit anderen Worten, sie erkennen die hierarchische Struktur, die den Produktentwicklungsprozessen von Methoden mit MP zugrunde liegt. Dabei treten manchmal Änderungen an Produkten und der Nutzung von Protokollen während der Durchführung von klinischen Studien zur Darstellung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit auf.^[17, 104]

Die Umsetzung flexibler und adaptiver Ansätze benötigt Zeit und Investitionen, insbesondere im Hinblick auf die Generierung personeller Kapazitäten. Allerdings gibt es erste Versuche, die Unsicherheit, die mit der Evidenzgrundlage von MP verbunden ist, zu charakterisieren.^[17, 105] Der Ansatz, RCT und Beobachtungsstudien als Ergänzung in einem Studiendesign zu berücksichtigen, bietet einen fundierten und umfassenden Rahmen für die klinische Bewertung von MP. Dies kann als ein erster Schritt gesehen werden, die klinische Wirksamkeit der MP unter nicht-klinischen Bedingungen zu bewerten.^[106] Der adaptive und flexible Ansatz müsste in die Methodenpapiere der Regulierungsbehörden für die Bewertung vor und nach dem Inverkehrbringen aufgenommen werden. Damit könnten Anreize für die Generierung einer soliden klinischen Evidenzgrundlage für NUB mit MP geschaffen werden.^[17] Ähnlich dem derzeitigen Status Quo wäre im Rahmen der primären Nutzenbewertung eine Nutzenanerkennung für einen begrenzten Zeitraum mit einem anschließenden umfassenden Beleg der Wirksamkeit und Verträglichkeit denkbar. Der Nachweis des Langzeitnutzens könnte über Register bzw. eine „long-term surveillance“ erfolgen.

Alternative Studiendesigns

Alternative Studiendesigns wurden in der Literatur diskutiert, um die oben genannten Herausforderungen der Evidenzgenerierung in Bezug auf MP zu bewältigen.^[17] Nicht-standardisierte flexible Strategien – unter anderem der Einsatz von Scheinbehandlungen, welche die Offenlegung der Studienhypothese verhindern – können verwendet werden, um die Wirkung der Verblindung als mögliche Quelle für einen Bias zu minimieren.^[107] Tracker-Studien bieten das flexibelste Design für eine RCT und ermöglichen die Verwendung von stufenweiser Entwicklung von MP, sobald sie verfügbar werden.^[108] Daneben werden in der Literatur verschiedene Ansätze diskutiert, um Lernkurveneffekte zu neutralisieren (mittels festgelegtem Maß an Erfahrung oder Sicherstellung, dass alle Interventionen durch den gleichen Arzt erbracht werden) oder zu erklären (z.B. mit hierarchischen Modellen).^[102]

Die komplementäre Nutzung von RCT und prospektiven Beobachtungsstudien in umfassenden Kohortenstudien wurde als mögliche Lösung vorgeschlagen, um Fragen im Zusammenhang mit individuellen Behandlungspräferenzen und der Dokumentation von langfristigen klinischen Ergebnissen zu klären.^[109] Discrete-Choice Experimente (DCE) können zur Identifizierung und Bewertung von Eigenschaften, die Einfluss auf die Behandlungspräferenzen von Patienten und Leistungserbringern haben, genutzt werden (z.B. Benutzerfreundlichkeit des Produkts, Nebenwirkungen, Einfluss auf die Lebensqualität etc.).^[110, 111] Aktive Komparatoren, wie die „Regelversorgung“ sind eine Alternative, um ethische Bedenken bei der Verwendung von Scheinverfahren zu überwinden.^[17, 112] Um Fragestellungen in der (Nutzen-)Bewertung von MP zu beantworten, stehen verschiedene Studienansätze zur Verfügung. Welcher

Studententyp zum Einsatz kommt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählen:

- die Fragestellung
- finanzielle und zeitliche Ressourcen
- zur Verfügung stehende Daten
- die betrachtete Indikation u. a.

Eine besondere Herausforderung bei der Messung klinischer oder nicht-klinischer Effekte ist der Vergleich verschiedener Patienten bzw. Patientengruppen unter gleichen Ausgangsbedingungen. Zielsetzung ist die Minimierung der Auswirkungen von Störgrößen bzw. beeinflussender Faktoren. Dies ist besonders dann wichtig, wenn vergleichende Interventionsstudien Aussagen über die Effekte einer medizinischen Maßnahme relativ zur Vergleichstherapie ermöglichen sollen.^[50]

Grundsätzlich lassen sich die Studienansätze wie folgt einteilen: Die Medizinische Forschung unterteilt sich in Primär- und Sekundärforschung. Während die Grundlagenforschung sowie Klinische und Epidemiologische Forschung unter die Primärforschung fallen, lassen sich die Metaanalyse und die Reviews in die Sekundärforschung einordnen (s. Abb. 4).^[113]

Registrierungsdaten können als Quelle für realistische Informationen über die „Effektivität“ (effectiveness) von Behandlungen dienen. Die Voraussetzungen dafür sind Register, die komplette, leicht verfügbare Informationen liefern und regelmäßig aktualisiert werden. Die Pilotstudien der „EUnetHTA Joint Action 2“ zum Rapid Relative Effectiveness Assessment greifen auf reale Daten (inkl. Register) zurück.^[114, 115] Diese Pilotstudien sowie die Arbeit im Rahmen des „GetReal Projekts“ der Innovative Medicines Initiative haben vielversprechende Ergebnisse gebracht. Im Hinblick auf die Datensammlung und Analyse-Methoden von realen Registerdaten besteht ein Mangel an Harmonisierung und Standardisierung. Zudem fehlen methodische Richtlinien. Daneben erschweren auch unterschiedliche Anforderungen an die Evidenz und Unterschiede in der Versorgungspraxis (Standard of care) in den verschiedenen Ländern und Rechtssystemen eine EU-weite Sammlung von Registerdaten in standardisierter Form.^[116]

Im Bereich der Pharmakovigilanz erkennen die geltenden Rechtsvorschriften die Möglichkeit an, mit Post-Autorisierungs-Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit fortzufahren, in denen die Verwendung von realen Daten besonders relevant ist. Auf der anderen Seite zeigt auch die EU-Medizinprodukt-Richtlinie, welche noch reformiert wird, deutlich in Richtung einer gesteigerten Bedeutung des Follow-Ups von MP über ihren gesamten Lebenszyklus.^[117, 118]

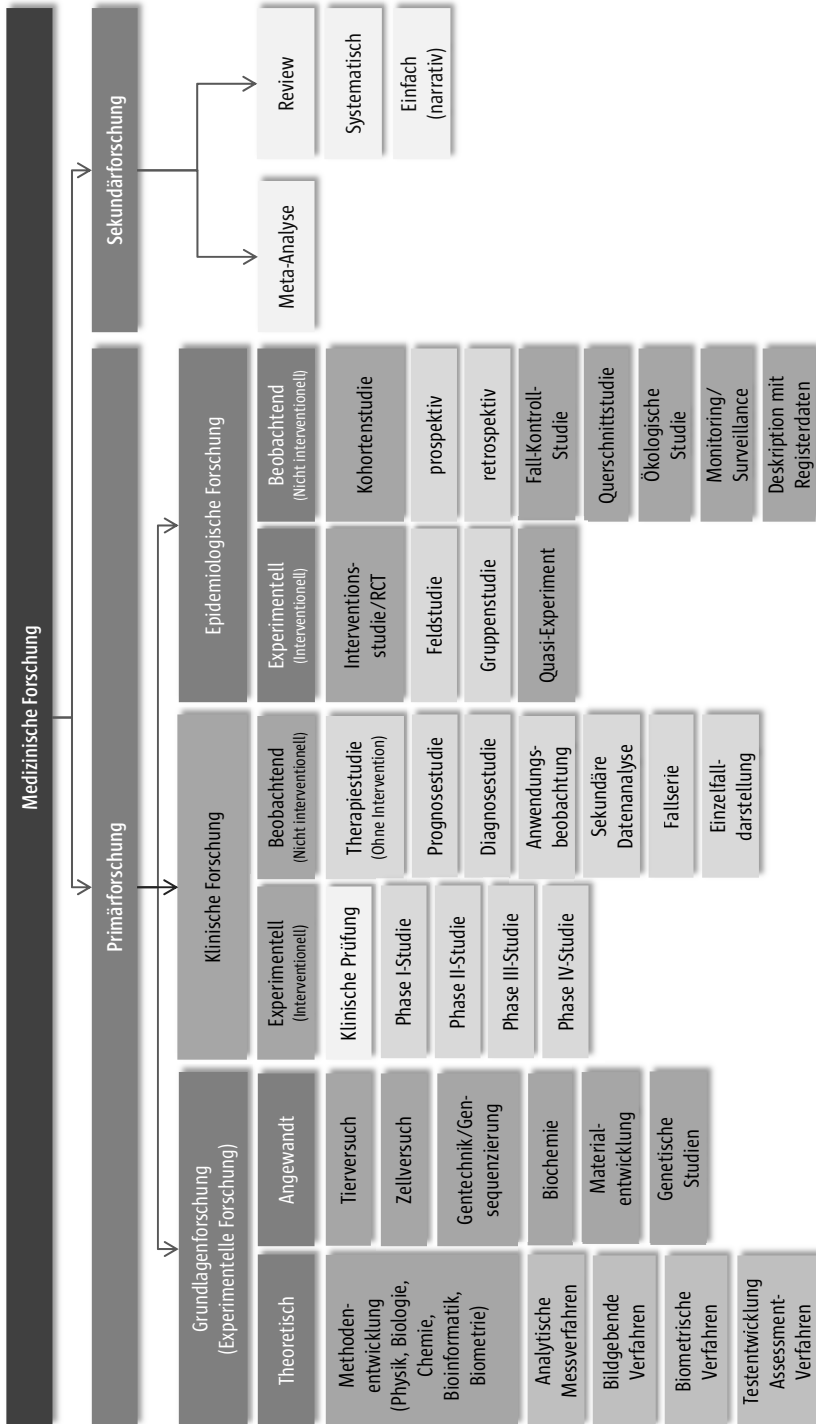


Abb. 4 Studientypen in der medizinischen Forschung (eigene Darstellung nach [113])

4 Bewertung des Patientennutzens

Der Staat, Behörden oder öffentlich-rechtliche Institutionen als Sachwalter der Bürger, Versicherten oder Patienten entscheiden über die Ausgestaltung der Versorgung und die Leistungen im Rahmen der GKV. Hierzu bedarf es der Bewertung und Evaluation von Leistungsangeboten und der Prognose von Nachfrage und Akzeptanz der zur Verfügung stehenden Alternativen. Wenn ein Anbieter ein Verfahren, ein Produkt oder eine Technologie im deutschen Gesundheitssystem einbringen will, geht es primär um die Frage: „Was hat der Patient davon?“.

In Studien konnte gezeigt werden, dass sich Patientenpräferenzen und das Expertenurteil bezüglich des Patientennutzens zum Teil erheblich unterscheiden.^[119, 120] Daher sollten Informationen über die Einschätzung und Sichtweise der Patienten als weitere Entscheidungshilfe herangezogen werden.

4.1 Herausforderungen multikriterieller Entscheidungsprobleme

Im vorangegangenen Kapitel wurden die methodischen Herausforderungen der Erfolgsmessung im Kontext der evidenzbasierten Medizin diskutiert. Die praktische Implementierung der evidenzbasierten Medizin, die Umsetzung höchster Anforderungen an das Studiendesign und eine hohe Ergebnissicherheit garantieren die bestmögliche Information über kausal begründete Effekte einer Intervention im Vergleich mit dem Status Quo oder Placebo. Die Messung der klinischen und nicht-klinischen Effekte ist eine notwendige Bedingung für die Entscheidung über den Einsatz und die Erstattungsfähigkeit von

MP. Es ist eine notwendige, jedoch keine hinreichende Bedingung. Eine rationale Entscheidung bzw. Auswahl der optimalen Alternative, ist mit diesen Informationen nicht möglich. Unklar bleibt, mit welchen Werturteilen das Maß des Gesamtnutzens bzw. das Ausmaß des Nutzens im Vergleich mit einer alternativen Verwendung quantifiziert werden soll. Werturteile der Experten und Präferenzen der Betroffenen müssen bei der Entscheidung systematisch und transparent berücksichtigt werden. Es kann von einem erheblichen Handlungsbedarf ausgegangen werden, da eine konsistente systematische Nutzenbewertung für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit MP hoher Klasse eine wesentliche Voraussetzung für konsistente und valide Entscheidungen über die Erstattungs-fähigkeit ist.

Das IQWiG Methodenpapier definiert das „Maß des Gesamtnutzens“ als „eine Aggregation der Bewertung von Nutzen und Schaden in einer Größe, wobei unterschiedliche patientenrelevante Endpunkte zu einem einzigen Maß zusammengefasst werden“.^[1] Die Operationalisierung erfolgt über die Abwägung und Aggregation von positiven und negativen Effekten einer Intervention. Bei der Dokumentation des Gesamtnutzens muss zu Beginn bestimmt werden, welche Zielkriterien aus den Nutzendimensionen abgeleitet werden können. Konkret: Welche Zielkriterien oder Endpunkte werden bei der Bestimmung des Nutzens berücksichtigt? Die Ableitung von Zielkriterien bzw. patientenrelevanten Endpunkten ist abhängig von der zugrundeliegenden Definition des Nutzens (s. hierzu die Ausführungen zu „Zielkriterien, Zielgrößen oder Nutzendimensionen“ in Kap. 3.2).

Das IQWiG Methodenpapier unterscheidet zwei Ansätze zur Dokumentation eines Maßes des Gesamtnutzens: (a) den „QALY als Maß des Gesamtnutzens“ und (b) die „Erhebung von Präferenzen zur Erstellung eines Maßes des Gesamtnutzens“. Im Kern geht es bei dieser Unterscheidung darum, dass bei der ersten Alternative patientenberichtete subjektive Angaben zur Lebensqualität bzw. dem Gesundheitszustand (nicht-klinische Endpunkte) gewichtet werden, um dann einen Nutzenwert abzuleiten. Das zweite Maß basiert auf einem breiteren Ansatz (hier bezeichnet mit „Multikriterielle Entscheidungsfindung“) und gewichtet klinische und nicht-klinische Endpunkte auf Grundlage wissenschaftlich abgeleiteter Präferenzen. Beide Verfahren haben gemein, dass nur mit Hilfe der Gewichtung der realisierten Entscheidungskriterien ein Nutzenwert als Maß des Gesamtnutzens abgeleitet werden kann.

Versteht man die Nutzenbewertung als „Prozess der Evaluation medizinischer Interventionen hinsichtlich ihrer kausal begründeten positiven und negativen Effekte im Vergleich mit einer klar definierten anderen Therapie, einem Placebo (oder einer andersartigen Scheinbehandlung) oder keiner Behandlung“^[1], dann müssen die positiven und negativen Effekte (Nutzen- und Schadensaspekte) zunächst für jede einzelne Therapiealternative oder jede Methode mit MP gegeneinander abgewogen werden. Bei Vorliegen multipler Endpunkte oder Entscheidungskriterien ist eine Gewichtung der Entscheidungskriterien

die wesentliche Voraussetzung für die gemeinsame Würdigung der endpunktbezogenen Nutzen- und Schadensaspekte (unabhängig davon, ob es sich um „subjektive“ Gesundheitszustände oder „objektive“ klinische Effekte handelt). Eine implizite Gewichtung durch intransparente Werturteile widerspricht der Forderung nach Transparenz. Die Gewichtung der Zielkriterien erfolgt dann unabhängig von den Bedürfnissen der Konsumenten. Dieses Vorgehen deckt sich weder mit dem allgemeinen Gerechtigkeitsempfinden noch mit den Wertmaßstäben der Bevölkerung. Diese Argumentation erfährt Unterstützung durch das IQWiG selbst. Es wird durch das IQWiG darauf hingewiesen, dass die Präferenzen der (potenziellen) Patienten bei der Nutzenbewertung eine Rolle spielen und bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.^[121]

4.2 Multikriterielle Entscheidungsanalyse als methodische Basis

Da die aktuellen Methoden des HTA für die Bewertung von NUB nur bedingt anwendbar sind, könnte die multikriterielle Entscheidungsanalyse als Alternative und als ein Instrumentarium angesehen werden, einige der Beschränkungen der herkömmlichen HTA zu überwinden.^[28] Die niederländische HTA-Agentur untersucht beispielsweise, ob Methoden des MCDA in die Bewertung von MP integriert werden sollten, um die Grenzen der klassischen Kosten-Nutzen-Analyse zu überwinden.^[122, 123] Das IQWiG nennt Methoden der MCDA und der Präferenzmessung als eine zu nutzende Methode, wenn „ein Maß des Gesamtnutzens zum Vergleich von Interventionen erhoben werden soll“ (IQWiG Methodenpapier 4.2, S. 85ff.)^[1]

Als methodische Basis und Rahmenkonstrukt für alle Bewertungsprozesse kann die multikriterielle Entscheidungsanalyse (Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA) dienen. Unter dem Oberbegriff der „Multikriteriellen Entscheidungsfindung“ werden dabei verschiedene analytische Methoden zur Berücksichtigung multipler Entscheidungskriterien zusammengefasst.^[26, 27]

Allen Ansätzen ist gemein, dass der Patientennutzen (Gesamtnutzen) als multidimensionales Konstrukt angesehen wird, welcher nur unter Einbeziehung der betroffenen Patienten bewertet werden kann. Der wahrgenommene oder erwartete Nutzen aus Sicht des Patienten ist die Basis für Präferenzen. Aus diesem Grund können auf Grundlage dokumentierter Präferenzen Rückschlüsse auf den Nutzen einer Bewertungsalternative gezogen werden.^[124] Als solches kann die Integration von MCDA in Bewertungen als Qualitätsgarantie im Sinne der Patientenperspektive angesehen werden.

Insbesondere bei der Nutzenbewertung spielt die Perspektive der Patienten bislang nur eine sehr untergeordnete Rolle.^[21] Allerdings sollten die Rechte der Patienten gerade vor dem Hintergrund innovativer Behandlungsmethoden berücksichtigt werden. Hier ist die Frage, ob Patienten die Chance erhalten (sollten), über die Risikoprofile einzelner Therapiealternativen mitzubestimmen.

men. Die Anerkennung von Patientenautonomie bedeutet in diesem Fall, dass den Patienten die Gelegenheit gegeben wird, nach ausführlicher Information und in Abhängigkeit der Indikation, ihre individuellen Risikopräferenzen bezüglich verschiedener Therapien zum Ausdruck zu bringen.^[125]

Das gesteigerte Interesse an der MCDA spiegelt sich in einem verstärkten Einsatz der MCDA im Gesundheitswesen wider, wie jüngste systematische Literaturübersichten zeigen.^[126, 127] Die verschiedenen Methoden bzw. Techniken der multikriteriellen Entscheidungsanalyse wurden im Rahmen des Operations Research, des Marketings und der Entscheidungsanalyse entwickelt.^[128] MCDA repräsentiert einen praktischen Weg, um Präferenzen für Alternativen im Gesundheitswesen zu berücksichtigen, die unter Alltagsbedingungen oder bei traditionellen Gremien- oder Gruppenentscheidungen nur schwierig (wenn nicht unmöglich) zu beobachten sind.^[129] MCDA kann ebenso genutzt werden, um geeignete Kriterien bei Entscheidungsfindungen im Gesundheitswesen zu definieren, indem gemessen wird, welchen Nutzen Patienten den verschiedenen Kriterien beimessen, die die Entscheidungen im Gesundheitswesen beeinflussen.^[121] Damit kann die MCDA im Gesundheitswesen grundsätzlich sowohl vorwärts als auch rückwärts gerichtet zum Einsatz kommen: bei der Zulassung und der Evaluation.

Im Fokus stehen Entscheidungen, die entweder durch in Konflikt stehende Zielkriterien oder aufgrund hoher Ungewissheit problematisch sind. Die entscheidungstheoretisch fundierte MCDA trägt dazu bei, einen komplexen Entscheidungsprozess zu strukturieren.

Grundsätzlich besteht der Prozess der meisten Methoden der multikriteriellen Entscheidungsanalyse aus acht aufeinander aufbauenden Schritten^[130]:

- **Definition der Ziele und des Entscheidungsproblems:** Im ersten Schritt wird das übergeordnete Handlungsziel formuliert, um den Entscheidungsgegenstand vollständig und eindeutig zu erfassen.
- **Bestimmung der Alternativen:** Alternativen beschreiben Wahlmöglichkeiten, die zur Lösung des Entscheidungsproblems zur Auswahl stehen. Dies könnten beispielsweise verschiedene MP oder Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sein.
- **Festlegung der Zielkriterien:** Die Kriterien, häufig auch als Eigenschaften oder Attribute bezeichnet, stellen die entscheidungsrelevanten Einflussfaktoren des Entscheidungsproblems dar. Anhand dieser Kriterien kann die Zielerreichung gemessen werden. Bei der Bewertung von NUB können mehrere Zielkriterien formuliert (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Patientenzufriedenheit) und durch Nutzendimensionen abgebildet (z.B. Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verbesserung der Lebensqualität oder Verbesserung der Anwendung bzw. Prozessverbesserung) werden.

- **Messung der Zielerreichung:** Hier werden alle definierten Kriterien alternativen-spezifisch gemessen (s. hierzu Kap. 3). Zielsetzung ist die Darlegung eines kausalen Zusammenhangs zwischen den NUB und positiven oder negativen Effekten. Klinische Studien sind die Basis der Nutzenbewertung medizinischer Methoden. Klinische und nicht-klinische Zielgrößen werden mit einem geeigneten Studiendesign gemessen. Ziel ist die Generierung von Daten zum patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen von NUB. Qualitativ hochwertige Studien müssen eine ausreichende Ergebnissicherheit garantieren.
- **Bewertung der Zielerreichungsgrade:** Dieser auch als Scoring bezeichnete Schritt ist ein Instrument zur mehrdimensionalen Bewertung von Alternativen. Es werden dabei quantitative und qualitative Kriterien einbezogen. Für den Vergleich der Zielerreichung auf unterschiedlichen Bewertungskriterien ist eine Bewertungsskala für alle Kriterien festzulegen (z.B. 1–10 Punkte). Bewertet wird, inwieweit einzelne Interventionen die gesetzten Ziele erreichen (Zielerreichungsgrad). Die Intervention mit dem höchsten Zielerreichungsgrad erreicht den höchsten Punktwert. Das Scoring erfolgt, um die Zielerreichung für unterschiedliche Zielkriterien vergleichbar zu machen.
- **Gewichtung der Zielkriterien:** Die Gewichtung drückt aus, wie stark die Kriterien bei der Bewertung berücksichtigt werden. Bewertungskriterien lassen sich hinsichtlich der Relevanz für den Patienten gewichten. Hierbei können unterschiedliche Gewichtungsmethoden zum Einsatz kommen.
- **Aggregation des Gesamtnutzens:** Nach der Punktbewertung und Gewichtung können Werte für den Teilnutzen der definierten Kriterien berechnet werden. Diese ergeben sich aus den gewichteten Zielerreichungsgraden. Abschließend erfolgt die Aggregation des Gesamtnutzens. Ziel ist es, die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Dabei wird für jede Alternative ein Gesamtnutzenwert ermittelt, der sich aus den zuvor ermittelten Teilnutzenwerten zusammensetzt.
- **Rangreihung der Alternativen:** Aus diesen Werten resultiert das Ranking, das auf der Höhe der Werte basiert. Bei Entscheidungen im Gesundheitswesen sollen nicht nur mehrere Zielsetzungen berücksichtigt, sondern auch mehrere Alternativen miteinander verglichen werden. Am Ende steht ein Faktor bzw. eine Maßzahl für den Gesamtnutzen, der systematisch über alle Alternativen anwendbar ist.

Dieser letzte Schritt bietet dabei die Möglichkeit einer Klassifizierung und eines Rankings der Interventionen/Kriterien innerhalb des gewählten Versorgungskontexts oder einer bestimmten Indikation (League table).^[131] In Zukunft sollten diese Informationen genutzt werden, um Entscheidungsträger auf klinischer und regulatorischer Ebene über klinische Faktoren zu informieren.^[21]

4.3 Forderung nach der Aggregation von Nutzen und Schaden

Kausal begründete klinische Effekte können einen Nutzen oder Schaden für den Patienten darstellen. Damit Methoden mit MP verglichen werden können, muss der Gesamtnutzen als eindimensionale Größe bestimmt werden. Die Aggregation des Gesamtnutzens erfordert die Abwägung von Nutzen und Schaden. Nutzen im ökonomischen Sinne resultiert aus der Bewertung der erwünschten und unerwünschten klinischen Effekte. Der Nutzen entsteht beim Konsumenten einer Leistung. Damit erfolgt die Bewertung der Effekte in der Regel aus der Perspektive des Patienten.

Nutzen kann durch Dritte nicht direkt beobachtet werden. Die ordinale Nutzentheorie definiert den Nutzen als einen nicht direkt messbaren Sachverhalt, der sich aus individuellen Wahlhandlungen ableiten lässt. Die Präferenz beschreibt die Vorzieswürdigkeit einer Alternative über eine oder mehrere andere Alternativen. Der Patientennutzen einer Intervention ist damit für Dritte primär theoretischer Natur und muss aus messbaren Sachverhalten (Indikatoren) abgeleitet werden. Wahlhandlungen können beobachtet werden. Wahlhandlungen werden ausgelöst durch die Eigenschaften einer Intervention. Die Eigenschaften können durch die Ausprägungen der Zielkriterien beschrieben werden. In diesem Sinne spricht man auch vom latenten Konstrukt, d.h. für die Operationalisierung muss ein latentes Variablenmodell erstellt werden. Dabei sind die gemessenen klinischen Effekte vom daraus resultierenden Patientennutzen zu unterscheiden. Indirekt kann der Nutzen eines Individuums aufgrund von Wahlhandlungen beobachtet werden, da davon ausgegangen werden kann, dass ein Individuum stets diejenige Alternative wählt, die den persönlichen Nutzen maximiert. Nettonutzen ist dabei als das positive Ergebnis der vergleichenden Abwägung von Nutzen und Schaden einer Intervention hinsichtlich der Zielkriterien bei der Behandlung von Patienten bzw. Patientengruppen definiert. Der zusätzliche Nutzen im Vergleich ist das positive Ergebnis der vergleichenden Abwägung von Interventionen hinsichtlich des bewerteten Nettonutzens. Folgende Aspekte können dabei im Mittelpunkt stehen: Relevanz der Zielkriterien, Werturteile bzw. Präferenzen im Hinblick auf die Gewichtung und Vergleichbarkeit der Effekte sowie Annahmen über die Aggregation multipler Zielkriterien.

Für den Vergleich von Alternativen ist es jedoch notwendig, dass ein eindimensionales Maß des Patientennutzens aus den gemessenen Effekten aggregiert werden kann. Hierzu bedarf es gewichteter Effekte. Maßstab für die Gewichtung sind die Präferenzen der Patienten. In diesem Kontext ist die einheitliche Definition und Ableitung der Patientenpräferenzen eine wesentliche Voraussetzung für die vergleichende Bewertung und damit für die Wahlentscheidung zwischen MP oder Interventionen. Formal gesehen lassen sich drei Schwerpunkte für die Phase des Bewertens eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts von NUB mit MP hoher Klassen ableiten:

- **Abwägung von Nutzen und Schaden:** Nachdem die Effekte hinsichtlich der identifizierten Zielkriterien gemessen wurden, müssen der Nutzen (erwartetes Nutzenpotenzial) und der Schaden (erwartetes Schadenspotenzial) abgewogen werden. Erfolgt die Bewertung über Dritte bzw. Experten, dann ermöglichen explizite Werturteile die transparente Abwägung von Nutzen (erwünschten Effekten) und Schaden (unerwünschten Effekten). Zielsetzung ist die Bereitstellung von Daten, welche die Entscheidungsträger über Werturteile von Versicherten, Patienten und der Bevölkerung informieren.
- **Perspektive der Nutzenbewertung:** Der G-BA bewertet den Nutzen oder das Potenzial eines MP. Unklar bleibt, welche Perspektive (Patient, Versicherter oder Bürger) handlungsleitend in der Nutzenbewertung von neuen NUB mit MP hoher Klassen sein wird. Diskutiert werden Optionen (Klinischer Nutzen, Patientennutzen, Anwendernutzen) und Implikationen unterschiedlicher Nutzenbegriffe.
- **Aggregation multipler klinischer oder nicht-klinischer Endpunkte:** Multiple Zielkriterien erhöhen die Komplexität bei der Entscheidung. Zielkriterien mit eventuell divergierenden Effekten müssen vergleichbar gemacht werden. Der Nachweis eines höheren Gesamtnutzens erfolgt in Relation zum Komparator. Diskutiert werden die Vergleichbarkeit von klinischen Effekten und deren Aggregation zu einem Gesamtmaß des Nutzens.

Ein Nutzen wird folglich aus der (erwarteten) Wirksamkeit abgeleitet, entspricht aber nicht den Wirksamkeitsparametern. Bei der Ableitung des Nutzens aus den Effektgrößen sind deshalb mehrere Wertentscheidungen notwendig. Unklar ist, in welchem funktionalen Zusammenhang ein Effekt einen Nutzen beim Patienten begründet. Werden mehrere Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen, müssen Nutzen und Schaden abgewogen werden. Präferenzgewichte sollten zuverlässig und korrekt die relative Wichtigkeit der Endpunkte abbilden. Die relative Wichtigkeit eines Zielkriteriums bedeutet, dass sich die Bedeutung eines Endpunktes immer in Relation zur Bedeutung alternativer Zielkriterien bemisst. Das Bewerten von Endpunkten und Alternativen ist dabei Gegenstand der Ökonomie und Statistik, insbesondere der Entscheidungstheorie. Zielsetzung ist die systematische Zusammenfassung aller Informationen über die Effekte in einem (eindimensionalen) Nutzenmaß (Aggregation der Zielerreichungsgrade).

Ergebnis der Bewertung ist die Bereitstellung von Informationen, d.h. indikationsspezifischer oder indikationsübergreifender Kennzahlen, als Grundlage für eine Entscheidung. Der rationale Vergleich von Interventionen erfolgt anhand dieses eindimensionalen Nutzenmaßes und ist eine notwendige Bedingung für die Ermittlung des Nutzens einer Intervention im Vergleich mit einer Vergleichsintervention.

Bei der Bewertung von MP stellt sich insbesondere die Frage nach der Definition des „Nutzens“. Wird die ökonomische Betrachtung außer Acht gelassen,

so lässt sich eine abwägende Bilanzierung von Nutzen und Risiko aus patientenorientierter Sicht nicht nachvollziehen. Die Vor- und Nachteile einer Methode oder eines MP sind nicht eindeutig definiert und eine wirtschaftliche Versorgung ist nicht möglich.

4.4 Diskussion der Bewertung multipler Endpunkte

Dieses Kapitel befasst sich nicht mit den Methoden der Messung klinischer und nicht-klinischer Erfolgsparameter, der Begründung unterschiedlicher Studiendesigns, biometrischen Anforderungen oder der sachgerechten Umsetzung der EbM. Dieses Kapitel fokussiert einzig und allein auf die Bewertung der gemessenen klinischen und nicht-klinischen Effekte. Damit konzentrieren sich die Ausführungen auf die Bewertung der gemessenen Effekte als Kern und notwendige Bedingung für die Nutzenbewertung. Es geht darum, wie die Multidimensionalität des Patientennutzens (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) bei der Entscheidung berücksichtigt werden kann. Zudem geht es darum, wie die patientenrelevanten Endpunkte bei der Abwägung des Nutzen und Schadens, der Aggregation eines Maßes des Gesamtnutzens oder des Ausmaßes des zusätzlichen Nutzens im Vergleich mit weiteren Alternativen in die Entscheidung eingehen.

Es bleibt bis heute bei der Entscheidung über MP offen, welche wissenschaftlichen Methoden und Instrumente zur Dokumentation der Relevanz oder Wichtigkeit eines Zielkriteriums systematisch herangezogen werden. Bei einem unklaren Nutzenbegriff bleibt ungelöst, welche Zielkriterien bei der Abwägung von Nutzen und Schaden zur Bestimmung des zusätzlichen Nutzens oder Gesamtnutzens eingehen. Die gemeinsame Würdigung von Nutzen und Schaden verlangt einen transparenten Prozess, der die Wertentscheidungen, d.h. die Gewichtung der positiven und negativen Effekte, offen legt. Wertentscheidungen der Abwägung sollten nicht Gegenstand „subjektiv geprägter und damit häufig verzerrter“ Bewertungen sein.^[1] Ohne wissenschaftlich belastbare Aussagen zu Wertmaßstäben und Präferenzen zu den patientenrelevanten Endpunkten ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich.

Angenommen, man könnte davon ausgehen, dass die Messung mehrerer patientenrelevanter Endpunkte zu 100% die Wirksamkeit einer Intervention A im Vergleich zu einer Intervention B wiedergibt, dann kann auf Basis dieses Wissens keine Aussage über den Nutzen, den Gesamtnutzen, den Nettonutzen oder den zusätzlichen Nutzen getroffen werden. Insofern ist eine rationale Entscheidung auf Basis dieser klinischen Evidenz nicht möglich. Solange ein Nutzenmaß über die Erstattungsfähigkeit informieren soll, gilt es, die gemessenen Effekte der patientenrelevanten Endpunkte in ein wissenschaftlich begründetes Nutzenmaß zu überführen. Um den Nutzen oder Wert einer Intervention zu analysieren, bedarf es mehrerer Wertentscheidungen. Ohne diese

Wertentscheidungen ist es nicht möglich, einen Nutzenwert zu generieren oder eine systematische und transparente Entscheidung zu treffen.

Die Berücksichtigung der Wertvorstellungen der Versicherten und der Präferenzen der Patienten ist eine notwendige Bedingung für eine systematische und transparente Entscheidungsfindung. Es ist nicht ausreichend geklärt, auf welcher Basis bzw. welcher Evidenz die Abwägung des Nutzens und Schadens erfolgen soll. Dies ist sowohl aus der Perspektive der evidenzbasierten Medizin als auch aus Sicht der Gesundheitsökonomie eine wesentliche Lücke der Nutzenbewertung im Status Quo. Gegenwärtig werden diese Wertentscheidungen nicht transparent gemacht. Wertentscheidungen können explizit oder implizit getroffen werden. Sie können zudem auf Basis subjektiver oder objektiver Daten getroffen werden. Zunehmend wird die Forderung laut, dass implizites Wissen der Entscheidungsgremien durch explizites Wissen über diese Wertentscheidungen zu ersetzen ist. Der Anspruch an die Wissenschaftlichkeit des Bewertungsverfahrens macht eine eindeutige und klare Kommunikation der Gewichtung der Zielkriterien notwendig. Explizites Wissen kann systematisch dokumentiert und über eine wissenschaftliche Veröffentlichung der Bürger-, Versicherten- oder Patientenpräferenzen kommuniziert und korrigiert werden.

Oftmals wird in diesem Kontext darauf hingewiesen, dass das IQWiG mit der Feststellung zum Ausmaß klinischer Effektmaße betraut ist. Bei der Beurteilung der Evidenz sollten möglichst wenige Wertentscheidungen getroffen werden, da diese Aufgabe dem G-BA aufgrund seiner Legitimation vorbehalten sein sollte. Die Trennung zwischen der Informationsaufbereitung und der tatsächlichen Entscheidung, also der Trennung der Aufgaben des IQWiG und des G-BA, macht Sinn. Jedoch muss der G-BA in seiner Funktion auch in der Lage sein, auf Basis der durch das IQWiG berichteten Daten zu entscheiden. Keinen Sinn macht die Tatsache, dass der G-BA durch den Bericht des IQWiG keinerlei belastbare Informationen über die Werturteile der Versicherten bzw. Präferenzen der Patienten bekommt. In diesem Kontext müsste klar herausgestellt werden, inwiefern diese Informationen über die Präferenzen und Werturteile bereitgestellt werden bzw. wie diese Informationen für die Entscheidung des G-BA zusammenfassend beurteilt werden.

4.5 Exkurs: FDA Pilotstudie zur Adipositaschirurgie

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas steigt weltweit. Unter den einkommensstarken Ländern haben die Vereinigten Staaten den höchsten mittleren Body-Mass-Index (BMI) bei Männern und Frauen. Mehr als zwei Drittel der über 20-jährigen in den USA sind übergewichtig oder adipös. Übergewicht und Adipositas gehen mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität einher. Behandlungen für Übergewicht, mit Ausnahme der Operation, sind meist in der langfristigen Gewichtskontrolle unwirksam.^[132] Neben dem

anhaltenden Gewichtsverlust bietet die chirurgische Behandlung zusätzliche Vorteile für die Patienten in Bezug auf Begleiterkrankungen und reduziert das relative Mortalitätsrisiko. Chang et al.^[133] kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass Adipositaschirurgie erhebliche und anhaltende positive Auswirkungen auf das Gewicht hat und adipositas-assoziierte Komorbiditäten bei der Mehrheit der übergewichtigen Patienten lindert.^[133] Folglich ist die Nachfrage nach Adipositaschirurgie in den letzten Jahren gestiegen.

Dieses Thema greift auch die US Food and Drug Administration (FDA) auf. Die FDA hat eine Pilotstudie zu Patientenpräferenzen in Auftrag gegeben. Diese Studie hat zur regulatorischen Entscheidung der Agentur über die Zulassung des „Maestro Rechargeable-System“ (MP zur Behandlung von Adipositas) beigetragen.^[132] Die „Patient Preference Initiative“ untersuchte die Möglichkeiten der Integration von Patientenpräferenzen in regulatorische Entscheidungsprozesse, insbesondere die Analyse der Nutzen-Risiko-Trade offs bei MP. Zudem verfolgt das Center for Devices and Radiological Health (CDRH) das Ziel, die (wissenschaftlichen) Erkenntnisse zur Erfassung und Dokumentation von Präferenzen der Patienten und von Leistungserbringern zu erweitern.^[134] In der Pilotstudie, die in Zusammenarbeit von CDRH und RTI durchgeführt wurde, sollten Patientenpräferenzen in Bezug auf die medizintechnischen Behandlungsalternativen bei Adipositas mittels Discrete-Choice Experiment ermittelt werden. Dabei ging es um den Vergleich von Patienten, Ärzten und Entscheidern. Grundsätzlich verfolgen alle Parteien das gleiche Ziel, die Maximierung des Nutzens und die Minimierung des Schadens (bzw. des Risikos).^[132] Die Pilotstudie diente der Analyse der verschiedenen Perspektiven und der Überprüfung der Integration dieser Perspektiven und Präferenzen in die Entscheidungsprozesse im CDRH.

Die Studie schätzte die maximalen Mortalitätsrisiken, welche die Patienten bereit waren, für eine bestimmte Menge an Gewichtsverlust zu akzeptieren und die minimale Menge an Gewichtsverlust, die ausreichend ist, um die Risiken des MP zu akzeptieren. Beispielsweise, um ein Produkt mit einem Mortalitätsrisiko von 0,01% zu akzeptieren, fordert ein risikotoleranter Patient ca. 10% Gewichtsverlust über 5 Jahre. Abbildung 5 zeigt beispielhaft die relative Gewichtung der Attribute im Discrete-Choice Experiment.^[132] Neben den klinischen Studienergebnissen berücksichtigte die FDA die Ergebnisse der Studie zur Quantifizierung der Patientenpräferenzen in Bezug auf den Nutzen und die Akzeptanz von Risiken der verschiedenen MP im Bereich der Adipositaschirurgie. Dies war das erste Mal, dass eine Patientenpräferenzstudie eine neue Gerätezulassung durch die FDA positiv beeinflusst hat.^[132]

4.5 Exkurs: FDA Pilotstudie zur Adipositaschirurgie

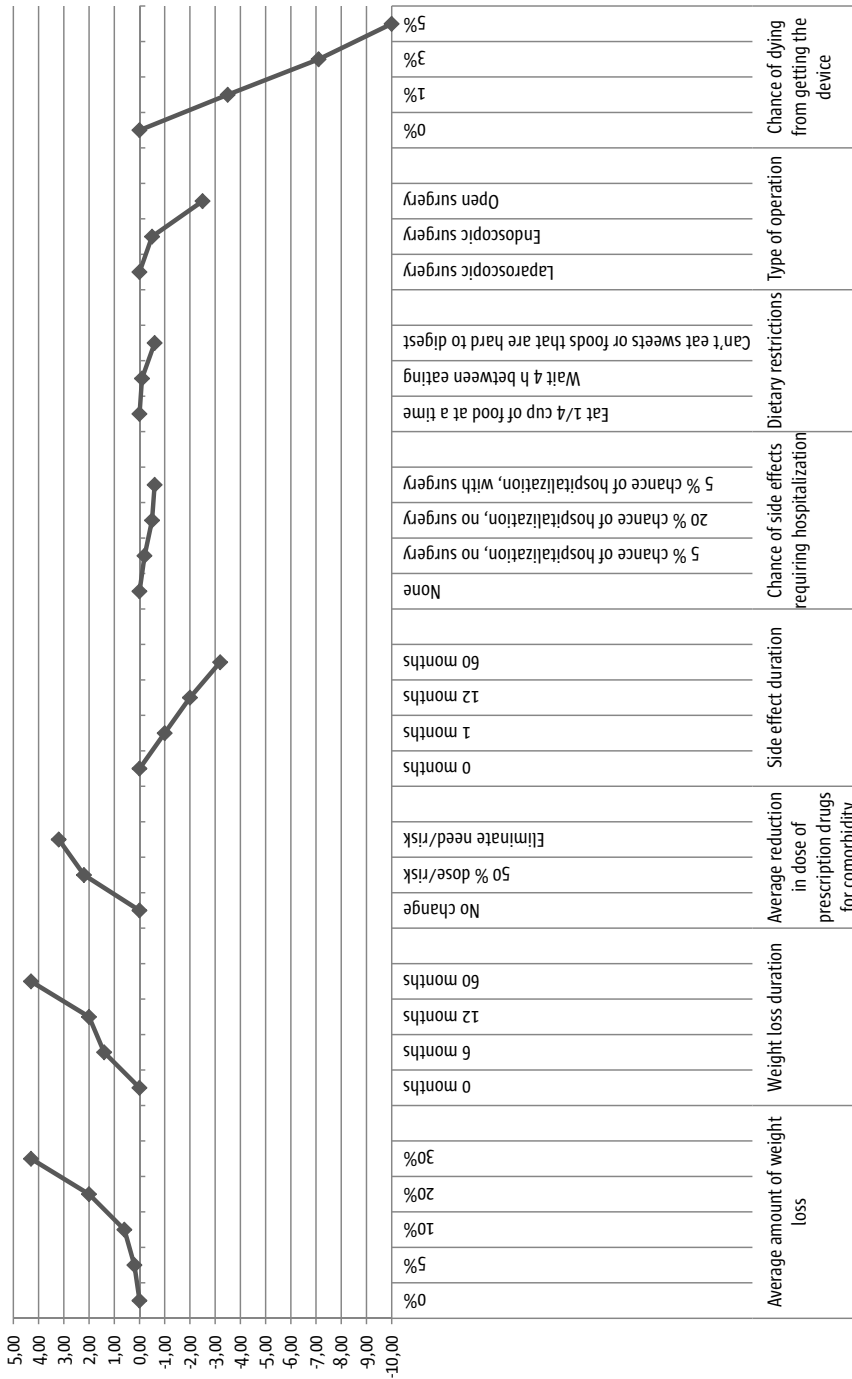


Abb. 5 Ergebnisse des DCE der Patient Preference Initiative (eigene Darstellung nach ^[132])

4.6 Exkurs: Internationale Ansätze und Empfehlungen

Stufenverfahren der IDEAL Collaboration zur Evaluation chirurgischer Innovationen

2009 hat die IDEAL Collaboration ein fünfstufiges Verfahren vorgeschlagen, um für mehr Sicherheit bei der Evaluation von chirurgischen Innovationen zu sorgen.^[129] Ausgehend von der Idee und dem „Proof of concept“ sollen chirurgische und interventionelle Innovationen in mehreren Stufen weiterentwickelt, erforscht, gelernt und gelehrt werden, um sie dann systematisch zu bewerten und in der letzten Stufe in Langzeitstudien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zu evaluieren.^[129] (s. Tab. 4)

Daneben gibt die IDEAL Collaboration eine Reihe von Empfehlungen, wie Methodik und Berichterstattung der Forschung auf jeder dieser Stufen verbessert werden könnten. Dabei liegt der Fokus auf der Bewertung neuer invasiver Techniken und Verfahren.^[135, 136]

Tab. 4 IDEAL Framework^[135, 136]

Stufe 1 „IDEE“	<ul style="list-style-type: none"> ■ Initialer Bericht ■ Innovation kann geplant, zufällig oder erzwungen sein ■ Fokus auf Erläuterung und Beschreibung
Stufe 2a „ENTWICKLUNG“	<ul style="list-style-type: none"> ■ „Basteln“ (schnelle iterative Modifikation der Technik und Indikationen) ■ Geringe Erfahrungen von einem Zentrum ■ Fokus auf technische Details und Durchführbarkeit
Stufe 2b „EXPLORATION“	<ul style="list-style-type: none"> ■ Technik stabil und erprobt ■ Replikation durch andere ■ Fokus auf Nebenwirkungen und potenziellem Nutzen ■ Lernkurven wichtig ■ Definition und Entwicklung von Qualitätsparametern
Stufe 3 „BEWERTUNG“	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gewinnt breite Akzeptanz ■ Wird als möglicher Ersatz für aktuelle Therapie angesehen ■ Vergleich gegen aktuellen Best-Practice
Stufe 4 „LANGZEIT MONITORING“	<ul style="list-style-type: none"> ■ Überwachung später und seltener Probleme ■ Veränderungen in der Anwendung

Stufe 1 der Innovation beginnt, wenn ein Chirurg oder eine kleine Gruppe von Chirurgen eine innovative Prozedur zum ersten Mal anwenden. Wenn erste Berichte einen Nutzen andeuten, können einige „Early Adopters“ die Innovation aufnehmen (Stufe 2a). In dieser Phase (Entwicklungsphase) liegt der Fokus auf der technischen Entwicklung des Verfahrens. Anschließend liegt die Aufmerksamkeit auf der Untersuchung der Indikationen, in denen das Verfahren verwendet wird, dem Verständnis des potenziellen Nutzens und Schadens sowie der Erhöhung der Wirksamkeit der Innovation (Stufe 2b, Explora-

tionsphase). Early Adopters verfeinern in dieser Zeit ihre Fähigkeiten, verbessern ihre Lernkurve. Um diese Ziele zu erreichen, sind für die IDEAL Collaboration prospektive Forschungsdatenbanken wertvoll. Diese sorgfältig geplanten, prospektiven, unkontrollierten klinischen Studien könnten als parallele Ergänzungen zu kleineren Machbarkeits- oder explorativen randomisierten klinischen Studien durchgeführt werden. Genau charakterisierte und relevante Zielkriterien sind dabei sowohl für Forschungsdatenbanken und randomisierte Studien entscheidend. Diese sollten technische, klinische und patientenrelevante Outcomes beinhalten.^[135, 136]

Während die ersten beiden Stufen auf die Entwicklung einer neuen Technologie und die Beschreibung ihrer Outcomes ausgerichtet sind, soll die dritte Stufe die Wirksamkeit gegenüber geltenden Standards bewerten. Auf der Stufe 3 ist die entscheidende Frage, ob die Innovation besser als etablierte Verfahren in Bezug auf die klinische Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit ist (Bewertungsphase). Wenn die Möglichkeit zur robusten Evaluation nicht ergriffen wird, kann eine weit gefasste Adoption der Innovation ohne ausreichende Beweise geschehen.

Gemäß der IDEAL Collaboration sollten RCT der Standard in dieser Phase sein. Dennoch geht auch die Gemeinschaft davon aus, dass RCT mit chirurgischen Techniken manchmal unnötig oder nicht möglich sind oder Anpassungen bzw. zusätzliche Funktionen benötigen. In diesen Fällen empfiehlt die IDEAL Collaboration alternative Studiendesigns, wie nicht-randomisierte Parallelgruppenstudien, kontrollierte unterbrochene Zeitreihen, Keil-/Stufendesigns (randomisierte Roll-outs), Tracker-Studien oder Kenntnis-basierte randomisierte Studien.^[135]

Schließlich wird in Stufe 4, wenn die Innovation weithin akzeptiert und eingesetzt ist, deren Wirksamkeit bei der Routineanwendung überwacht (Phase der Langzeitstudien). Seltene Ereignisse und langfristigen Ergebnisse könnten in dieser Phase deutlich werden und die Ergebnisvariabilität kann zur Klärung der Indikationen oder wichtiger technischer Details führen. Die Ergebnisse der Studie können auf die Routinepraxis verallgemeinert und Indikationen erweitert werden. Das typische Studiendesign dafür sind Register zur Überwachung der neuen Technik sowie der Indikationen.^[135]

EAES Empfehlungen zum Innovationsmanagement in der Chirurgie

Im Rahmen eines Mandats der Europäischen Vereinigung für die endoskopische Chirurgie (EAES) wurde 2010 ein Leitfaden zur Methodik des Innovationsmanagements in der endoskopischen Chirurgie entwickelt.^[137] Der Schwerpunkt dieser Richtlinie liegt auf Patientensicherheit, Wirksamkeit und Effizienz und dient der Entwicklung von Empfehlungen für die Bewertung und Einführung von chirurgischen Innovationen. Die Entwicklung und Umset-

zung von Innovationen in der Chirurgie ist demnach in fünf Abschnitte gegliedert:

1. Definition von Innovation,
2. präklinische wissenschaftliche Entwicklung,
3. klinische wissenschaftliche Entwicklung,
4. wissenschaftliche Zustimmung/Zulassung,
5. die Umsetzung in der Praxis zusammen mit der Überwachung.

In Bezug auf die präklinische Entwicklung neuer, innovativer Technologien geht die Empfehlung davon aus, dass eine klinische Bewertung/Studie initiiert werden muss, wenn nicht genügend klinische Evidenz zu Sicherheit und Wirksamkeit vorliegt. Um angemessene Evidenz zu erreichen, muss dafür jedoch „nicht unbedingt eine randomisierte kontrollierte Studie“^[137] erfolgen. Vielmehr müssten bei der Initiierung einer Studie mehrere Faktoren berücksichtigt werden: die Lern- und Kompetenzkurve, die Identifizierung von Störfaktoren, um systematische Verzerrung zu minimieren, die Ausbildungsanforderungen sowie Anforderungen des Forschers (Studienzentrums). Die entsprechende Auswertung hängt hauptsächlich von der Art und der Komplexität der Innovation ab.

Die EAES erkennt an, dass RCT nicht immer realisierbar, möglich oder angemessen sind^[106] und empfiehlt daher alternative Designs, wie „parallel group non-randomized studies“ oder „controlled interrupted time-series“^[135] oder prospektive Kohortenstudien.^[137] Nachdem Informationen über klinische, wirtschaftliche, ethische, soziale und rechtliche Aspekte gesammelt wurden, sollte ein HTA durchgeführt werden. Innovationen in der klinischen Praxis sollten mit einem möglichst hohen Grad an Sicherheit für den Patienten eingeführt werden (nicht schaden). Die Empfehlungen der EAES dienen der Erreichung dieses Ziels ohne zukünftige vielversprechende diagnostische und therapeutische Innovationen zu verhindern.

Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren in den USA – „Pre-Market Approval“ der FDA

Die Zulassung von MP in den USA erfolgt durch die U.S. Food and Drug Administration. Die FDA ist dafür verantwortlich, die Sicherheit und Wirksamkeit der MP festzustellen, bevor diese auf dem Markt vertrieben werden können. Die USA besitzen, ähnlich wie Europa, hierzu ebenfalls ein Klassifikationssystem, welches die MP in drei Risikogruppen unterteilt.^[41] Die Zulassung von MP erfolgt hauptsächlich durch zwei Verfahren: die ‚Premarket Notification‘ (PMN) sowie die ‚Premarket Approval‘ (PMA). Aber auch durch andere Verfahren, wie das ‚Investigational Device Exemptions Program‘ (IDE).^[41] Sollen Innovationen zugelassen werden, ist im Rahmen der ‚Premarket Approval‘-Zulassung die Wirksamkeit des Produktes in Form von Studien nachzuweisen. Diese Art von Zulassung ist für alle Produkte der Klasse III prinzipiell verpflichtend.

tend. Ebenfalls muss dieser Prozess für Produkte der Klassen I und II durchgeführt werden, die keine Ähnlichkeiten zu einem ‚Predicate Device‘ (Vorgängermodell) aufweisen.^[138]

Die Sicherheits- und Wirksamkeitsüberprüfung der MP erfolgt in erster Linie durch das ‚Medical Device Reporting‘-Programm sowie das ‚Postmarketing Surveillance Studies‘-Programm. Die Kontrollen können aber auch in Form von epidemiologischen Untersuchungen sowie in Form von Begehungen der Hersteller erfolgen.^[41] Vom Hersteller werden Meldungen an die FDA über sogenannte Vorkommnisse (mit einem bestimmten Schweregrad) mit ihren MP erwartet. Leistungsanbieter, z. B. Krankenhäuser, ambulante Einrichtungen, Pflegeheime, sollen ernsthafte Vorfälle an die Hersteller und Todesfälle, die u. a. durch das MP verursacht wurden, an den Hersteller und die FDA melden.^[41] In den USA werden die Erstattungen für MP durch das ‚Centers for Medicare & Medicaid Services‘ (CMS) sowie das ‚Veteran Affairs Health System‘ für die staatlichen Krankenversicherungen geregelt. Die privaten Krankenversicherungen legen die Erstattungen selber fest, orientieren sich aber dabei an die Entscheidungen des CMS.^[138] Die Erstattungen im stationären und ambulanten Bereich durch Medicare werden im „Social Security Act“ definiert. Um erstattungsfähig zu sein, muss ein Produkt als ‚Reasonable and Necessary‘, also als angemessen und notwendig, bewertet werden.^[138]

Damit innovative Produkte schneller für den Markt zugelassen werden, wurde ein Pilotprojekt gestartet, um den Zeitraum zwischen der Marktzulassung durch die FDA und die Erstattung durch die CMS zu verkürzen. Dabei sollen durch die gleichzeitige Überprüfung von Zulassungsanträgen pro Jahr fünf MP parallel bewertet werden.^[138] Eine kurze Gegenüberstellung der Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren der EU im Vergleich zu den USA findet sich in Abbildung 6.



Abb. 6 Zulassungsverfahren im Vergleich: EU & USA (eigene Darstellung in Anlehnung an ^[5])

Medical Device Innovation Consortium (MDIC) – Patient Centered Benefit-Risk Project

Das „Medical Device Innovation Consortium“ (MDIC) zielt durch seine Public-private-Partnership darauf ab, regulatorische Entscheidungen in der Medizinprodukte-Industrie voranzutreiben. Das MDIC ist die einzige öffentlich-private Partnerschaft, die ausschließlich die strategischen Anforderungen der Medizinprodukte-Industrie fokussiert. MDIC wurde entwickelt, um eine kollaborative Umgebung zu schaffen, in der Industrie, gemeinnützige Organisationen und Regierungen zusammenarbeiten können, um vorwettbewerbliche Forschung in der Medizintechnik voranzutreiben. Dadurch sollten die Hersteller den Bedürfnissen der Patienten in den USA rechtzeitig begegnen können. MDIC schafft einen Ausgleich zwischen den Bedürfnissen der Medizinprodukte-Industrie, der FDA, und den damit verbundenen Organisationen und den Bedürfnissen der Bevölkerung der Vereinigten Staaten.

Die FDA hat Medizintechnikunternehmen aufgefordert, die Patientenperspektive in Bezug auf die Vorteile und Risiken eines neuen MP zu berücksichtigen, wenn sie die Marktzulassung anstreben. Im Rahmen eines Projektes hat die MDIC die Grundlagen für eine patientenzentrierte Nutzen-Risikoabwägung analysiert. Anfang Mai 2015 wurde der Projektbericht „Medical Device Innovation Consortium (MDIC) – Patient Centered Benefit-Risk Project“ veröffentlicht. Dieser gibt Einblicke in die ersten Ergebnisse des Projektes.^[139]

Da es keine allgemein anerkannten Konzepte für die Integration von Patientenpräferenzen in die Zulassungsverfahren gibt und diese Informationen daher bisher kaum verwendet wurde, soll dieser MDIC-Rahmenbericht das Verständnis der Industrie, der FDA-Mitarbeiter und anderer verbessern, wie die Perspektive der Patienten in das behördliche Zulassungsverfahren integriert werden könnte. Der Bericht liefert Hintergrundinformationen über die Konzepte der Nutzen-Risiko-Bewertung sowie der Patientenpräferenzen; erörtert den potenziellen Wert der Integration von Nutzen-Risiko-Abwägungen in einen Zulassungsantrag; diskutiert, wann im Produktlebenszyklus derartige Informationen gesammelt werden könnten und beschreibt Faktoren, die bei der Auswahl einer Präferenzmessmethode berücksichtigt werden müssen. Zudem werden Überlegungen hinsichtlich der Verwendung von Informationen zu Patientenpräferenzen in den Regulierungsprozess sowie deren Einsatzmöglichkeiten in der Erstattungsentscheidung, dem Marketing und der gemeinsamen medizinischen/therapeutischen Entscheidungsfindung diskutiert.

Der Abschnitt „Mögliche Nutzung und Wert von Informationen zu Patientenpräferenzen im Produktentwicklungszyklus“ des Berichts beschreibt und diskutiert die drei wichtigsten Verwendungen von Präferenzinformationen:

1. Nutzen-Risiko-Abwägungen,
2. Identifikation von Patientengruppen, die die Verwendung einer bestimmten Technologie präferieren würden und

3. die Bereitstellung der erforderlichen Informationen, um ein quantitatives Nutzen-Risiko-Modell zu erstellen.

Das Kapitel stellt dann das Konzept des ‚Produktentwicklungszyklus‘ vor und diskutiert, wie Informationen zu Patientenpräferenzen in jeder Phase des ‚Lebenszyklus‘ nützlich sind und in welchem Schritt des ‚Produktlebenszyklus‘ es hilfreich sein kann, derartige Informationen zu sammeln.^[139]

Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling

Die FDA-Richtlinie zu „Faktoren, die bei der Erstellung von Nutzen-Risiko-Ermittlungen in Medical Device Premarket Approval und De Novo Klassifikation“ (auch „Benefit-Risk Guidance“ genannt) erklärt, dass verschiedene Patientenspektiven in der Datenerhebung während des vorbehördlichen Review-Prozess für PMA-Anträge und De Novo-Klassifizierungsanfragen betrachten sollten. Diese Leitlinie legt fest, dass die Risikobereitschaft der Patienten und ihre Perspektive auf Nutzen und Vorteile einer Technologie, zusätzlich zu verschiedenen anderen Faktoren, in der FDA-Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von bestimmten MP berücksichtigt werden sollte. Allerdings müssen die Informationen die Standards der FDA für gültige wissenschaftliche Erkenntnisse erfüllen.

Am 18. Mai 2015 veröffentlichte die FDA einen weiteren Richtlinienentwurf zu „Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling“.^[140] Dieser Entwurf ergänzt die vorherige Richtlinie und gibt Leitlinien zum Umgang mit Informationen über Patientenpräferenzen, die von der FDA in der Entscheidungsfindung in Bezug auf PMAs, Humanitarian Device Exemption (HDE)-Anwendungen und De Novo-Anfragen verwendet werden können. Die Ziele dieses Entwurfs der Leitlinien sind:

1. die Förderung der freiwilligen Vorlage von Daten zu Patientenpräferenzen durch die Hersteller oder andere Beteiligte in bestimmten Fällen
2. die Darstellung von empfohlenen Qualitäten der Daten zu Patientenpräferenzen, die in validen wissenschaftlichen Erkenntnissen resultieren können
3. Bereitstellung von Empfehlungen für die Erhebung von Daten zu Patientenpräferenzen für die FDA
4. die Bereitstellung von Empfehlungen für die Integration von Daten zu Patientenpräferenzen in der Kennzeichnung/Information für Patienten und Anwender.

Der Richtlinienentwurf enthält zudem einige hypothetische Beispiele, wie Präferenzdaten in regulatorischen Entscheidungen der FDA integriert werden können.

Die Einreichung von Daten zu Patientenpräferenzen bei der FDA ist freiwillig. Allerdings können diese Präferenzdaten für die FDA während der Nutzen-Risiko-Abwägung für MP auf entscheidende Art und Weise nützlich sein:

1. Identifizierung der wichtigsten Vorteile und Risiken einer Technologie aus der Sicht des Patienten
2. Bewertung der relativen Bedeutung verschiedener Attribute von Nutzen und Risiken für die Patienten und Klärung, wie Patienten zwischen diesen Vorteilen und Risiken für eine bestimmte Technologie abwägen
3. besseres Verständnis der Heterogenität oder der Verteilung von Patientenpräferenzen hinsichtlich Nutzen und Risiken verschiedener Behandlungs- oder Diagnosemöglichkeiten.

Da der Wirkmechanismus für MP oft gut charakterisiert und lokalisiert werden kann, geht der FDA-Entwurf davon aus, dass Patientenpräferenzen für MP einfacher zu erheben sind als für pharmazeutische oder biologische Therapien. Bei diesen würden mehrheitlich systemische Wirkungen auftreten und Off-Target Nebenwirkungen nicht immer umfassend vorab antizipiert werden können.^[140]

5 Entscheidung über die Erstattungs- fähigkeit

5.1 Herausforderungen bei der Erstattungsentscheidung

Innovationen sind gerade dann wertvoll für Patienten, wenn ein ungedeckter klinischer Handlungsbedarf befriedigt oder Patienten mit einer seltenen Erkrankung versorgt werden können. Zunehmend wird der Übergang von traditionellen Entscheidungsprozessen hin zu neuen Ansätzen der Nutzenbewertung durch die Regulierungsbehörden diskutiert.^[2] Im Mittelpunkt stehen dabei die folgenden Anforderungen: Ungedektem medizinischem Handlungsbedarf sollte zeitnah durch Innovationen entsprochen werden. Heterogene Qualifikationsprofile und Schwerpunktbildung im Kontext der klinischen Versorgung sollte bei der Implementierung von Innovationen berücksichtigt werden. Ein vertretbares Maß an Unsicherheit über die klinischen Effekte sollte zugunsten eines zeitkritischen Einsatzes von Innovationen abgewogen werden.^[29]

Neben der Zulassung rückt zunehmend die Frage nach der optimalen Erstattung in den Mittelpunkt der Regulierungsprozesse. Die öffentliche Debatte über die Erstattungsfähigkeit von Innovationen hat in einem Sozialversicherungssystem berechtigterweise einen hohen Stellenwert. Der Ressourcenverzehr betrifft nicht nur diejenigen, die von einer Krankheit betroffen sind, sondern die Versicherungsgemeinschaft muss für die Erstattung von NUB aufkommen. Die zunehmend restriktiven Entscheidungen der Regulierungs-

behörden, ob NUB erstattet werden, gewinnen damit nicht nur für die Hersteller, sondern auch für die betroffenen Patienten an Bedeutung.^[2] Die europäische Zulassung ist eine notwendige, aber nicht mehr ausreichende Voraussetzung für den erfolgreichen Zugang der Patienten zu innovativen Therapien. Nationale Kostenträger oder Regulierungsbehörden sollten neben dem Nutzen und Schaden auch den schnellen Zugang gegenüber der Unsicherheit der zur Verfügung stehenden Evidenz abwägen. Sehr oft geht man davon aus, dass zum Zeitpunkt der ersten Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit „vollständige“ Sicherheit über den Nutzen und Schaden vorliegen muss.

MP werden zunehmend im Rahmen von Therapien eingesetzt, welche nur noch für kleinere Patientenpopulationen durch hochspezialisierte Experten zur Verfügung stehen. Die Heterogenität der Patienten mit einer zunehmenden Spezialisierung der Leistungserbringer resultiert in einer Stratifizierung von klinischen Studien. Offen bleibt, ob RCT in einem angemessenen Zeitraum für eine wachsende Anzahl von Therapien und Subgruppen umsetzbar sind. Es erscheint fraglich, ob die zunehmende Anzahl von Subgruppen durch herkömmliche randomisierte kontrollierte Studien ausreichend abgebildet werden können. Dieser Umstand kann auch zu einer grundsätzlichen Restrukturierung der Entscheidungsprozesse führen. Traditionelle klinische Studiendesigns sind nicht dafür geschaffen, diese Komplexität der Therapieprozesse widerzuspiegeln. Die Unsicherheit wird im Zuge der Fragmentierung zunehmen. RCT werden nicht in allen Subgruppen möglich sein. Daher wird zu Beginn das gewünschte Evidenzniveau nicht in allen Subgruppen vorliegen. In diesem Kontext sind Regulierungsprozesse zwangsläufig mit Unsicherheit behaftet. Das Evidenzniveau sollte über die Zeit schrittweise verbessert werden.

Eine initiale zeitpunktbezogene Zulassung- und Erstattungsentscheidung für MP erscheint in diesem Umfeld nicht praktikabel. Dies gilt insbesondere dann, wenn für selten eingesetzte NUB die erwünschten und unerwünschten Effekte nur über einen längeren Zeitraum gemessen und bewertet werden können. Diese Heterogenität im Anforderungs- und Qualifikationsprofil führt zu langfristig angelegten Prozessen der Abwägung von Nutzen und Schaden. Neben den herkömmlichen RCT könnten alternative Studiendesigns in einem Evidenzentwicklungsplan zwischen den Regulierungs- und Aufsichtsbehörden und den Herstellern vereinbart werden. Diese Entwicklung könnte die traditionellen Paradigmen klinischer Studien und der regulatorischen Entscheidungsprozesse von Zulassung und Erstattungsfähigkeit in Frage stellen. Die Zugangs- versus Evidenzfrage wird ebenfalls durch die Verzerrungen von Lerneffekten aufgeworfen.

Patienten erheben zunehmend die Forderung nach einem zeitnahen Zugang zu innovativen Therapien.^[2] Die Entwicklung von MP und NUB mit kritischem klinischem Handlungsbedarf resultiert in der Forderung nach einem schnellen Marktzugang, damit die Patienten schnellstmöglich von der Innovation profitieren.^[2] Von dieser Forderung sollen Patienten mit chronischen, langsam

oder irreversibel fortschreitenden Krankheiten, für die es nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten gibt, profitieren. Ungedekte Handlungsbedarfe sollten ein wesentliches Entscheidungskriterium bei der Abwägung zwischen Zugang und Evidenz darstellen.^[2]

Dabei rücken neben den bestehenden und gut etablierten Verfahren, wie beispielsweise der Etablierung neuer Verfahren im stationären Bereich vor der Übernahme in eine ambulante Versorgung, Qualitätssicherungsverfahren, Qualitätsverträgen nach Krankenhausstrukturgesetz, regelhaften MDK Prüfungen nach § 275 SGB V oder der Aufsicht des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, vor allem die Verfahren nach § 137c und § 137e sowie dem neuen § 137h SGB V und adaptive Pfade zu Innovationen in den Vordergrund.

5.2 Bedingte Entscheidungen über Medizinprodukte

Gesundheitssysteme stehen vor der Entscheidung zwischen einem schnellen Zugang und der Gewährleistung der Sicherheit.^[141] Auch wenn ein Konsens besteht, dass Patienten rechtzeitig Zugang zu Innovationen ermöglicht werden soll^[96], bleibt die Frage nach den akzeptablen Risiken weitestgehend unbeantwortet. Während die Kostenträger mit großer Skepsis die Unsicherheiten hinsichtlich des Nettonutzens betrachten^[2], ist es vorstellbar, dass Patienten bereit sind, größere Risiken in Kauf zu nehmen. Vor allem dann, wenn unsichere Schadenspotenziale aus der Behandlung einer Krankheit mit hoher Krankheitslast oder einem potenziell lebensbedrohlichen Ausgang in Verbindung stehen.^[96]

Zunehmend kommt man zu der Erkenntnis, dass die binäre Zulassungs- oder Erstattungsentscheidung hinsichtlich des wirtschaftlich und medizinisch Notwendigen auf einer vereinfachten Ansicht von Evidenz und Unsicherheit basiert. Entscheidungsprozesse sollten der kontinuierlichen Erhebung der klinischen Evidenz und der Patientenpräferenzen angepasst werden. Diskutiert wird ein adaptiver Prozess der Abwägung von Nutzen und Schaden, d. h. der bedingten Zulassung oder Erstattung. Eine über die Zeit zunehmende Sicherheit über die komparative Effektivität und Effizienz verbessert die rationale Entscheidungsfindung und schafft Transparenz für alle Beteiligten. Adaptive Ansätze der Bewertung berücksichtigen progressive Lerneffekte der Leistungserbringer sowie die erwarteten Auswirkungen auf den Schaden und Nutzen. Darüber hinaus ist es denkbar, dass innovative Methoden bei ungedecktem Handlungsbedarf oder einer hohen Krankheitslast eine zeitlich begrenzte Bewertung auf der Grundlage von Surrogatendpunkten erhalten.^[142]

Adaptive Prozesse der Nutzenbewertung bieten einen Vorteil, wenn Surrogatendpunkte geeignet sind, den klinischen Nutzen vorherzusagen, diese jedoch nur retrospektiv ausgewertet werden können. In diesem Fall besteht der Vorteil in der Möglichkeit, angesammelte Ergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten während der Studie auszuwerten. Die Möglichkeit der Anpassung des Studien-

designs erlaubt derartige Auswertungen und gegebenenfalls eine Anpassung des Studiendesigns.

Diese Form der Bewertung zielt auf die Beurteilung des Nutzens und Schadens über den gesamten Produktlebenszyklus und weniger auf die zeitlich begrenzte Erfassung von erwünschten Effekten und unerwünschten Nebenwirkungen zu einem bestimmten Zeitpunkt. Das Modell der adaptiven Nutzenbewertung gestaltet somit die Entscheidungsfindung zu einem flexiblen Prozess über den gesamten Produktlebenszyklus.

5.3 Internationale Entwicklungen adaptiver Entscheidungspfade

Es gibt eine Reihe von flexiblen regulativen Ansätzen, die von den Aufsichtsbehörden, HTA-Institutionen und Kostenträgern eingeführt wurden.^[96] Auf regulatorischer Ebene werden vor allem die „beschleunigte Zulassung“, „adaptive Lizenzierung“, „adaptive Pfade der Medizin zu Patienten“ („Medicine’s Adaptive Pathways to Patients“, MAPP), „gestaffelte Zulassung“, „progressive Zulassung“ oder der „Lebensdauer-Ansatz“ für die Lizenzierung und die Erstattungsfähigkeit diskutiert.^[2] Alle diese Begriffe beschreiben ziemlich ähnliche Entscheidungsprozesse.^[96] So wird ein adaptiver Lizenzierungsansatz im Health Canada’s Regulatory Roadmap for Health Products and Food beschrieben.^[96, 143] Weitere Beispiele sind die beschleunigte Zulassung in den USA und die bedingte Zulassung in der EU sowie weitere Regulierungsinstrumente für Technologien, wo der potenzielle Nutzen des frühen Zugangs die potenziellen Risiken überwiegt.^[2, 144]

Beschleunigte Zulassung der FDA: Bereits in den 1990er-Jahren schlug die FDA die Methode der „beschleunigten Zulassung“ („accelerated approval“, AA) vor. AA ist für die Zulassung von Medikamenten zur Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Krankheiten vorgesehen. Ausschlaggebend ist ein ungedeckter medizinischer Handlungsbedarf. In der Praxis wird in den USA die beschleunigte Zulassung gewährt, wenn (1) eine positive Auswirkung eines nicht vollständig validierten Surrogatendpunktes gemessen werden kann, der mit hinreichender Wahrscheinlichkeit klinischen Nutzen verspricht, oder (2) ein intermediärer klinischer Endpunkt, der bereits vor einer irreversiblen Auswirkung auf Morbidität oder Mortalität gemessen werden kann. Der Hersteller muss sich bei einer beschleunigten Zulassung verpflichten, nach der Zulassung weitere Studien zum Nachweis der klinischen Effekte durchzuführen. Sollten diese Studien nicht innerhalb einer bestimmten Zeitspanne durchgeführt werden und/oder die klinischen Effekte nicht die ursprünglich erwarteten Ergebnisse bestätigen, kann die Genehmigung auf Grundlage der AA aufgehoben werden.^[96] Die positive Einstellung der FDA gegenüber diesen Verfahren zeigte sich im Jahr 2012, als der Prescription Drug User Fee Act V (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA) feststellte, dass ein „breiter wirksames Verfahren zur beschleunigten Entwicklung und Be-

wertung innovativer neuer Medikamente“ umgesetzt werden sollte, um die ungedeckten medizinischen Handlungsbedarfe für schwerwiegende oder lebensbedrohliche Zustände anzugehen.^[145] Als Teil der FDASIA wurde die neue Bezeichnung der „Durchbruch-Therapie“ („breakthrough therapy“) eingeführt und diskutiert.^[96]

Das europäische Pendant zur beschleunigten Zulassung der FDA ist die 2005 eingeführte bedingte Marktzulassung der EMA („conditional marketing authorisation“ oder CMA). Die CMA ist, ebenso wie die AA, auf schwere oder lebensbedrohliche Krankheiten mit einem ungedeckten medizinischen Handlungsbedarf beschränkt. Die Zulassung gilt für 1 Jahr, ist aber verlängerbar. Wie bei der AA, müssen sich auch hier die Hersteller verpflichten, Studien zur Verminderung der Unsicherheit über Nutzen und Risiken des neuen Produkts nach der Zulassung fortzusetzen. Bei ausreichender Evidenz kann die CMA in eine vollständige Zulassung umgewandelt werden. Neben MP, die einen ungedeckten Handlungsbedarf für schwere und/oder lebensbedrohliche Krankheiten adressieren, wird die CMA zusätzlich auf MP für die Notfallbehandlung oder die Behandlung seltener Erkrankungen angewendet. Darüber hinaus muss die vorläufige Nutzen-Risiko-Abschätzung positiv ausfallen und eine hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass die einschlägigen Studien nach der Zulassung erfolgreich sein werden.^[96]

Für extrem seltene Erkrankungen bietet die EMA einen weiteren Zulassungsprozess an. Lassen die Umstände keine kontrollierten klinischen Studien zu und verhindern die Erhebung umfassender klinischer Nachweise aus praktischen oder ethischen Gründen, ist die „Zulassung in Ausnahmefällen“ („approval under exceptional circumstances“) anwendbar.^[96] Darüber hinaus kann eine „beschleunigte Bewertung“ („accelerated assessment“) zur Marktzulassung gewährt werden, wenn ein großes Interesse für die öffentliche Gesundheit besteht. Die beschleunigte Bewertung wurde 2005 eingeführt und wird vor der Einleitung der Überprüfung des Antrags erteilt. Dieser Zulassungsprozess ist ähnlich der „Prioritäts-Überprüfung“ („Priority-Review“) in den Vereinigten Staaten. Die beschleunigte Bewertung muss in der EU innerhalb von 150 Tagen, anstatt des Standards von 210 Tagen, abgeschlossen werden.^[96]

Obwohl das Konzept der bedingten Zulassung in der EU vorerst mit „adaptive Lizenzierung“ (AL) bezeichnet wurde, wird derzeit diskutiert, dass neben der Lizenzierung/Zulassung das gesamte Kontinuum über die klinische Entwicklung, Erstattungsfähigkeit, Inanspruchnahme in der klinischen Praxis und die Überwachung der Behandlungsergebnisse betrachtet werden sollte. Wie bei einem Lebenszyklus-Ansatz sollte es in prospektiver und umfassender Weise geplant werden.^[2, 30] Einige Stakeholder sind der Auffassung, dass der Begriff adaptive Lizenzierung zu eingeschränkt ist, da der Schwerpunkt nicht nur auf der Regulierung der Zulassung liegen sollte, sondern alle Schritte zum Zugang, einschließlich der post-regulatorischen Entscheidungsfindung und des angemessenen Einsatzes in der klinischen Praxis, umfassen muss. Daher

empfiehlt die EMA neuerdings die Begriffe „adaptive Pfade der Medizin zu Patienten“ („Medicine’s Adaptive Pathways to Patients“)^[2] oder „adaptive Pfade“ („adaptive pathways“).^[146] Im März 2014 startete die EMA das Pilotprojekt der adaptiven Lizenzierung (jetzt adaptive Pfade genannt).^[146] Das Ziel dieses Projektes ist es, einen Rahmen für informelle Interaktionen für die mögliche Ausgestaltung künftiger Pfade für verschiedene Produkte und Indikationen zur Verfügung zu stellen.^[147] Die Änderung des Namens unterstreicht die Tatsache, dass es das Ziel ist, den Weg der Produktentwicklung zu fördern und zu erleichtern, um einen früheren Zugang durch einen frühzeitigen Dialog unter Einbeziehung aller Stakeholder zu erreichen.^[146]

Unter dem Begriff der adaptiven Pfade versteht man die Restrukturierung des Entwicklungsprogrammes und der regulatorischen Prozesse. Die Kostenübernahme und die Bewertung des therapeutischen Wertes werden nach der Zulassung wieder aufgegriffen und basierend auf den erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten wird die Patientenpopulation verbreitert oder beschränkt.^[2, 30, 148] Wenn Innovationen schnell auf den Markt gebracht werden sollen, ist der Ansatz der adaptiven Pfade laut der EMA auf drei Ebenen flexibel einsetzbar: bei der Evidenz/-generierung, Betrachtung der Sicherheit und Festlegung der klinischen Handlungsbedarfe. Die EMA erkennt an, dass nicht für alle Entscheidungen und Bewertungen RCT vorgelegt werden müssen. Ab einem gewissen Evidenzgrad würden bspw. Anwendungsbeobachtungen ausreichen. Dabei muss im Prozess der adaptiven Pfade ein bestimmtes Sicherheitsniveau eines Produktes initial gewährleistet sein, aber im Zeitverlauf besteht die Gelegenheit, weitere Evidenz zu generieren und Risiken abzubauen bzw. einen höheren Nutzen zu belegen. Auf europäischer Ebene begannen formale Dialoge zwischen der EMA und einer Reihe von HTA-Institutionen, um einen Konsens bezüglich der Mechanismen zur stetigen Evidenzgenerierung zu finden.^[2] In der Kommunikation mit den Herstellern hat die EMA den „Scientific Advice“ als Mittel der beschleunigten Kommunikation über relevante Studientypen und Daten eingeführt.^[149]

In den USA experimentierten die FDA und das Medicare-Programm mit einem parallelen Reviewprozess als auch mit CED-Programmen („Coverage with Evidence Development“). Diese Programme sehen den ständigen Dialog zwischen den Behörden, Medizintechnik-Unternehmen, Fachgesellschaften und anderen Beteiligten vor.^[2] Medicare stellt die Erstattung neuer MP auf nationaler Ebene in Aussicht, wenn alle Patienten, welche die Intervention erhalten, in eine prospektive klinische Studie aufgenommen werden.^[96] CED bietet die Kostenerstattung für Medikamente und MP, welche in einem beschleunigten Verfahren der FDA genehmigt wurden, obwohl nicht alle wichtigen Fragen bezüglich der Langzeitergebnisse oder der Wirksamkeit beantwortet sind. Studien nach der Marktzulassung müssen diese Defizite aufgreifen.^[96]

Auf europäischer Ebene erfordert der reibungslose Zugang zu neuen Technologien institutionelle Initiativen aller Organisationen, welche den Zugang zu

innovativen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden kontrollieren. Neben der EMA als Regulierungsbehörde gehören dazu auch die nationalen HTA-Institutionen und die Kostenträger. Im Gegensatz zur Zulassung werden Erstattungssysteme auf nationaler Ebene festgelegt. Um den Zugang zu neuen Technologien zu erleichtern, wurden „Organisierte Eingangsvereinbarungen“ und Absprachen^[150] eingeführt, um die Aufteilung von klinischen und finanziellen Risiken zwischen den Kostenträgern und Herstellern zu ermöglichen.^[96] Eine aktuelle Analyse der Kostenübernahmeentscheidungen in der EU hat gezeigt, dass ein beträchtlicher Anteil der Präparate unter der „bedingten Marktzulassung“ anschließend mit einem „Managed Entry Agreement“ (MEA) erstattet wurde. Die MEA ersetzen die bestehende anfängliche Beschränkung der Kostenerstattung für kleine Subpopulationen mit hohem ungedecktem Handlungsbedarf. Dies geschieht durch die Aufteilung von leistungsbezogenen oder finanziellen Risiken zwischen dem Hersteller und den Kostenträgern, in Verbindung mit Entwicklungsplänen zur fortlaufende Generierung von Evidenz.^[2, 151] Das „Pharmaceutical Price Regulation Scheme“ ist ein Beispiel für ein nationales Programm, das von dem britischen Gesundheitsministerium und dem Verband der britischen pharmazeutischen Industrie im Jahr 2014 eingeführt wurde.^[96] Die „Flexible Preisfindung“ ist eine Vorschrift nach der ein Mitglied des „Pharmaceutical Price Regulation Schemes“ eine Erhöhung oder Verringerung des ursprünglichen Listenpreises eines Produkts, angesichts neuer Erkenntnisse aus Studien nach der Zulassung, beantragen kann.^[96]

5.4 Implementierungsstrategien der adaptiven Nutzenbewertung

Im Rahmen der Nutzenbewertung von NUB mit MP hoher Klassen soll die grundlegende Idee der oben gezeigten Ansätze aufgenommen werden. Im Weiteren soll ein Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung aufgezeigt werden, welcher den gesamten Produktlebenszyklus eines MP umfasst. Modelle der adaptiven Nutzenbewertung und bedingten Erstattungsentscheidung können zur Ausbalancierung eines schnellen Zugangs, der Sicherheit und Wirtschaftlichkeit eingesetzt werden. Im Allgemeinen ist der Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung ein prospektiv geplanter Prozess über den gesamten Produktlebenszyklus^[146], der auf drei Implementierungsstrategien beruht. Jede dieser Strategien zielt auf den zeitkritischen Zugang der Patienten zu MP bei maximaler Sicherheit bzw. vertretbarer Relation von potenziellem Nutzen und Schaden. Voraussetzung für jede der drei Strategien ist ein prospektiver iterativer Entwicklungsplan für die zu bewertende NUB. Dieser iterative Entwicklungsplan garantiert die Balance zwischen angemessener, sich über die Zeit entwickelnder klinischer Evidenz, und einem möglichst frühen Zugang der Patienten. Folgende drei Szenarien könnten bei der Implementierung einer adaptiven Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Dringender klinischer Handlungsbedarf

Die Annahme ist, dass Patienten mit schweren Erkrankungen oder einer hohen Krankheitslast einen frühzeitigen Zugang zu NUB mit einem vielversprechenden Potenzial erhalten sollten. Ein Zugang erfolgt so vor der vollständigen Erstattungsfähigkeit. Im Gegenzug werden sie in die Evaluierungen nach der initialen Entscheidung einbezogen, um die erwünschten und unerwünschten Effekte für die allgemeine Anwendung zu dokumentieren bzw. zu bewerten. Die schrittweise Ausweitung der Zielpopulation über die Zeit kann prospektiv in Abhängigkeit von Nutzen und Schaden realisiert werden (s. Abb. 7). Die Implementierung erfolgt über die Population mit einem hohen ungedeckten medizinischen Handlungsbedarf. In diesem Szenario wird die Erstattung für eine definierte Subgruppe mit hohem medizinischem Bedarf gewährt und anschließend nach erfolgreicher Abwägung von Nutzen und Schaden auf eine größere Patientengruppe ausgeweitet.^[146] Die adaptive Nutzenbewertung zielt darauf ab, den Zugang der Patienten mit hohem Leidensdruck potenziell zu beschleunigen. Dieser schnellere Zugang kann durch eine kürzere Zeit bis zu den Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit für gezielte Patientengruppen erreicht werden.^[146]

Kontinuierliche Reduktion der Unsicherheit

Die Annahme ist, dass über eine zeitlich gestaffelte Evidenzgenerierung hinsichtlich des klinischen Nutzens und Schadens eine schrittweise Verringerung der Unsicherheit nach der initialen Entscheidung auf Basis eines geringeren Evidenzgrades erfolgen kann (z.B. durch die Berücksichtigung von Surrogat-

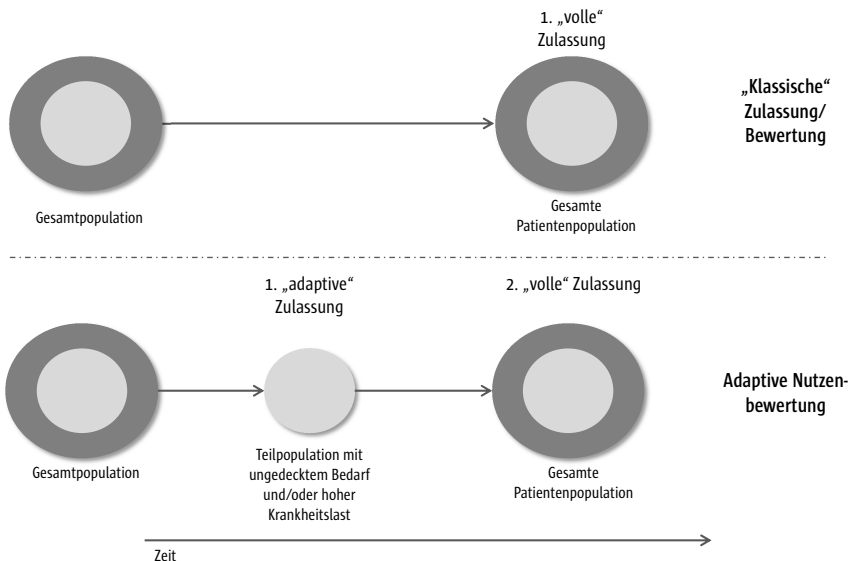


Abb. 7 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: klinischer Handlungsbedarf

endpunkten).^[146] In diesem Szenario der adaptiven Nutzenbewertung wird eine frühe bedingte Erstattung prospektiv auf Basis von Surrogatendpunkten geplant (s. Abb. 8). Mit einem prospektiven Plan wird beabsichtigt, die Unsicherheit bei der Messung und Bewertung durch einen stetig steigenden Evidenzgrad der durchgeführten Studien zur Erfassung der klinischen Effekte und Patientenpräferenzen zu reduzieren. Dies geschieht durch die Verpflichtung der Hersteller, nach der bedingten Erstattung weiterhin Daten zu erheben. Nach der Aktualisierung der Evidenz kann die bedingte Erstattung möglicherweise in eine dauerhafte Erstattung umgewandelt werden. Die Umwandlung der bedingten Entscheidung erfolgt nur, wenn Studien mit einem höheren Evidenzgrad über die Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung gestellt werden.^[146]

Diese Implementierungsstrategie ist vergleichbar mit den Prozessen der Potenzialbewertung (§§ 135, 137c, 137e, 137h SGB V). Beide Ansätze, Potenzialbewertung und adaptive Nutzenbewertung, fokussieren den frühen Zugang zu Innovationen für betroffene Patienten. Diese werden sowohl durch eine frühe erste Erstattung sowie durch eine rationale und transparente Nutzenbewertung erreicht.

Erprobung in besonders spezialisierten Zentren und flexible Erprobungsstufen

Die Annahme ist, dass durch die Fokussierung auf spezialisierte Leistungserbringer bzw. über Schwerpunktzentren das Risiko der Anwendung bzw. Inanspruchnahme reduziert werden kann (s. Abb. 9). Eine neue NUB könnte zunächst für den Einsatz in hochspezialisierten Kompetenzzentren zugelassen

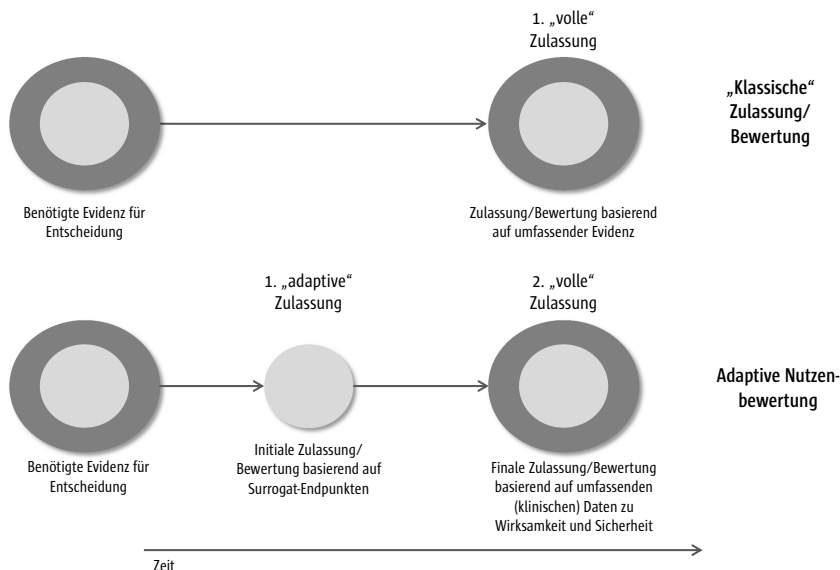


Abb. 8 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Reduktion der Unsicherheit

5 Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit

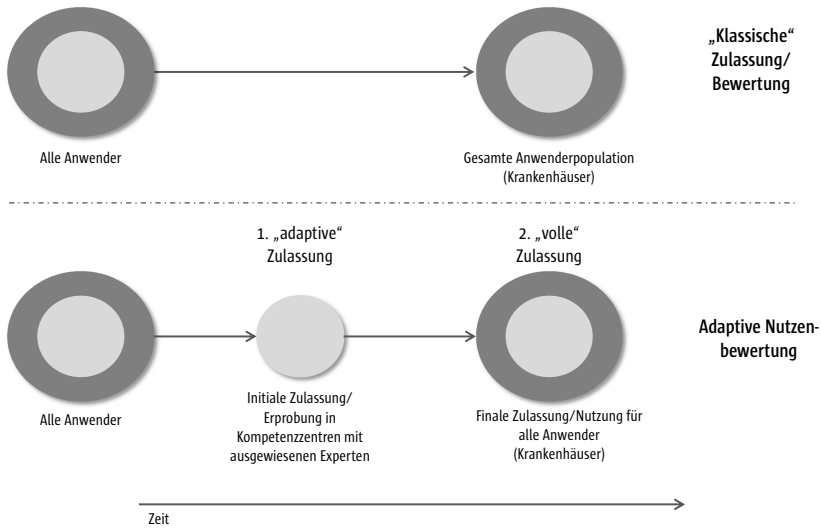


Abb. 9 Ansätze der adaptiven Nutzenbewertung: Erprobung in spezialisierten Zentren

bzw. erstattet werden. Nach diesem ersten Einsatz wird die Entscheidung adaptiv auf eine weitergehende allgemeine Erlaubnis der Anwendung auf alle Leistungserbringer ausgeweitet. Voraussetzung dafür wäre der Nachweis positiver Effekte aus klinischen Studien in den Kompetenzzentren.

5.5 Diskussion der adaptiven Nutzenbewertung

Sowohl bei der traditionellen Zulassung und Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit, als auch im Rahmen der adaptiven Nutzenbewertung und bedingten Erstattung, besteht bei der Zulassung Unsicherheit über die Wirksamkeit eines neuen theoretisch-wissenschaftlichen Konzeptes einer NUB mit MP hoher Klassen im Kontext der realen Versorgung. Daher haben Kostenträger Bedenken, dass der Ansatz der adaptiven Nutzenbewertung zu kostspieligen Vergütungsschemata führen kann.^[2]

Auf der operativen Ebene wird der Paradigmenwechsel durch die wachsende Zahl der organisierten Eingangsvereinbarungen deutlich. MEA sind freiwillige formale Vereinbarungen zwischen Kostenträgern und Herstellern. Die Vereinbarungen verfolgen das Ziel der Aufteilung der finanziellen Risiken, die mit der Unsicherheit rund um die klinische Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit neuer MP verbunden sind. MEA können unterschiedliche Formen annehmen, einschließlich erfolgsabhängiger Vereinbarungen zu Coverage with Evidence Developments und Disease-Management-Programmen.^[2, 152, 153] Die Flexibilität der MEA bei der Bewältigung der Unsicherheit nach der initialen Zulassung und der Freigabe des Zugangs zu teuren Behandlungen, bietet eine Gelegenheit für Synergien mit behördlichen Initiativen. Im Rahmen der ad-

aptiven Nutzenbewertung sollte es eine ausreichende Zahl von Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung geben, welche den Krankenhäusern und Herstellern von den Regulierungsbehörden auferlegt werden. Es gibt keinen zwingenden Grund, warum diese Studien nicht prospektiv geplant und an die Evidenzgenerierung nach der Zulassung angepasst werden können. Alles in allem befassen sich die adaptive Nutzenbewertung und die bedingte Erstattung mit der Frage, wie mit den ungedeckten Handlungsbedarfen, heterogenen Kompetenzen und Lerneffekten sowie einem vertretbaren Maß an Unsicherheit auf verschiedenen Wegen umzugehen ist. Folgende Argumente sprechen für eine Flexibilisierung der Zugangsregelungen^[2]:

- **Bedarfsorientierte Zugangspolitik:** Die Geschwindigkeit des Zugangs wird durch die Hoffnung auf eine neue wirksame Behandlung, die erfolgreich den Handlungsbedarf deckt, angetrieben. Der Ansatz wägt zwischen der Situation der Patienten, der potenziellen Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung ab. In der Praxis erfordert dies, dass Entscheidungsträger und Hersteller die Entscheidungsprozesse und die zugrunde liegende Nutzenbewertungen offen legen und sich der Risiken und verbleibenden Unsicherheiten bewusst sind. In der Regel ist es schwierig, langfristige Auswirkungen einer NUB mit MP frühzeitig zu quantifizieren. Jedoch kann die Entscheidung darüber, ob eine neue Behandlung auf Basis einer kleineren Datengrundlage anerkannt wird, zum Beispiel durch außergewöhnliche Ansprechraten eines möglichen Surrogatendpunktes in kleineren Patientenkohorten, beeinflusst werden.
- **Dynamische Abwägungen von Nutzen und Schaden:** Bei erfolgreicher Zulassung oder Erstattung sollte der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken für eine vorab definierte Patientengruppe überwiegen. Die Frage ist, ob die Unsicherheiten bezüglich der Nutzen- und Risikoeinschätzungen bereits zum Zeitpunkt der initialen Zulassungs- und Kostenübernahmeentscheidung zu einem bestimmten Evidenzstandard beseitigt sein müssen. Denkbar ist, dass eine zeitlich befristete positive Entscheidung auf der Grundlage einer gut begründeten und transparent kommunizierten „Abwägung der Wahrscheinlichkeiten mit kontinuierlicher Überwachung“ akzeptabel ist.^[2]
- **Schrittweiser Abbau der Unsicherheit:** Eine grundlegende Tatsache der adaptiven Nutzenbewertung ist die schrittweise Verringerung der Unsicherheit durch Nachweiserhebungspläne und Zeiträume, die im Voraus festgelegt werden. Darüber hinaus betont dieser Weg ein straffes Management der Inanspruchnahme, die Überwachung der Versorgung und die Fähigkeit und politische Bereitschaft, die Nutzung einzuschränken oder zu widerrufen, wenn ein Produkt das erwartete Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht erfüllt.
- **Berücksichtigung von Subgruppen:** Ein weiteres entscheidendes Merkmal der adaptiven Nutzenbewertung ist die wachsende Erkenntnis darüber, dass fast jede Krankheit oder klinische Indikation aus mehreren Subgruppen besteht.^[2] Daher wird die ethische Frage nach dem Kompromiss zwischen den Interessen zukünftiger und gegenwärtiger Patienten für jede

individuelle Subgruppe unterschiedlich beantwortet werden müssen. Eine akzeptable Unsicherheit für eine Subgruppe wird möglicherweise für andere inakzeptabel sein. Eine Entscheidung hängt somit von der Krankheitslast der Patientengruppe, dem potenziellen Nutzen und den erklärten Patientenpräferenzen ab. Handlungsleitend ist die Akzeptanz der Unsicherheit im Austausch mit dem Zugang zu neuen Therapien.

Die adaptive Nutzenbewertung in der Praxis

Unter der Überschrift „Adaptive Pathways to Patients“ führt die Europäische Arzneimittel-Agentur seit März 2014 ein Pilotprojekt durch, welches einen schnelleren Patientenzugang zu neuen Arzneimitteln gewährleisten soll.^[147] Mit dem Pilotprojekt „Adaptive Pathways“ legt die EMA einen innovativen Ansatz zur Lösung des Dilemmas eines vorzeitigen Patientenzugangs und der Unsicherheit über die wissenschaftliche Evidenz vor. Hersteller, die für die Erprobung dieses Konzeptes in Frage kommen, müssen erstens einen zyklischen Entwicklungsplan entwickeln, zweitens Vorschläge zur Anforderungserfüllung der betroffenen Interessengruppen erarbeiten und drittens die Generierung und Verwendung realer klinischer Daten aufzeigen.^[146]

Nach Ausschreibung des Projektes im Jahr 2014 sind 34 Anträge zur Teilnahme am „Adaptive Pathways to Patients“ Projekt bei der EMA eingegangen. Davon beschäftigten sich sechs Projektvorschläge mit Arzneimitteln für neuartige Therapien, weitere zwölf mit Medikamenten für seltene Leiden (Orphan Products), elf Interessensbekundungen kamen dabei aus klein- und mittelständischen Unternehmen und 14 Anträge zielten auf die Heilung von onkologischen Erkrankungen, wobei Mehrfachnennungen und -zuordnungen möglich waren. Nur zehn Kandidaten erfüllten die Kriterien zur Aufnahme in das Pilotprojekt und gingen somit in die erste Phase der Diskussion in der Adaptive Pathways Discussion Group (APDG) ein. Hier wurden sechs Vorschläge für eine weitere Beratungssitzung identifiziert. Zwei von ihnen wurden bereits in einer Phase II Diskussion mit allen Beteiligten besprochen.^[146] Momentan befinden sich sechs Projekte in der zweiten Diskussionsrunde der APDG der EMA. Die EMA hat ihre ersten Schlüsse aus der bisherigen Anlaufphase gezogen und optimiert auf deren Basis das Bewerbungsverfahren für Pharmaunternehmen und die Zusammenarbeit innerhalb der Projektgruppe. Die Agenda für 2015 sieht eine stärkere Partizipation von Patientenvertretern und den Ausgleich der Beteiligung der verschiedenen HTA vor.

5.6 Adaptiver Ansatz über den Produktlebenszyklus

Wie die Betrachtung der einzelnen Ansätze gezeigt hat, kann im Rahmen der adaptiven Nutzenbewertung der gesamte natürliche Lebenszyklus einer NUB mit MP hoher Klassen berücksichtigt werden. In einer adaptiven Nutzenbewertung geht es im Speziellen darum, einen Pfad vorzugeben, wie sich aus

5.6 Adaptiver Ansatz über den Produktlebenszyklus

einem ungedeckten klinischen Handlungsbedarf (unmet need) durch die Bewertung verschiedener Entscheidungskriterien ein Nutzen ableiten lässt, aus dem schließlich ein „Patientennutzen“ abgeleitet werden kann. Dieser Patientennutzen sollte handlungsleitend für die finale Entscheidung über die Erstattung und Inanspruchnahme sein.

Die adaptive Nutzenbewertung betrachtet den gesamten Produktlebenszyklus (s. Abb. 10): In der Entwicklung und Zulassung geht es primär um die Frage

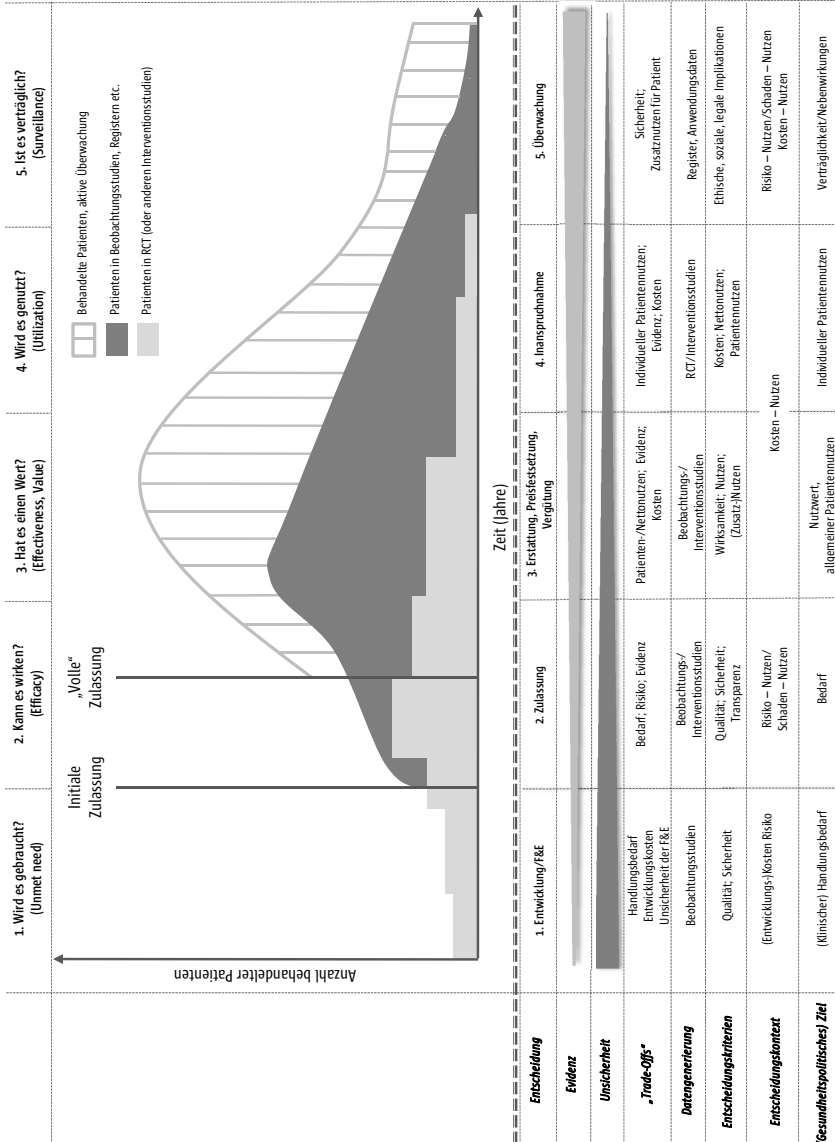


Abb. 10 Adaptive Pfade über den Produktlebenszyklus

des (klinischen) Handlungsbedarfs (unmet need). Eine adaptive Nutzenbewertung geht dabei davon aus, dass es keine „alles oder nichts“ Entscheidung gibt. Die Zulassung erfolgt nicht auf Basis umfassender Evidenz und es wird keine finale Entscheidung gefällt. Stattdessen wird im Rahmen eines adaptiven Pfades eine neue Methode mit einem MP zunächst in einer kleinen Gruppe getestet und Evidenz generiert, während das Risiko bzw. die Unsicherheiten abgebaut werden. Dies umfasst auf allen Ebenen auch die Abwägung von Schaden und Nutzen (siehe dazu auch die vorhergehenden Ausführungen).

6 Zusammenfassung und Diskussion

Die Ergänzung des § 137h SGB V durch das GKV-VSG zielt auf die Nutzenbewertung von NUB mit MP der Klasse IIb und III. Damit verändert sich die Betrachtung von Innovationen nachhaltig, wobei die Qualität und Wirtschaftlichkeit für die Kostenträger im Mittelpunkt stehen. Das Schadenspotenzial bestimmter MP wird jedoch als derart hoch erachtet, dass mit dem Argument der Sicherheit die Nutzenbewertung neu eingeführt wurde. Innovative MP können jedoch die Versorgung der Patienten erheblich verbessern. Steigerungen der Lebensqualität und Lebensdauer können die Folge sein. Im Sinne der Patienten gilt es, die Zeit und den Evidenzgrad über den gesamten Prozess der Zulassung und Erstattung gegeneinander abzuwägen. Zukünftig wird die Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit durch hohe Anforderungen an die Dokumentation von Nutzen und Schaden gekennzeichnet sein. Der schnelle und flächendeckende Zugang von Patienten zu Innovationen wird nicht in gleichem Maße gefördert. Spezifische klinische Handlungsfelder könnten zunehmend langsamer von innovativen MP profitieren.

Die Ausführungen haben gezeigt, dass adaptive Studiendesigns, MCDA und die adaptive Nutzenbewertung im Zusammenspiel ein zukunftsfähiges Konzept für einen garantierten zeitkritischen Zugang von Patienten zu innovativen Behandlungsmethoden bei hoher Qualität und Sicherheit sein können.

6.1 Messen: Adaptive und alternative Studiendesigns

Zielsetzung des Einsatzes von Methoden mit MP ist die positive Beeinflussung des Behandlungsergebnisses. Evidenz hinsichtlich der Effekte von NUB mit

MP kann durch klinische Studien dokumentiert werden. RCT gelten als Standard, wobei Kritiker Probleme bei der Durchführung von Studien für MP anführen. Um den Herausforderungen der Durchführung von klinischen Studien mit sehr hohem Evidenzgrad zu begegnen, werden international verschiedene Ansätze beschrieben. Einer dieser Ansätze ist das adaptive Studiendesign, das die Komplexität heutiger Versorgungsprozesse berücksichtigt. Eine flexible Studiendurchführung eröffnet die Option, Studienergebnisse zu bestimmten Zeitpunkten im laufenden Forschungsprozess auszuwerten und das Studiendesign entsprechend anzupassen.

6.2 Bewertung: MCDA und Patientenpräferenzen

Kausal begründete Effekte aus der Phase des Messens können einen Nutzen oder Schaden für den Patienten darstellen. Die gemessenen klinischen Effekte sind jedoch vom resultierenden Patientennutzen zu unterscheiden. Für den Vergleich von mehreren Behandlungsalternativen ist es notwendig, dass ein eindimensionales Maß des Patientennutzens aus den gemessenen Effekten aggregiert werden kann. Das IQWiG Methodenpapier diskutiert die Einbeziehung von Patientenpräferenzen im Rahmen der Nutzenbewertung. Im Kontext der Bewertung von Nutzen und Schaden stellt sich den Patienten die Frage „Welche Risiken sind maximal zu akzeptieren, um einen bestimmten Nutzen zu erhalten?“. Auch für den individuellen Patienten ist die Frage „Wie hoch muss der Nutzen sein, damit ich das Risiko der Behandlung trage?“ von großer Bedeutung. Es geht also um die Frage, ob der erwartete Nutzen die Risiken der Behandlung kompensiert. Im Rahmen des klinischen und ökonomischen Entscheidungskalküls bleibt weitestgehend offen, wie die Interessen der Patienten systematisch in die Abwägung von Nutzen-Schaden integriert werden können.

Es wird eine kontinuierliche flexible Abwägung des Nutzens und Schadens im Versorgungsalltag benötigt, um weiterhin Unsicherheiten zu reduzieren und die Evidenzgrundlage fortwährend zu erhöhen.^[96] Für Entscheidungsgremien könnten Methoden der multikriteriellen Entscheidungsanalyse und der Präferenzmessung einen systematischen Ansatz darstellen. Zielsetzung ist die Quantifizierung der Teilnutzen, welche die Patienten den erwünschten und unerwünschten Effekten der medizinischen Interventionen zuordnen. Diese relativen Gewichtungen könnten genutzt werden, um die für Patienten akzeptablen Abwägungen von Nutzen und Schaden zu bestimmen. Diese Information könnten den Regulierungsbehörden bei der Bewertung gegenwärtiger und zukünftiger Interventionen helfen, die Patientenperspektiven zu berücksichtigen.^[21] Das IQWiG nennt folglich Methoden der multikriteriellen Entscheidungsanalyse (dort MCDA) im aktuellen Methodenpapier 4.2 als eine Methode, wenn „ein Maß des Gesamtnutzens zum Vergleich von Interventionen erhoben werden soll“. Allen Ansätzen der MCDA ist gemein, dass der Pa-

tientennutzen (Gesamtnutzen) als multidimensionales Konstrukt angesehen wird. Die entscheidungstheoretisch fundierte MCDA trägt dazu bei, einen komplexen Entscheidungsprozess zu strukturieren und systematisch Ergebnisse zu entwickeln.

6.3 Entscheiden: Adaptive Nutzenbewertung und bedingte Entscheidung

Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit von NUB mit neuem theoretisch-wissenschaftlichem Konzept und mit MP hoher Klassen im Rahmen von Zusatzentgelten nach § 6 Krankenhausentgeltgesetz werden gemäß des neuen § 137h SGB V künftig auf Basis der Informationen über den (Netto)Nutzen getroffen. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Forderung nach einem schnellen Zugang zu innovativen Behandlungsmethoden und MP müssen Ansätze für einen sicheren und qualitativ hochwertigen, aber dennoch zeitnahen Zugang geschaffen werden. Die Optimierung und Beschleunigung des Zugangs zu einer NUB erfordert ein breites Konzept und eine verbesserte Interaktion zwischen den verschiedenen Stakeholdern.

Ein vielversprechender Ansatz für einen schnellen Zugang zu innovativen Behandlungsmethoden und MP sind die von der EMA proklamierten adaptiven Patientepfade (adaptive pathways). Unter dem Begriff der adaptiven Pfade werden das Entwicklungsprogramm und die regulatorischen Prozesse neu strukturiert, um die frühzeitige Zulassung und Erstattung einer neuen Technologie für eine begrenzte Population, typischerweise mit einem hohen ungedeckten medizinischen Handlungsbedarf, auf der Grundlage von ersten klinischen Studien zu ermöglichen. Während dieser adaptiven Prozesse wird die Patientenpopulation, basierend auf den erhobenen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, verbreitert oder beschränkt. Zudem wird die Erstattung entsprechend der Ergebnisse angepasst. Zukünftig sollte diskutiert werden, ob dieser Ansatz auch an die Voraussetzungen der Nutzenbewertung von NUB mit MP angepasst werden kann. Es sollte erprobt werden, inwiefern eine adaptive Nutzenbewertung über den gesamten Produktlebenszyklus einer Methode durchgeführt werden kann.

Neben dem adaptiven Design klinischer Studien besteht ein weiterer Lösungsansatz in der bedingten Zulassung und Erstattung. Auf europäischer Ebene hat die EMA erkannt, dass die bestehenden statischen Regulierungspfade den zukünftigen Anforderungen nicht gerecht werden. Dabei wird anerkannt, dass nicht für alle Entscheidungen und Bewertungen Daten aus RCT notwendig sind. Unter bestimmten Voraussetzungen würden Studientypen geringerer Evidenzklasse ausreichen. Dabei muss beim Prozess der adaptiven Pfade ein bestimmtes Sicherheitsniveau eines MP initial gewährleistet sein. Zukünftig sollten Pilotprojekte zum adaptiven Studiendesign die Relevanz für die Erstattungsentscheidungen von MP aufzeigen.

Literatur

1. IQWiG *Allgemeine Methoden*. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015, Version 4.2 vom 22.04.2015.
2. Eichler, H.-G., L.G. Baird, R. Barker, B. Bloechl-Daum, F. Børlum-Kristensen, J. Brown, R. Chua, S. Del Signore, U. Dugan, and J. Ferguson, *From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2015, **97**(3): p. 234–246.
3. BVMed, *BVMed-Jahresbericht 2013/14*, 2014, BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e.V.: Berlin.
4. Wabnitz, T., *Medizinprodukte als Hilfsmittel in der gesetzlichen Krankenversicherung*. 2009, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
5. Seidel, D., P. Braß, N. Sehnke, V. Jakob, and W. Eglmeier, *Nutzenbewertung von Medizinprodukten in der chirurgischen Praxis*. Der Chirurg, 2014, **85**(5): p. 407–415.
6. Derdeyn, C.P., M.I. Chimowitz, M.J. Lynn, D. Fiorella, T.N. Turan, L.S. Janis, J. Montgomery, A. Nizam, B.F. Lane, H.L. Lutsep, S.L. Barnwell, M.F. Waters, B.L. Hoh, J.M. Hourihane, E.I. Levy, A.V. Alexandrov, M.R. Harrigan, D. Chiu, R.P. Klucznik, J.M. Clark, C.G. McDougall, M.D. Johnson, G.L. Pride, Jr., J.R. Lynch, O.O. Zaidat, Z. Rumboldt, and H.J. Cloft, *Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial*. Lancet, 2014, **383**(9914): p. 333–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62038-3.
7. Cohen, D., *Out of joint: The story of the ASR*. British Medical Journal, 2011, **342**(d2905): p. 1–7.
8. Smith, A.J., P. Dieppe, P.W. Howard, and A.W. Blom, *Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings: analysis of data from the National Joint Registry for England and Wales*. The Lancet, 2012, **380**(9855): p. 1759–1766.
9. Windeler, J., S. Sauerland, and A. Ernst, *Warum Medizinprodukte in Deutschland einer besseren Regulierung bedürfen*. BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2011, 2011: p. 152–166.
10. Wilmschurst, P., *The regulation of medical devices*. Bmj, 2011, **342**.
11. O’Dowd, A., *UK launches inquiry into safety of PIP breast implants*. Bmj, 2012, **344**.
12. Baggoley, C., *Poly Implant Prothèse (PIP) Breast Implants: Report of the Chief Medical Officer, C.o. Australia, Editor 2012*, Commonwealth of Australia.
13. Cohen, D., *How safe are metal-on-metal hip implants?* Bmj, 2012, **344**.
14. Dyer, C., *UK regulator asks cardiologists to report adverse effects of heart device*. Bmj, 2012, **344**.
15. Torjesen, I., *Device regulator is told to improve its safety monitoring after breast implant debacle*. Bmj, 2012, **344**.
16. Voelker, R., *FDA ponders regulation and innovation*. JAMA, 2011, **305**(15): p. 1523–1524.
17. Iglesias, C.P., *Does assessing the value for money of therapeutic medical devices require a flexible approach?* Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2014, **15**(1): p. 21–32.
18. Cohen, D. and M. Billingsley, *Europeans are left to their own devices*. Bmj, 2011, **342**.
19. Diener, M.K., C. Dörr-Harim, I. Rossion, and M.W. Büchler, *Die Nutzenbewertung von Medizinprodukten in der chirurgischen, patientenorientierten Forschung*. Zeitschrift fuer Evidenz, Fortbildung und Qualitaet im Gesundheitswesen, 2012, **106**(5): p. 336–340.
20. Center for Devices and Radiological Health (CDRH), *Adaptive Designs for Medical Device Clinical Studies. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, 2015, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research, May 18, 2015.
21. Gonzalez, J.M., B.M. Craig, and A.C. Mühlbacher, *Choice defines value: Using Discrete-Choice Experiments to understand and inform health care decisions*. ISPOR Connections, 2013, **19**(2): p. 6–7.
22. Lancaster, K.J., *A new approach to consumer theory*. The journal of political economy, 1966: p. 132–157.
23. Lancaster, K.J., *Consumer demand: A new approach*. 1971.
24. McFadden, D., *Conditional logit analysis of qualitative choice behavior*, 1972.
25. Güthlin, C., *Die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität: ausgewählte psychometrische Analysen und Anwendungsprobleme*. Wirtschafts- und Verhaltenswissenschaftlichen Fakultät. Vol. PhD. 2006, Freiburg i.Br.: Albert-Ludwigs-Universität

26. van Til, J., C. Groothuis-Oudshoorn, M. Lieferink, J. Dolan, and M. Goetghebeur, *Does technique matter; a pilot study exploring weighting techniques for a multi-criteria decision support framework*. Cost effectiveness and resource allocation, 2014, **12**(1): p. 22.
27. Goetghebeur, M.M., M. Wagner, H. Khoury, R.J. Levitt, L.J. Erickson, and D. Rindress, *Bridging Health Technology Assessment (HTA) and Efficient Health Care Decision Making with Multicriteria Decision Analysis (MCDA) Applying the EVIDEM Framework to Medicines Appraisal*. Medical decision making, 2012, **32**(2): p. 376–388.
28. Shire, *Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) in Health Technology Assessments of Orphan Drugs*, 2013.
29. Eichler, H.-G., F. Pignatti, B. Flamion, H. Leufkens, and A. Breckenridge, *Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma*. Nature Reviews Drug Discovery, 2008, **7**(10): p. 818–826.
30. Eichler, H.-G., K. Oye, L.G. Baird, E. Abadie, J. Brown, C. Drum, J. Ferguson, S. Garner, P. Honig, and M. Hukkelhoven, *Adaptive licensing: taking the next step in the evolution of drug approval*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012, **91**(3): p. 426–437.
31. BVMed, *Branchenbericht Medizintechnologien 2014* 2014: Berlin.
32. Blinman, P., M. Alam, V. Duric, S.A. McLachlan, and M.R. Stockler, *Patients' preferences for chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a systematic review*. Lung Cancer, 2010, **69**(2): p. 141–7.
33. Anhalt, E., P. Dieners, J. Attenberger, M. Besen, R.D. Böckmann, C. Burgardt, H. Christmann, C. Clausen, P. von Czettritz, and R. Edelhäuser, *Handbuch des Medizinprodukterechts: Grundlagen und Praxis*. 2015: Beck, CH.
34. Das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, *Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte. Vom 14. Juni 1993 (ABl. EG Nr. L 169 S. 1) Zuletzt geändert durch Artikel 2 der Richtlinie 2007/47 vom 5. September 2007 (Abl. L 247, S. 21)*, in *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 1993*: Brüssel.
35. GKV-Spitzenverband, *Faktenblatt – Thema: Medizinprodukte*, 2012, GKV-Spitzenverband: Berlin.
36. Mühlbacher, A.C., J.F. Bridges, S. Bethge, C.M. Dintsios, A. Schwalb, A. Gerber-Grote, and M. Nübling, *Preferences for antiviral therapy of hepatitis C: A Discrete-Choice Experiment*. European Journal of Health Economics, 2016, online first, DOI 10.1007/s10198-016-0763-8.
37. Bundesministerium für Gesundheit, *Marktzugangsvoraussetzungen für Medizinprodukte – Zuständigkeiten in Deutschland* 2010 28.09.2014]; Available from: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/M/Medizinprodukte/Medizin_Produkte_Marktzugangsvoraussetzungen_fuer_Medizinprodukte.pdf.
38. Gerlach, F.M., W. Greiner, M. Haubitz, D. Schaeffer, P. Thürmann, G. Thüsing, and E. Wille, *Bedarfsgerechte Versorgung: Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche*, 2014, Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Bonn, Berlin.
39. Lauer, W., E. Stößlein, A. Brinker, and K. Broich, *Medizinprodukte*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2014, **57**(12): p. 1355–1361.
40. Schmitt-Rüth, S., A.S. Esslinger, and O. Schöffski, *Der Markt für Medizintechnik: Analyse der Entwicklungen im Wandel der Zeit*. 2007: HERZ.
41. Reimers, L., *Medizinisch-technischer Fortschritt: theoretische Grundlagen, Regelungsbereiche, Finanzierung und Vergütung; eine ökonomische Untersuchung am Beispiel des deutschen und des US-amerikanischen Gesundheitssystems*. 2009: Nomos-Verlag-Ges.
42. Deutsch, E. and A. Spickhoff, *Medizinrecht: Arztrecht, Arzneimittelrecht, Medizinprodukterecht und Transfusionsrecht*. 7. Auflage ed. 2014, Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer-Verlag, 7. Auflage.
43. Tarricone, R., A. Torbica, F. Ferré, and M. Drummond, *Generating appropriate clinical data for value assessment of medical devices: what role does regulation play?* Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 2014, **14**(5): p. 707–718.
44. Global Harmonization Task Force, *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices*, 2012.
45. Bundesregierung, *Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG)*. Stand: 25.02.2015, 2015.
46. Bundesministerium für Gesundheit, *Referentenentwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG)*, Stand: 21.10.2014, 2014: Berlin.

47. BVMed, *BVMed-Stellungnahme anlässlich der Erörterung am 11.November 2014 zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz- GKV-VSG) vom 07.11.2014*. Abgerufen unter: www.bvmed.de/download/gkv-vsg-bvmed-071114.pdf. 2014.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. 2008; Stand 2014.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Voraussetzungen der Erbringung einer (neuen) Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)*, 2013, G-BA.
50. Windeler, J. and S. Lange, *Nutzenbewertung medizinischer Leistungen im deutschen Gesundheitswesen – rechtlicher Rahmen, historische und internationale Perspektive*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2015, **58**(3): p. 220–226. DOI: 10.1007/s00103-014-2104-3.
51. Schmitz-Rode, T., *Runder Tisch Medizintechnik: Wege zur beschleunigten Zulassung und Erstattung innovativer Medizinprodukte*. 2009: Springer-Verlag.
52. Krüger-Brand, H.E., *Medizinprodukte: Nutzenbewertung ist machbar*. Dtsch Arztebl, 2012, **109**(9): p. A-406/B-350/C-346.
53. Drummond, M. *International Guidelines For Pharmacoeconomics Analyses – Vive La Différence?* 2006; Available from: <http://www.ispor.org/news/articles/dec06/president.asp>.
54. Luce, B.R., M. Drummond, B. Jönsson, P.J. Neumann, J.S. Schwartz, U. Siebert, and S.D. Sullivan, *EBM, HTA, and CER: clearing the confusion*. Milbank Quarterly, 2010, **88**(2): p. 256–276.
55. Stöber, W., *Health Technology Assessment als Grundlage evidenzbasierter Entscheidungsfindung in der Gesundheitspolitik*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2001, **44**(9): p. 855–856.
56. Perleth, M., *Health technology assessment. Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berliner Schriftenreihe Gesundheitswissenschaften. 2008, Berlin: MWV, Med. Wiss. Verl.-Ges.
57. Greiner, W., *Health Technology Assessment (HTA)*, in *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, O. Schöffski and J.M. Graf von der Schulenburg (eds.). 2007, 3. Aufl., Springer: Berlin, Heidelberg, p. 447–469.
58. Wild, C., „*Health Technology Assessment“ – Kritische Wissenschaftsmethode zur Evaluation der Wirksamkeit medizinischer Interventionen*. Der Anästhesist, 2006, **55**(5): p. 568–577.
59. Rüter, A., H. Dauben, and H. Schweim, *Die deutsche Agentur für Health Technology Assessment (HTA) beim DIMDI (DAHTA@DIMDI)*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2001, **44**(9): p. 865–869.
60. EUnetHTA, *HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals. Version 3.0*, 2013, EUnetHTA: Copenhagen.
61. Zens, Y., N. Fujita-Rohwerder, and J. Windeler, *Nutzenbewertung von Medizinprodukten*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2015, **58**(3): p. 240–247 DOI: 10.1007/s00103-014-2112-3.
62. IQWiG. *Glossar zu Begriffen aus dem Gesundheitswesen: Nutzen*. 2015; Available from: <https://www.iqwig.de/de/glossar.2727.html>.
63. Windeler, J., G. Antes, J. Behrens, N. Donner-Banzhoff, and M. Lelgemann, *Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns*. Deutsches Ärzteblatt, 2008, **105**(11): p. 565–70.
64. Kottas, M., M. Marchlewski, C. Polte, V. Strüver, and K. Witte, *Konzeptionelle Überlegungen zum Nachweis einer Ursache-Wirkungs- Beziehung bei klinischen Studien*. Deutschen Zeitschrift für Klinische Forschung, 2011, **11/12**: p. 77–81.
65. Kleine, M., M. Kohpahl, N.-A. Krentel, and U. Scheibel, *Arzneimittelnebenwirkungen: Methoden zur Bewertung eines Kausalzusammenhangs*. Deutschen Zeitschrift für Klinische Forschung, 2011, **11/12**: p. 72–76.
66. Windeler, J., G. Antes, J. Behrens, N. Donner-Banzhoff, and M. Lelgemann, *Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns*. Dtsch Arztebl, 2008, **105**(11): p. A565-A570.
67. Lange, S., *Die Rolle randomisierter kontrollierter Studien bei der medizinischen Bewertung von Routineverfahren*. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 2006, **49**(3): p. 272–277. DOI: 10.1007/s00103-005-1225-0.

68. Perleth, P.D.M. and D. Lühmann, *Nutzen-und Wirtschaftlichkeitsbewertung der biomedizinischen Technik*. Der Onkologe, 2011, **17**(5): p. 420–425.
69. Perleth, M. and D. Lühmann, *Nutzen-und Wirtschaftlichkeitsbewertung der biomedizinischen Technik*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2010, **53**(8): p. 825–830.
70. Kabisch, M., C. Ruckes, M. Seibert-Grafe, and M. Blettner, *Randomisierte kontrollierte Studien*. Dtsch Ärztebl, 2011, **108**: p. 663–668.
71. Glasziou, P., I. Chalmers, M. Rawlins, and P. McCulloch, *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise*. Vol. 334. 2007.
72. Cochrane. *Cochrane- Glossar: Bias*. 2015; Available from: <http://www.cochrane.de/cochrane-glossar#b>.
73. James, S., S.V. Rao, and C.B. Granger, *Registry-based randomized clinical trials – a new clinical trial paradigm*. Nature Reviews Cardiology, 2015, **12**: p. 312–6.
74. Berry, S.M., J.T. Connor, and R.J. Lewis, *The Platform Trial: An Efficient Strategy for Evaluating Multiple Treatments*. JAMA, 2015, **313**(16): p. 1619–1620.
75. Olschewski, M. and H. Scheurlen, *Comprehensive Cohort Study: an alternative to randomized consent design in a breast preservation trial*. Methods Inf Med, 1985, **24**: p. 131–134.
76. Haut Autorité de Santé, *Methodological Choices for the Clinical Development of Medical Devices. Assessment Report*, 2013.
77. MacDermid, J.C., R. Holtby, H. Razmjou, and D. Bryant, *All-arthroscopic versus mini-open repair of small or moderate-sized rotator cuff tears: a protocol for a randomized trial [NCT00128076]*. BMC musculoskeletal disorders, 2006, **7**(1): p. 25.
78. Jalbert, J.J., M.E. Ritchey, X. Mi, C.Y. Chen, B.G. Hammill, L.H. Curtis, and S. Setoguchi, *Methodological considerations in observational comparative effectiveness research for implantable medical devices: an epidemiologic perspective*. Am J Epidemiol, 2014, **180**(9): p. 949–58. DOI: 10.1093/aje/kwu206.
79. Fletcher, R.H. and S.W. Fletcher, *Klinische Epidemiologie–Grundlagen und Anwendung (adaptiert und herausgegeben von Haerting, Johannes/Rink, Christoph/Stang, Andreas)*, 2. Auflage, Bern, 2007.
80. Stang, A., *Randomized Controlled Trials – an Indispensible Part of Clinical Research*. Deutsches Ärzteblatt International, 2011, **108**(39): p. 661.
81. Mad, P., R. Felder-Puig, and G. Gartlehner, *Randomisiert kontrollierte Studien*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2008, **158**(7–8): p. 234–239.
82. Barrett-Connor, E., D. Grady, and M.L. Stefanick, *The rise and fall of menopausal hormone therapy*. Annu. Rev. Public Health, 2005, **26**: p. 115–140.
83. Rothwell, P.M., *External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”*. The Lancet, 2005, **365**(9453): p. 82–93.
84. Augustin, M. and K. Herberger, *Nutzen und Grenzen der Vakuumtherapie von Wunden*. Der Hautarzt, 2007, **58**(11): p. 945–951. DOI: 10.1007/s00105-007-1422-x.
85. Cookson, R. and J. Hutton, *Regulating the economic evaluation of pharmaceuticals and medical devices: a European perspective*. Health Policy, 2003, **63**(2): p. 167–178.
86. Schulz, K.F. and D.A. Grimes, *Reihe Epidemiologie 8: Verblindung in randomisierten Studien: Wie man verdeckt, wer was erhalten hat*. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen-German Journal for Quality in Health Care, 2007, **101**(9): p. 630–637.
87. Cook, J.A., C.R. Ramsay, and P. Fayers, *Using the literature to quantify the learning curve: a case study*. International journal of technology assessment in health care, 2007, **23**(02): p. 255–260.
88. Ramsay, C.R., A. Grant, S. Wallace, P. Garthwaite, A. Monk, and I. Russell, *Statistical assessment of the learning curves of health technologies*. Health Technol Assess, 2001, **5**(12).
89. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (Bundesanzeiger Nr. 84a [Beilage] 10.06.2009), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAnz AT 18.11.2014 B1)*, 2014: Bundesanzeiger.
90. U.S. Congress, *Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Device Evaluation Information*, 1998.
91. Center for Devices and Radiological Health (CDRH), *The new 510(k) paradigm*, 1998, FDA: Rockville, MD.
92. Earnshaw, J. and G. Lewis, *NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal*. Pharmacoeconomics, 2008, **26**(9): p. 725–727.

93. Eichler, H.-G., B. Bloechl-Daum, E. Abadie, D. Barnett, F. König, and S. Pearson, *Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers*. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010, 9(4): p. 277–291.
94. Selker, H.P., K.A. Oye, H.G. Eichler, N. Stockbridge, C. Mehta, K. Kaitin, N. McElwee, P. Honig, J.K. Erban, and R. D'Agostino, *A Proposal for Integrated Efficacy-to-Effectiveness (E2E) Clinical Trials*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 95(2): p. 147–153.
95. Kieser, M., *Methoden zur Entscheidungsunterstützung in klinischen Studien mit adaptivem Design*, in *Forschungsberichte der Abteilung Medizinische Biometrie, Universität Heidelberg*. Nr. 39.2002, Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien, Universität Heidelberg.
96. Baird, L.G., R. Banken, H.G. Eichler, F.B. Kristensen, D.K. Lee, J.C. Lim, R. Lim, C. Longson, E. Pezalla, and T. Salmonson, *Accelerated access to innovative medicines for patients in need*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 96(5): p. 559–571.
97. Greenland, S. and K. O'Rourke, *On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions*. *Biostatistics*, 2001, 2(4): p. 463–471.
98. Prevost, T.C., K.R. Abrams, and D.R. Jones, *Hierarchical models in generalized synthesis of evidence: an example based on studies of breast cancer screening*. *Statistics in medicine*, 2000, 19(24): p. 3359–3376.
99. Turner, R.M., D.J. Spiegelhalter, G. Smith, and S.G. Thompson, *Bias modelling in evidence synthesis*. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 2009, 172(1): p. 21–47.
100. US Food and Drug Administration, *Guidance for the use of Bayesian statistics in medical device clinical trials*. Maryland: US Food and Drug Administration, 2010.
101. Lu, G. and A. Ades, *Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons*. *Statistics in medicine*, 2004, 23(20): p. 3105–3124.
102. Resnic, F.S., T.Y. Wang, N. Arora, V. Vidi, D. Dai, F.-S. Ou, and M.E. Matheny, *Quantifying the learning curve in the use of a novel vascular closure device: an analysis of the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) CathPCI registry*. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2012, 5(1): p. 82–89.
103. Ramsay, C.R., A. Grant, S. Wallace, P. Garthwaite, A. Monk, and I. Russell, *Statistical assessment of the learning curves of health technologies*. 2001: Core Research.
104. Pibouleau, L. and S. Chevret, *Bayesian statistical method was underused despite its advantages in the assessment of implantable medical devices*. *Journal of clinical epidemiology*, 2011, 64(3): p. 270–279.
105. Soares, M., J. Dumville, R. Ashby, C. Iglesias, L. Bojke, U. Adderley, E. McGinnis, N. Stubbs, D. Torgerson, and K. Claxton, *Negative pressure wound therapy for severe pressure ulcers: evidence synthesis and the value of further research*. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(2).
106. Black, N., *Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care*. *Bmj*, 1996, 312(7040): p. 1215–1218.
107. Sedrakyan, A., D. Marinac-Dabic, S.-L.T. Normand, A. Mushlin, and T. Gross, *A framework for evidence evaluation and methodological issues in implantable device studies*. *Medical care*, 2010, 48(6): p. S121–S128.
108. Lilford, R.J., D.A. Braunholtz, R. Greenhalgh, and S.J. Edwards, *Trials and fast changing technologies: the case for tracker studies*. *BMJ: British Medical Journal*, 2000, 320(7226): p. 43.
109. King, M., I. Nazareth, F. Lampe, P. Bower, M. Chandler, M. Morou, B. Sibbald, and R. Lai, *Impact of participant and physician intervention preferences on randomized trials: a systematic review*. *Jama*, 2005, 293(9): p. 1089–1099.
110. Arons, A.M. and P.F. Krabbe, *Probabilistic choice models in health-state valuation research: background, theories, assumptions and applications*. 2013.
111. Mühlbacher, A., S. Bethge, and A. Tockhorn, *Präferenzmessung im Gesundheitswesen: Grundlagen von Discrete-Choice-Experimenten*. *Gesundh ökon Qual manag*, 2013, 18(4): p. 159–72.
112. Cook, J.A., *The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials*. *Trials*, 2009, 10(9): p. 6215–10.
113. Röhrig, B., J.-B. du Prel, D. Wachtlin, and M. Blettner, *Studientypen in der medizinischen Forschung*. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106(15): p. 262–268.
114. EUneHTA, *Zostavax For The Prevention Of Herpes Zoster And Postherpetic Neuralgia. Pilot assessment using the draft HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment Pilot ID: WP-SA-1 V4.o.*, 2013, EUneHTA WP5 Joint Action 2 Strand A, Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals.

115. EUnetHTA, *Canagliflozin For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus. Pilot assessment using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment*, 2013, EUnetHTA WP5 Joint Action 2 Strand A, Rapid Relative Effectiveness Assessment of pharmaceuticals.
116. IMI GetReal. *GetReal: Overall objectives*. 2015; Available from: <http://www.imi-getreal.eu/>.
117. Council of the European Union, *Medical devices: Council getting ready for talks with EP. Press release*, 2015, Council of the European Union: Brussels.
118. European Commission. *Ongoing revision: Regulation proposals of the European Commission*. 2015; Available from: http://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/regulatory-framework/revision/index_en.htm.
119. Mühlbacher, A. and M. Nübling, *Analysis of physicians' perspectives versus patients' preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma*. The European Journal of Health Economics, 2011, 12(3): pp 193–203.
120. Mühlbacher, A.C. and C. Juhnke, *Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision making?* Applied health economics and health policy, 2013, 11(3): p. 163–180.
121. IQWiG. *Hintergrund: Was sind Patientenpräferenzen?* 2015; Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsatz/hintergrund-was-sind-patientenpraerferenzen.3757.html>.
122. Delwel, G., W. Goettsch, C. Cuccic, E. Steenland, L. Terhell, and B. Vingerhoed-van Aken, *Assessment and Appraisal in the Netherlands*. VALUE IN HEALTH, 2009, 12(7).
123. CVZ, *Kosteneffectiviteit in de zorg*, 2013, Zorginstituut Nederland: Diemen.
124. González, J.M., B.M. Craig, and A. Mühlbacher, *Choice Defines Value: Using Discrete-Choice Experiments to Understand and Inform Health Care Decisions*. Ispor Connections, 2013, 19(2).
125. Hart, D., *Die Nutzen/Risiko-Abwägung im Arzneimittelrecht*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2005, 48(2): p. 204–214.
126. Diaby, V., K. Campbell, and R. Goeree, *Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: a bibliometric analysis*. Operations Research for Health Care, 2013, 2(1): p. 20–24.
127. Marsh, K., T. Lanitis, D. Neasham, P. Orfanos, and J. Caro, *Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature*. PharmacoEconomics, 2014, 32(4): p. 345–365.
128. Hummel, M., M. Iljerman, and J. van Manen, *IQWiG-Berichte – Nr. 163: Analytic Hierarchy Process (AHP) – Pilotprojekt zur Erhebung von Patienten-präferenzen in der Indikation Depression*, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Editor.
129. Defechereux, T., F. Paolucci, A. Mirelman, S. Youngkong, G. Botten, T.P. Hagen, and L.W. Niessen, *Health care priority setting in Norway a multicriteria decision analysis*. BMC Health Serv Res, 2012, 12(1): p. 39.
130. Mühlbacher, A. and A. Kaczynski, *Making good decisions in healthcare with multi-criteria decision analysis – The use, current research and future development of MCDA*. Applied Health Economics and Health Policy, 2016, 14(1): pp 29–40.
131. Baltussen, R., E. Stolk, D. Chisholm, and M. Aikins, *Towards a multi-criteria approach for priority setting: an application to Ghana*. Health Econ, 2006, 15(7): p. 689–696.
132. Ho, M.P., J.M. Gonzalez, H.P. Lerner, C.Y. Neuland, J.M. Whang, M. McMurry-Heath, A.B. Hauber, and T. Irony, *Incorporating patient-preference evidence into regulatory decision making*. Surgical endoscopy, 2015, 29(10): pp 2984–2993.
133. Chang, S., C. Stoll, J. Song, J. Varela, C. Eagon, and G. Colditz, *The effectiveness and risks of bariatric surgery. An updated systematic review and meta-analysis, 2003–2012*. JAMA, 2014, 149(3): p. 275–87. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3654.
134. FDA. *Public Workshop – The Patient Preference Initiative: Incorporating Patient Preference Information into the Medical Device Regulatory Processes, September 18–19, 2013*. 2013; Available from: <http://www.fda.gov/medicaldevices/newsevents/workshopsconferences/ucm361864.htm>.
135. McCulloch, P., D.G. Altman, W.B. Campbell, D.R. Flum, P. Glasziou, J.C. Marshall, J. Nicholl, and B. Collaboration, *No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations*. The Lancet, 2009, 374(9695): p. 1105–1112.

136. McCulloch, P., J.A. Cook, D.G. Altman, C. Heneghan, and M.K. Diener, *IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages*. *Bmj*, 2013, **346**.
137. Neugebauer, E.A., M. Becker, G.F. Buess, A. Cuschieri, H.-P. Dauben, A. Fingerhut, K.H. Fuchs, B. Habermalz, L. Lantsberg, and M. Morino, *EAES recommendations on methodology of innovation management in endoscopic surgery*. *Surgical endoscopy*, 2010, **24**(7): p. 1594–1615.
138. van der Linde, K., B. Buchberger, L. Pouryamout, A. Ochs, S. Mostardt, R. Jahn, A. Walendzik, and J. Wasem, *Internationaler Überblick über Methoden und Studien zur Kosten- und Nutzenbewertung von Medizinprodukten (S1) im Rahmen des Nationalen Strategieprozesses „Innovationen in der Medizintechnik“* 2012.
139. Medical Device Innovation Consortium (MDIC), *Medical Device Innovation Consortium (MDIC) – Patient Centered Benefit-Risk Project*, 2015, Medical Device Innovation Consortium: St. Louis Park.
140. Center for Devices and Radiological Health (CDRH), *Patient Preference Information – Submission, Review in PMAs, HDE Applications, and De Novo Requests, and Inclusion in Device Labeling. Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Other Stakeholders*, 2015, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Center for Biologics Evaluation and Research, May 18, 2015.
141. Woodcock, J., *Evidence vs. Access: Can Twenty First Century Drug Regulation Refine the Tradeoffs?* *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2012, **91**(3): p. 378–380.
142. Kozauer, N. and R. Katz, *Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease*. *New England Journal of Medicine*, 2013, **368**(13): p. 1169–1171.
143. Health Canada, *Regulatory roadmap for health products and food*, 2012, <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/activit/strateg/mod/roadmap-feuillederoute/rm-freng.php>.
144. Henshall, C. and T. Schuller, *Health technology assessment, value-based decision making, and innovation*. *International journal of technology assessment in health care*, 2013, **29**(04): p. 353–359.
145. US Government Printing Office, *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act of 2012 (S-3187)* 2012, <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-112s3187enr/pdf/BILLS-112s3187enr.pdf>.
146. European Medicines Agency, *Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project*, 2014, European Medicines Agency: London, Bericht vom 15. Dezember 2014.
147. European Medicines Agency, *Pilot project on adaptive licensing*, 2014, European Medicines Agency: London, 19 March 2014, EMA/254350/2012.
148. Woosley, R.L. and G. Rice, *A new system for moving drugs to market*. *Issues in Science and Technology*, 2005, **21**(2): p. 63–68.
149. European Medicines Agency. *Scientific advice and protocol assistance*. 2012; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WCOb01ac05800229b9.
150. Klemp, M., K.B. Frønsdal, and K. Facey, *What principles should govern the use of managed entry agreements?* *International journal of technology assessment in health care*, 2011, **27**(01): p. 77–83.
151. Spearpoint, P., C. Yip, and W. Zhang, *Lessons for Adaptive Licensing: Analysis of Conditionally Approved EMA Compounds, Their Reimbursement Status and Regulatory/Reimbursement Data Requirements*. *Value in Health*, 2014, **17**(3): p. A100-A100.
152. Ferrario, A. and P. Kanavos, *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*. 2013: LSE.
153. FDA, *The voice of the patient: a series of reports from FDA's Patient-Focused Drug Development Initiative*, 2014, <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm368342.htm>.

Die Autoren



Prof. Dr. rer. oec. Axel Mühlbacher

Herr Dr. Mühlbacher ist Professor für Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement an der Hochschule Neubrandenburg, Institut Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement. Seit 2012 ist er zudem Senior Research Fellow am Center for Health Policy & Inequalities Research des Duke Global Health Institute an der Duke University in den USA.

1996 beendete Axel Mühlbacher sein Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Eberhard Karls Universität in Tübingen. Ab 1996 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Deutschen Koordinierungsstelle für Gesundheitswissenschaften an der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwig-Universität Freiburg. Ab 1999 promovierte er als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft im DFG-Graduiertenkolleg „Bedarfsgerechte und kostengünstige Gesundheitsversorgung – Grundlagen der optimalen Allokation“ an der TU Berlin, HU, FU Berlin. 2001 schloss er seine wirtschaftswissenschaftliche Promotion (Dr. rer. oec) mit einer Dissertation zum Thema „Integrierte Versorgung: Management und Organisation – Eine wirtschaftswissenschaftliche Analyse von Unternehmensnetzwerken der Gesundheitsversorgung“ mit „summa cum laude“ ab.

Als Harkness Fellow in Health Care Policy and Practice arbeitete er 2010–11 am Duke Clinical Research Institute und der Fuqua School of Business an der Duke University in den USA. Seine Forschung fokussiert Patientenpräferenzen, comparative effectiveness/Methoden der ökonomischen Evaluation und organisierte Versorgungsprogramme. Zwischen 2009 und 2013 war Herr Mühlbacher Leiter der Pilotstudie zur „Conjoint Analyse“ im Auftrag des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG).



Christin Juhnke, M.A.

Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Hochschule Neubrandenburg.

2008 beendete Christin Juhnke ihr Bachelor-Studium der Gesundheitswissenschaften an der Hochschule Neubrandenburg. Sie erhielt ihren Master-Abschluss an der Hochschule Neubrandenburg im Jahr 2011 im Fach Management im Sozial- und Gesundheitswesen (Thema der Masterthesis: „Patientenbedürfnisse und -erwartungen in der koordinierten Versorgung“). Während der Masterthesis absolvierte sie einen 6-monatigen Studienaufenthalt an der Duke University in den USA.

Frau Christin Juhnke arbeitet seit 2011 als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Gesundheitsökonomie und Medizinmanagement an der Hochschule Neubrandenburg im Schwerpunktthema der Präferenzmessung. Sie ist Co-Autorin mehrerer Publikationen in gesundheitsökonomischen Fachzeitschriften und Fachbüchern.