

Version 1.1 (Stand: 31.01.2024)

Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission

Zitierhinweis:

STIKO (2024), *Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission*, Version 1.1 (Stand: 31.01.2024), Berlin

Präambel

In Deutschland gibt die Ständige Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) gemäß § 20 Abs. 2 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) Empfehlungen zur Durchführung von Schutzimpfungen. Zu den Hauptaufgaben der STIKO gehört die Erarbeitung eines Impfkalenders für Säuglinge, Kinder und Erwachsene. Zudem soll die Kommission festlegen, welche Schutzimpfungen die gesamte Bevölkerung oder bestimmte Bevölkerungsgruppen (Risikogruppen) zu welchem Zeitpunkt und in welchen Intervallen erhalten sollten. Entsprechend der Zielsetzung des IfSG sind dabei insbesondere solche Schutzimpfungen relevant, die von allgemeiner gesundheitspolitischer Bedeutung für die Gesundheit der Bevölkerung sind [1].

Die STIKO ist ein unabhängiges Expertengremium, dessen Tätigkeit von der STIKO-Geschäftsstelle am RKI koordiniert und wissenschaftlich unterstützt wird. Die STIKO wurde mit dem Infektionsschutzgesetz im Jahr 2001 gesetzlich verankert. Seit dem Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) im Jahr 2007, sind die von der STIKO empfohlenen Impfungen Grundlage für die Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und werden mit Aufnahme in die SI-RL Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland [2].

Entsprechend ihrer Geschäftsordnung legt die STIKO ihr methodisches Vorgehen nach dem Stand der Wissenschaft fest. Sie folgt bei der Erarbeitung von Impfeempfehlungen der systematischen Methodik der evidenzbasierten Medizin (EbM) [3]. Das methodische Vorgehen ist seit 2011 in einer Standardvorgehensweise (SOP) festgehalten, die bei Bedarf aktualisiert wird. Die STIKO führt bei der Erarbeitung von Impfeempfehlungen in erster Linie eine epidemiologisch-medizinische Risiko-Nutzen-Bewertung durch. Dabei ist neben dem individuellen Nutzen für die geimpfte Person auch der Nutzen einer Impfung für die ganze Bevölkerung zu berücksichtigen, der durch Herdenschutz erreicht werden kann. Es kann auch unerwünschte negative Effekte einer Impfstrategie auf Bevölkerungsebene geben (z. B. Replacement-Phänomene, Altersverschiebung der Krankheitslast), die bei der Entwicklung einer Impfeempfehlung Berücksichtigung finden müssen. Die SOP sieht weiter vor, dass Ergebnisse aus epidemiologisch-mathematischen Modellierungen (EM) bzw. gesundheitsökonomischen Evaluationen (GE) in der Entscheidungsfindung der STIKO berücksichtigt werden können. EM und GE haben das Ziel, die künftigen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen einer neuen Impfeempfehlung oder Impfstrategie in einer Bevölkerung vorzuberechnen. EM und GE werden von den meisten Impfkommissionen in Europa – neben anderen ausschlaggebenden Kriterien – routinemäßig als wichtige Evidenzgrundlage herangezogen, auf deren Basis Impfeempfehlungen entwickelt werden [4].

Die Version 1.0 (Stand: 16.03.2016) dieses Methodenpapiers war das Ergebnis eines vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in den Jahren 2013-2016 finanzierten Forschungsprojekts (www.rki.de/steering). Neben umfassender systematischer Recherche der wissenschaftlichen Literatur wurde ein internationaler Expertenworkshop und ein nationales Symposium abgehalten. Das vorliegende Methodenpapier beschreibt, wie mathematische Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer Effekte einer Impfung und GE durchgeführt und präsentiert werden sollen, damit

diese von der STIKO in einem beschriebenen Verfahren im Prozess einer Impfempfehlung berücksichtigt werden können. Bei Bedarf soll dieses Methodenpapier auf seine Aktualität hin überprüft und ggf. angepasst werden. Zielgruppe dieses Methodenpapiers ist die Fachöffentlichkeit.

Die Version 1.1 des vorliegenden Methodenpapiers enthält redaktionelle Änderungen maßgeblich aufgrund der Überarbeitung der Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Jahr 2023, wodurch die (vormaligen) Hinweise auf den Effizienzgrenzenansatz des IQWiG gegenstandslos geworden sind.

EM und GE, die bei Bedarf im Auftrag der STIKO oder des RKI durchgeführt werden, sollen die STIKO unter anderem dabei unterstützen, die effizienteste Impfstrategie zu entwickeln. Dabei stellen Ergebnisse von EM und GE nur einen Teilaspekt der Evidenzgrundlage dar, auf deren Basis die STIKO Entscheidungen trifft. Wie Analysen bestimmter Impfungen konkret ausgestaltet sein sollen, hängt unter anderem von der jeweiligen Fragestellung sowie von der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz ab; dies wird daher projektspezifisch dargelegt.

Inhaltsverzeichnis

PRÄAMBEL	I
INHALTSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 METHODEN ZUR DURCHFÜHRUNG VON EPIDEMIOLOGISCH-MATHEMATISCHEN MODELLIERUNGEN UND GESUNDHEITSÖKONOMISCHEN EVALUATIONEN	1
1.1 EINFÜHRUNG	1
1.2 EPIDEMIOLOGISCHE MODELLIERUNG	2
1.2.1 <i>Modellwahl</i>	2
1.2.2 <i>Modelldokumentation</i>	4
1.2.3 <i>Zeithorizont bei dynamischen Modellen</i>	4
1.2.4 <i>Komparatoren</i>	4
1.2.5 <i>Endpunkte</i>	5
1.2.6 <i>Natürlicher Krankheitsverlauf</i>	5
1.2.7 <i>Messung des impfinduzierten Schutzes</i>	5
1.2.8 <i>Dauer des impfinduzierten Schutzes</i>	6
1.2.9 <i>Indirekte Impfeffekte</i>	6
1.2.10 <i>Zielgruppen einer Impfung</i>	7
1.2.11 <i>Modellkalibrierung und -validierung</i>	7
1.2.12 <i>Umgang mit Unsicherheit</i>	8
1.3 GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION	9
1.3.1 <i>Datengrundlage</i>	9
1.3.2 <i>Versorgungspfad</i>	9
1.3.3 <i>Perspektiven</i>	9
1.3.4 <i>Kosten</i>	10
1.3.5 <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und qualitätskorrigierte Lebensjahre als Nutzenmaß</i>	11
1.3.6 <i>Diskontierung</i>	12
2 METHODEN ZUR BERÜCKSICHTIGUNG GESUNDHEITSÖKONOMISCHER EVALUATIONEN IM ENTSCHEIDUNGSPROZESS DER STÄNDIGEN IMPFKOMMISSION	12
2.1 EINFÜHRUNG	12
2.2 ZWECK DER BERÜCKSICHTIGUNG VON EM UND GE IM ENTSCHEIDUNGSPROZESS DER STIKO	13
2.3 PRÄSENTATION UND DOKUMENTATION VON ERGEBNISSEN AUS GE	14
2.4 INFORMELLE BEWERTUNG	14
REFERENZEN	16
DANKSAGUNG	VI

Tabellenverzeichnis und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1 Arten von Unsicherheitsanalysen [15, 20, 24, 37, 63, 65].....	9
Tabelle 2 Perspektiven und relevante Kostenkategorien [6].....	10
Tabelle 3 Berechnung von Produktionsausfall bzw. Krankengeld	11
Abb. 1 Flussdiagramm zur Modellwahl (von WHO übernommen [29]).....	3

Abkürzungsverzeichnis

BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Bspw.	Beispielsweise
Bzw.	Beziehungsweise
DSA	Deterministische Sensitivitätsanalyse
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EM	Epidemiologisch-mathematische Modellierungen
Engl.	Englisch
EntgFZG	Gesetz über die Zahlung des Arbeitsentgelts an Feiertagen und im Krankheitsfall
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GE	Gesundheitsökonomische Evaluationen
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICER	Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
NNV	Number needed to vaccinate
PP	Per protocol
PSA	Probabilistische Sensitivitätsanalyse
QALY	Quality-adjusted life year (qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V)
SI-RL	Schutzimpfungsrichtlinie
SOP	Standard operating procedure (Allgemeine methodische Vorgehensweise)
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WSG	Wettbewerbsstärkungsgesetz

1 Methoden zur Durchführung von epidemiologisch-mathematischen Modellierungen und gesundheitsökonomischen Evaluationen

1.1 Einführung

Vor der Erstellung der Version 1.0 der Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission existierten in Deutschland bereits zwei Methodenpapiere, die die technischen Rahmenvorgaben zur Durchführung von gesundheitsökonomischen Evaluationen (GE) beschreiben. Die „Allgemeinen Methoden“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der „Hannoveraner Konsens“ [5, 6]. Diese Papiere zielen vorrangig auf die Evaluation von Arzneimitteln und weniger auf primärpräventive Maßnahmen wie Impfungen gegen Infektionskrankheiten ab [7] (S. 255)¹. Bei der Durchführung von epidemiologisch-mathematischen Modellierungen (EM) und GE von Impfungen werden allerdings zumindest teilweise andere Herangehensweisen und Methoden benötigt [8-10].

Das Robert Koch-Institut (RKI) kooperierte mit nationalen und internationalen Experten, um die Besonderheiten, die bei der Durchführung von EM und GE bei Impfungen beachtet werden müssen, zu identifizieren. Kapitel 1 dieses Methodenpapiers stützt sich daher neben dem Kapitel 4 der „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG und dem „Hannoveraner Konsens“ im Wesentlichen auf eine umfassende Literaturrecherche und Konsense, die mit diesen Experten erarbeitet wurden [5, 6]. Im Folgenden werden vorrangig Aspekte behandelt, die speziell bei EM bzw. GE von Impfungen Beachtung finden sollten. Zu Aspekten, die hier nicht explizit oder lediglich kurz erläutert werden, finden sich in obengenannten Methodenpapieren weiterführende Erläuterungen, ohne dass damit eine Festlegung auf die Vorgehensweise in diesen Methodenpapieren verbunden wäre [5, 6, 11].

Im Rahmen von EM bzw. GE wird die Zielpopulation, z. B. die Bevölkerung eines Landes, zunächst mit ihren demographischen Eigenschaften nachgebildet, um dann die Zielerkrankung, die Gegenstand der jeweiligen Forschungsfrage ist, zu implementieren und ihre Ausbreitung in dieser Zielpopulation für einen gewissen Zeithorizont zu extrapolieren [10]. In einem weiteren Schritt wird die entsprechende Impfung im Modell implementiert und auf die gleiche Bevölkerung, abhängig von der Ausgestaltung der Impfstrategie, angewendet. Danach wird analysiert, inwieweit die jeweilige Strategie einen Einfluss auf die Krankheitsausbreitung hat. Ziel ist es zunächst, die Public Health-relevanten Fragen nach Anzahl (verhinderter) epidemiologischer Ereignisse, beispielsweise Erkrankungsfälle, Hospitalisierungen und/oder Todesfälle, und aufgetretener unerwünschter Impfstoffwirkungen auf Populationsebene mit und ohne implementierte Impfung zu berechnen und zu vergleichen. Die GE addiert zu diesen Public Health-Aspekten die entsprechenden direkten und indirekten Kosten für die Behandlung der Zielerkrankung sowie die Kosten für die Impfung, um daraus gesundheitsökonomische Kennzahlen wie etwa das inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnis

¹ Nach § 139a Abs. 3 Nr. 2 SGB V kann das IQWiG auch zur Beurteilung der Qualität und Wirtschaftlichkeit anderer im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherungen erbrachten Leistungen beauftragt werden.

(englische Abkürzung: ICER) zu berechnen. Aufgrund des in der Regel hohen Datenbedarfs generieren derartige Modellierungen valide Ergebnisse, wenn ausreichend valide Input-Daten vorhanden sind bzw. wenn eine Modellkalibrierung anhand umfangreicher Daten zur Krankheitslast durchgeführt werden kann. Die Datenverfügbarkeit sollte vor jedem Modellierungsprojekt eruiert werden. Grundsätzlich sollen die (aufgrund der Datenverfügbarkeit) auftretenden Limitationen, insbesondere, wenn Daten aus anderen Ländern verwendet werden, in den Modellierungen klar dokumentiert, bewertet und kritisch diskutiert werden.

Modellierungen, wie in Kapitel 1 beschrieben, deren Ergebnisse die STIKO ggf. in ihrer Entscheidung berücksichtigt, können prinzipiell von verschiedenen Institutionen durchgeführt werden. Aufgrund der in der Regel hohen Komplexität, des hohen Abstimmungsbedarfes und oftmals einhergehenden Gefahr der Intransparenz, bevorzugt die STIKO Modellierungen, die sie selbst in Auftrag gegeben und begleitet hat. Grundsätzlich wird die STIKO, bzw. die entsprechende STIKO-AG in Zusammenarbeit mit der STIKO-Geschäftsstelle und dem Fachgebiet „Impfprävention“ am RKI, alle projektspezifischen Vorgaben zur Modellierung ggf. unter Hinzuziehung von weiteren Experten bzw. Projektpartnern festlegen.

Kapitel 1.2 konzentriert sich vorrangig auf die EM und deren Besonderheiten bei Impfungen. Kapitel 1.3 behandelt die speziellen gesundheitsökonomischen Anforderungen, die bei der GE von Impfungen beachtet werden sollen. Ausführungen zu folgenden Abschnitten wurden auch an anderer Stelle gemacht und mit Beispielen veranschaulicht [11].

1.2 Epidemiologische Modellierung

1.2.1 Modellwahl

Zu den verschiedenen Modelltypen und zur Wahl eines Modells sind in der Literatur zahlreiche Studien zu finden [8, 12-28]. Generell existieren verschiedene Arten von Modellen: (i) Kohorten-Modelle, (ii) Populations-Modelle und (iii) Individuen-basierte Modelle. Modelle der Kategorie (i) sind statische Modelle, wie bspw. Entscheidungsbäume oder Markov-Modelle. Diese können keine Übertragungen von Erregern zwischen Individuen bzw. Bevölkerungsteilen abbilden. Modelle der Kategorie (ii) und (iii) hingegen können diese Übertragungen darstellen und so die Ausbreitung von Infektionskrankheiten wiedergeben. Diese Modelltypen werden als dynamische Modelle bezeichnet. Modelle der Kategorie (i) und (ii) sind oft deterministischer Natur, wohingegen Modelle der dritten Kategorie stochastisch sind [11].

Grundsätzlich gilt, dass, sofern Impfungen bzw. Impfstrategien in der Bevölkerung zu indirekten Effekten (bspw. Herdenschutz) führen können, dynamische Modelle verwendet werden sollen. Die Verwendung von statischen Modellen für die Evaluation von Impfungen/Impfstrategien, die *keine* indirekten Effekte hervorrufen (Bspw. Tetanus-Impfung), ist legitim. Das Flussdiagramm der Weltgesundheitsorganisation (WHO) leistet hierbei Hilfestellung [29], siehe Abb. 1. Unter bestimmten Bedingungen kann ein statisches Modell auch zur Evaluation von Impfungen/Impfstrategien, die zu indirekten Effekten führen, herangezogen werden. Eine Bedingung wäre bspw., dass ein statisches

Modell einen konservativen Ansatz darstellt, indem positive indirekte Effekte, wie z. B. Herdenschutz, nicht berücksichtigt werden. Dies ist jedoch nur angemessen, wenn dadurch keine negativen indirekten Effekte, wie bspw. Serotypen-Replacement oder Altersverschiebung der Inzidenz mit einhergehendem Anstieg der Komplikationswahrscheinlichkeit, vernachlässigt werden [20, 22, 29-31]. Bei der Verwendung von dynamischen Modellen sollte, besonders bei Modellen mit langem Zeithorizont, im Vorfeld erörtert werden, ob realistische demografische Vorausberechnungen für Deutschland [32] (z. B. demografischer Wandel, Migration oder Kontaktverhalten in der Bevölkerung) der Annahme einer stabilen Bevölkerung in Modellen vorgezogen werden sollen. In diesem Zusammenhang sind besonders umfassende Unsicherheitsanalysen nötig [11, 33].

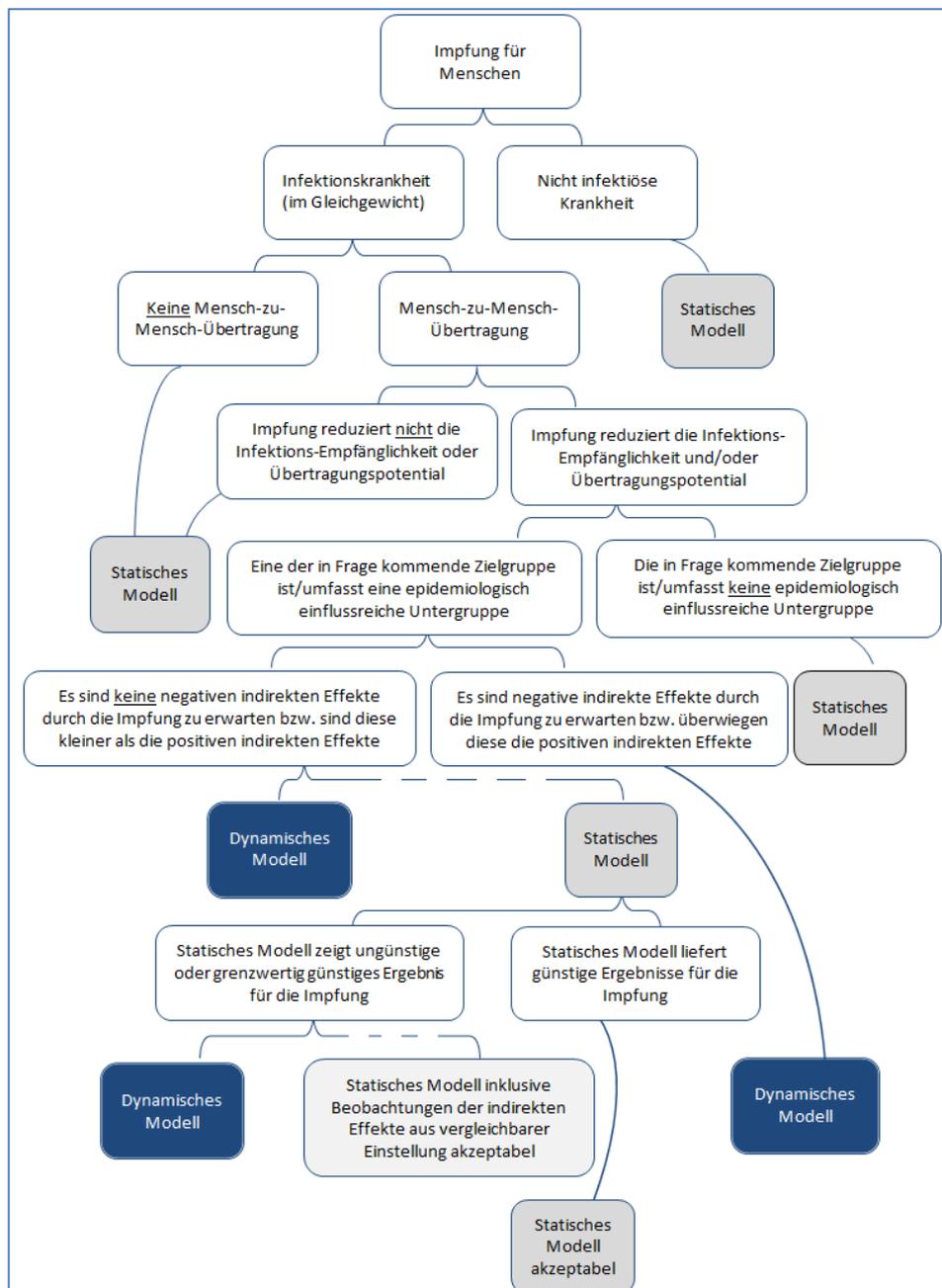


Abb. 1 Flussdiagramm zur Modellwahl (von WHO übernommen [29])

1.2.2 *Modelldokumentation*

Unabhängig von der verwendeten Software² zur Programmierung des Modells ist eine detaillierte, transparente und nachvollziehbare Dokumentation des Modells innerhalb des Computerprogramms sowie in einem schriftlichen Bericht unabdingbar.

1.2.3 *Zeithorizont bei dynamischen Modellen*

Bei statischen Modellen entspricht der Zeithorizont in der Regel entweder der Dauer des Altersabschnitts mit dem höchsten Erkrankungsrisiko der jeweiligen zu analysierenden Erkrankung oder der Lebenszeit der im Modell betrachteten Kohorte(n). Der Zeithorizont eines dynamischen Modells ist etwas komplexer und hat darüber hinaus einen enormen Einfluss auf die Modellvalidität und die Ergebnisse [13, 18, 23]. Dieser Zeithorizont lässt sich in der Regel in drei aufeinanderfolgende Phasen untergliedern:

- (i) Vor-Impf-Phase (engl.: *run-in-phase* oder auch *burn-in phase*): Dynamische Modelle benötigen eine *run-in-phase*, um die epidemiologischen Bedingungen in der Vor-Impfzeit abzubilden. Dies ist für eine realitätsnahe Einführung einer Impfung wichtig. Die Dauer dieser Phase kann die Modellergebnisse beeinflussen.
- (ii) Evaluationsphase (engl.: *evaluation phase*): Diese Phase beginnt mit der modellierten Einführung der Impfung in der Zielpopulation. Die Dauer der Evaluationsphase soll so gewählt werden, dass sowohl positive wie auch negative Effekte, die durch die Impfung entstehen, im Modell abgebildet und berücksichtigt werden.
- (iii) Gleichgewichtsphase (engl.: *steady-state*): Nach einer gewissen Laufzeit der Evaluationsphase wird ein epidemiologisches Plateau – das *steady-state* – erreicht, bei dem die epidemiologischen Variationen enden. Der Zeithorizont eines Modells soll bis zu diesem *steady-state* reichen, damit aussagekräftige und somit verlässliche Ergebnisse generiert werden.

Der Evaluationszeitraum im Modell soll gerechtfertigt und beschrieben werden. Neben der Präsentation der berechneten ICERs aus der *steady-state*-Phase sollten ICERs auch nach verschiedenen langen Modellzeithorizonten, die vor dem *steady-state* liegen, berechnet und präsentiert werden [11, 22].

1.2.4 *Komparatoren*

Es bestehen je nach Forschungsfrage verschiedene Möglichkeiten der Vergleiche, wie z. B. „Nicht-Impfen“ im Vergleich zum Impfen, ein Screening-Programm im Vergleich zum Impfen oder auch eine bereits empfohlene Impfstrategie im Vergleich zu einer neuen Impfstrategie gegen die gleiche Krankheit (z. B. Verlegen des Impfalters oder Impfung von Mädchen und Jungen oder ausschließlich von Mädchen). Grundsätzlich sollen alle im Indikationsgebiet der jeweiligen Impfung

² Bspw. „R“, freie Programmiersprache für statistisches Rechnen (<https://www.r-project.org/>)

versorgungsrelevanten präventiven oder kurativen Komparatoren mit in die Modellierung einbezogen werden. Abweichungen hiervon sollen begründet werden.

1.2.5 Endpunkte

Modellierungen sollen sämtliche in der jeweiligen Indikation relevanten Endpunkte (bspw. Erkrankungsfall, Komplikation, Hospitalisierung und/oder Todesfall), aber auch, soweit verfügbar, das Nutzenmaß in Form von qualitätskorrigierten Lebensjahren (englische Abkürzung: QALYs) betrachten [34].

1.2.6 Natürlicher Krankheitsverlauf

Die Struktur eines Modells hängt unmittelbar vom natürlichen Krankheitsverlauf der Erkrankung, gegen die geimpft wird, ab und soll darauf bezugnehmend entwickelt werden [20, 35]. Exemplarische Modellstrukturen bspw. bei Kompartimentmodellen (vgl. Kategorie (ii), Kapitel 1.2.1) sind ‘susceptible-infectious-susceptible’ (SIS), ‘susceptible-infectious-recovered’ (SIR), ‘susceptible-infectious-recovered-susceptible’ (SIRS), ‘susceptible-exposed-infectious-recovered-susceptible’ (SEIRS). Generell soll die Modellstruktur basierend auf den Charakteristika der zu untersuchenden Erkrankung, der Impfung und der Forschungsfrage entwickelt werden. Bei dynamischen Modellen sind die Pathogen-spezifische natürlich erworbene Immunität (nach Infektion) und das Nachlassen dieser Immunität im Zeitverlauf besonders wichtig. Besteht Unsicherheit bezüglich des natürlichen Krankheitsverlaufs und damit der Modellstruktur, soll die Struktur in Unsicherheitsanalysen variiert werden [36, 37].

1.2.7 Messung des impfinduzierten Schutzes

Es existieren unterschiedliche Ansätze, den Impfschutz und damit die Impfstoffeffektivität innerhalb von Modellen zu definieren [24, 28, 38-40]. Eine Impfung kann vor Infektion, symptomatischer Erkrankung, Komplikation und/oder vor Infektiosität schützen. Abhängig von der Erkrankung und dem verfügbaren Impfstoff muss der Impfschutz in einem Modell modelliert werden. Ggf. muss auch eine Hierarchie verschiedener Endpunkte im Modell abgebildet werden. Einerseits gibt es eine sequentielle Hierarchie. Hierbei wird der Impfschutz nur auf den primären Endpunkt angewendet und alle Folgenden werden bei der Modellierung des Impfschutzes vernachlässigt. Andererseits besteht abhängig vom Impfstoff und der Studienlage die Möglichkeit, den Impfschutz auf sämtliche relevante Endpunkte anzuwenden. Die Struktur eines Modells und der Ansatz, wie der Impfschutz modelliert wird, sollen entsprechend der medizinischen Evidenz gestaltet sein. Ob eine Impfung im Modell die Empfänglichkeit für Infektion oder die Infektiosität reduziert, ist ein entscheidender Unterschied und hat damit auch enorme Auswirkung auf die Modellergebnisse. Unsicherheiten und deren Auswirkung auf die Modellergebnisse zum Impfschutz sollen mittels Unsicherheitsanalysen dargestellt werden.

In klinischen Studien gibt es verschiedene Verfahren bzw. Varianten der Analysedatensätze, die der Messung der Impfstoffwirksamkeit zugrunde liegen können. Hierzu zählen die *per protocol (PP)* und

die *intention-to-treat (ITT)* Variante [41]. PP generiert üblicherweise Ergebnisse, die eine Impfung/Intervention begünstigen, wohingegen ITT-Verfahren zu konservativeren Ergebnissen kommen. Sofern ITT-Wirksamkeitsdaten einer neuen Impfung vorliegen, sollen diese bevorzugt im Basisfall eines Modelles verwendet werden. PP-Daten können in Unsicherheitsanalysen verwendet werden. PP-Daten können ebenfalls im Basisfall verwendet werden, wenn der Unterschied zwischen ITT und PP gänzlich durch den unterschiedlichen Anteil an Empfänglichen in den Studienpopulationen erklärt werden kann.

Teilweise wird in klinischen Zulassungsstudien von Impfstoffen die Wirksamkeit nicht anhand klinischer Endpunkte gemessen, sondern mittels Surrogatparametern wie bspw. Immunogenität. Hierbei ist der Zusammenhang zwischen Immunogenität und tatsächlichem impfinduziertem Schutz oft unklar. Es sollten nur validierte Surrogate (bspw. in Form eines Nachweises der Korrelation zwischen Surrogat und patientenrelevantem Endpunkt) als Endpunkte in Betracht gezogen und diesbezüglich Unsicherheitsanalysen durchgeführt werden.

In Modellen soll ferner unterschieden und beschrieben werden, ob der impfinduzierte Schutz mittels *degree of protection* oder *take* implementiert wird. Der *degree of protection* ist der Impfschutz in vollständig geimpften Individuen (Bsp.: 100 % der vollständig geimpften Individuen haben einen Schutz von 50 %). *Take* hingegen ist der Anteil an vollständig geimpften Individuen mit vollem Impfschutz (Bsp.: 50 % der vollständig geimpften Individuen haben einen Impfschutz von 100 %) [42]. Welcher Ansatz im Modell zu implementieren ist, hängt vom Impfstoff ab. Wenn es keinerlei Evidenz hierzu gibt, soll dies in Unsicherheitsanalysen abgebildet werden. Negative Impfnebenwirkungen auf individueller (unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)) und auf Bevölkerungsebene (Bspw.: Replacement-Effekte) sollen ebenfalls in Modellen und ggf. in Unsicherheitsanalysen berücksichtigt werden.

1.2.8 Dauer des impfinduzierten Schutzes

Die Dauer des impfinduzierten Schutzes hat einen großen Einfluss auf die Modellergebnisse; das Nachlassen des Impfschutzes (*waning*) ist hierbei ausschlaggebend [20, 35]. Verlässliche Daten hierzu liegen zum Zeitpunkt der Marktzulassung oftmals nicht vor, da klinische Zulassungsstudien oft von kurzer Dauer sind, um die Impfschutzdauer und das Nachlassen des Impfschutzes adäquat abzubilden. Hieraus folgt, dass in Modellen Annahmen getroffen werden müssen. Ggf. kann man einen lebenslangen Schutz eines Impfstoffes annehmen, oder ein *waning*. Das *waning* (exponentiell oder stufenweise) kann sofort nach dem Impfen beginnen oder nach einer stabilen Periode (Impfschutz bleibt zunächst konstant bestehen). Besteht in diesem Zusammenhang Unsicherheit, sollen umfassende Unsicherheitsanalysen durchgeführt werden.

1.2.9 Indirekte Impfeffekte

Neben dem impfinduzierten Herdenschutz (positiver indirekter Effekt) gibt es auch negative indirekte Effekte (wie eine Altersverschiebung der Inzidenz mit einhergehender steigender Wahrscheinlichkeit für Komplikationen oder ein Serotypen-Replacement), die durch das Impfen bzw.

die Impfstrategie hervorgerufen werden und, wenn relevant, mittels Modellierungen dargestellt werden sollen [13, 14, 18, 20, 23]. Darüber hinaus sind Folgen wie Intra-Populationseffekte, also bspw. die Auswirkung einer Impfung bei Kindern auf die Krankheitslast bei Älteren (Bsp.: Varizella-Zoster-Virus oder Pneumokokken) und Antibiotikaresistenzen, in Modellen zu berücksichtigen, sofern sie von Belang sein könnten. Potentielle Impffolgen wie bspw. Erreger-Ausrottung oder Verhaltensänderungen (Bsp.: Risikoverhalten, Screening) könnten ebenfalls eine Rolle spielen und sollten, sofern relevant, in Modellen abgebildet werden.

1.2.10 Zielgruppen einer Impfung

Neben der Frage, wer geimpft werden soll (bspw. gesamte Population oder Risikogruppen), ist die Frage, wie das Kontaktverhalten in der Zielgruppe ist, von besonderer Bedeutung und soll in dynamischen Modellen adäquat abgebildet werden [14, 16, 20, 24, 39, 43]. Hierfür gibt es verschiedene Datenerhebungsverfahren zum Kontaktverhalten, wie bspw. umfragebasiert (Bsp.: POLYMOD [44]) oder synthetische Kontaktmuster aus demographischen Daten [45, 46]. Umfragebasierte Daten zu Deutschland sollen bevorzugt verwendet werden.

1.2.11 Modellkalibrierung und -validierung

Modellkalibrierung ist ein Instrument, das bereits bei der Modellentwicklung zum Einsatz kommt [47]. Für eine valide Modellierung künftiger Effekte sollte ein Modell retrospektiv Krankheitsverläufe bzw. Ausbreitungen (ggf. ohne Intervention/Impfung) reproduzieren können. Oftmals liegen jedoch nicht ausreichend Inputdaten für die Modellparameter vor, sodass vergangene Inzidenzverläufe kaum reproduziert werden können. Modellkalibrierung, auch als Schätzung der Modellparameter bezeichnet, beschreibt das Verfahren der mathematischen Modell-Anpassung, bei dem die Modellparameter so bestimmt werden, dass die Modellergebnisse mit den in der Realität beobachteten Verläufen möglichst gut übereinstimmen [13, 16, 22, 24, 36, 48-52]. Es existieren unterschiedliche Kalibrierungsverfahren, bspw. das manuelle, das zufällige (Bsp.: Monte Carlo) und das optimierende (Bsp.: Nelder-Mead [53]) Verfahren. Der Kalibrierungsprozess soll grundsätzlich strukturiert und transparent ablaufen und dokumentiert werden; daher sind das zufällige oder das optimierende Verfahren bevorzugt zu verwenden [48, 51, 54, 55]. Grundsätzlich soll auf die Plausibilität der durch die Kalibrierung geschätzten Modellparameter geachtet werden.

Die Validierung ist neben der Kalibrierung und der Transparenz das Instrument, das die Glaubwürdigkeit der generierten Modellergebnisse erhöhen kann [48, 54]. Es werden mehrere Arten der Validierung unterschieden [54]: Bei der Augenscheinvalidität wird das Modell in seiner Funktionsweise samt Annahmen von erfahrenen Experten auf seine Qualität und Plausibilität hin untersucht. Die Verifizierung untersucht, ob das Modell die verwendeten Daten (mathematisch) korrekt verarbeitet und berechnet. Die externe Validierung vergleicht Modellergebnisse mit der bestverfügbaren Evidenz, um die Plausibilität der Berechnungen zu prüfen. Beim Validierungsprozess ist eine rein visuelle Prüfung nicht ausreichend, stattdessen sollen *goodness-of-fit*-Kriterien in Betracht gezogen werden (z. B. Anpassungstests für die prädiktive Verteilung der Daten gemäß dem

Modell [56]). Es soll darauf geachtet werden, dass nicht derselbe Datensatz (samt Endpunkten) zur Kalibrierung und zur Validierung herangezogen wird. Alternativ könnte ein Teil der Daten nicht für die Kalibrierung, sondern für die Validierung verwendet oder es könnte eine cross-model-Validierung durchgeführt werden [57]. Bei der *cross-model*-Validierung werden verschiedene Modelle, die für dieselbe Fragestellung entwickelt wurden, miteinander verglichen. Hierbei wird der gleiche Datensatz in den verschiedenen Modellen verwendet.

1.2.12 Umgang mit Unsicherheit

In der Literatur werden unterschiedliche Arten von Unsicherheit und wie man mit diesen in Modellen umgeht genannt [13, 15, 20, 22-24, 28, 40, 58, 59] (Tabelle 1). Die strukturelle (Modell-) Unsicherheit soll entweder mittels Szenarioanalysen (bspw. Ergebnisse aus verschiedenen Modellen/Modellstrukturen) oder (bevorzugt) mittels Parametrisierung der strukturellen Unsicherheit dargestellt werden [60-62]. Die Parameterunsicherheit sollte mit probabilistischen Sensitivitäts-Analysen (PSA) abgebildet werden. PSA stellen bei dynamischen Modellen allerdings oftmals eine Herausforderung dar, da die Parameter, die die Transmission abbilden, in PSA oft nicht plausible Ergebnisse generieren. Alternativen hierzu sind, dass man die Transmissionsparameter nicht in die PSA miteinbezieht oder dass zwei Modelle entwickelt werden: Ein dynamisches Modell, das die Epidemiologie und damit die Transmission abbildet und ein statisches (Sub-)Modell, das auch eine PSA umfasst. Grundsätzlich sollen für alle Quellen der Unsicherheit, insbesondere für impfspezifische Inputfaktoren, Unsicherheitsanalysen (PSA oder andere Analysen) durchgeführt werden. Zu analysieren sind bspw. die Dauer des Impfschutzes, die Impfquote, die Modelllaufzeit, der Einsatz von Auffrischimpfungen, das Kontaktverhalten und die Zielgruppen. Bei PSA soll die Wahl der für jeden Parameter zugrunde gelegten Wahrscheinlichkeitsverteilungen begründet und erläutert werden. Auch kalibrierte Parameter sollen, wenn möglich, Unsicherheitsanalysen unterzogen werden [37, 63]. Normative Größen wie bspw. die Wahl der Perspektive (GKV- oder gesellschaftliche Perspektive), der Impfstoffpreis, Impfhonorar oder die Höhe der Diskontierungsrate sind nicht in PSA miteinzubeziehen [37, 63]. Gleichwohl sollen mehrere PSA mit bspw. unterschiedlich hohen Diskontierungsraten oder Impfstoffpreisen durchgeführt werden, um die *methodologische/normative* Unsicherheit abzubilden [64]. Die Höhe der Impfquote soll zwischen erwünschten und unerwünschten Bereichen variiert werden.

Sensitivitäts-Analysen				Szenario-Analysen
Typ der Unsicherheit	Parameter Unsicherheit	Methodologische/normative Unsicherheit	Strukturelle/Modell-Unsicherheit	
Deterministische Sensitivitäts-Analyse (DSA)	Ja	Ja	Ja	Ja
Probabilistische Sensitivitäts-Analyse (PSA)	Ja	nicht anwendbar	nicht anwendbar	nicht anwendbar
Beispiele	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeit Kosten 	<ul style="list-style-type: none"> Transmissionsdynamik vs. Diskrete Ereignissimulationen Diskontierungsrate 	<ul style="list-style-type: none"> Modellierung eines Immunstatus (SIS vs. SIR) Replacement 	<ul style="list-style-type: none"> Impfquote Risiko-gruppe

Tabelle 1 Arten von Unsicherheitsanalysen [15, 20, 24, 37, 63, 65]

1.3 Gesundheitsökonomische Evaluation

In diesem Kapitel liegt der Fokus auf Aspekten, die in Bezug auf präventive Impfungen spezieller Herangehensweisen bedürfen. An dieser Stelle sei nochmals explizit erwähnt, dass im Folgenden vorrangig Aspekte behandelt werden, die speziell bei modellbasierten GE von Impfungen Beachtung finden sollten. Zu Aspekten, die hier nicht explizit oder lediglich kurz erläutert werden, finden sich etwa in bereits genannten Methodenpapieren weiterführende Erläuterungen, ohne dass damit eine Festlegung auf die Vorgehensweise in diesen Methodenpapieren verbunden wäre [5, 6, 11].

1.3.1 Datengrundlage

Bei der Auswahl der Daten, die als Grundlage für EM und GE dienen, soll stets auf deren Qualität geachtet werden und sie sollen nur in Betracht gezogen werden, sofern die Verlässlichkeit der Daten als hoch eingeschätzt wird. Vor allem bei der Nutzung von Sekundärdaten sollen entsprechende Leitlinien beachtet werden [66]. Auch bei der Befragung von Experten sind entsprechende Vorgaben zu beachten, siehe IQWiG, Kapitel 4.1.4 [6].

1.3.2 Versorgungspfad

Ein Versorgungspfad erläutert Behandlungsabläufe innerhalb der jeweiligen Indikation in einer zeitlichen Abfolge und strukturiert sie nach Sektoren des Gesundheitssystems. Entsprechend der Auswahl von Komparatoren, die innerhalb einer Modellierung analysiert werden (Kapitel 1.2.4), sollen die Versorgungspfade und die damit einhergehenden Kostenverbräuche abgebildet werden, siehe IQWiG, Kapitel 4.9 [6].

1.3.3 Perspektiven

Im Basisfall soll die gesellschaftliche Perspektive verwendet werden, die GKV-Perspektive soll hingegen in Unsicherheitsanalysen abgebildet werden [9, 13, 14, 21, 28].

1.3.4 Kosten

Die Fachliteratur behandelt ausführlich die Frage, welche Kosten in gesundheitsökonomischen Analysen berücksichtigt werden sollen [5, 6, 13, 21, 67]. Abhängig von der betrachteten Perspektive (siehe Kapitel 1.3.3) sollten verschiedene Kostenkategorien und deren Erstattungsfähigkeit berücksichtigt werden (Tabelle 2): Direkte Kosten stellen den monetär bewerteten Ressourcenverzehr der zu analysierenden Erkrankung dar. Sie werden wiederum unterschieden in direkte medizinische Kosten (bspw. Kosten für einen Krankenhausaufenthalt oder Impfstoffkosten) und direkte nicht medizinische Kosten, wie bspw. Fahrtkosten zum Krankenhaus. *Direkte Kosten*, wie Zu- und Aufzahlungen, die die Versicherten tätigen müssen und von der GKV nicht erstattet werden, werden in der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt. *Indirekte Kosten* beschreiben den Produktionsausfall aufgrund von Arbeitsunfähigkeit und sollen unabhängig vom gewählten Endpunkt auf der (Gesundheits-) Effektseite in der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt werden. Bei der Berechnung des Produktionsausfalls sollte bevorzugt der Friktionskostenansatz verwendet werden [68, 69]. Transferleistungen sind Geldzahlungen bspw. der GKV an den Versicherten aufgrund einer Erkrankung. Hierzu zählt bspw. das Krankengeld, das in der GKV-Perspektive berücksichtigt werden soll.

Kosten-Kategorie	Direkte medizinische Kosten	Direkte nicht-medizinische Kosten	Indirekte Kosten	Transferleistung
Perspektive				
Gesellschaft	Ja	Ja	Ja	Nein
GKV	Ja ³	Ja ³	Nein	Ja ⁴

Tabelle 2 Perspektiven und relevante Kostenkategorien [6]

Bei impfpräventablen Krankheiten, die vorrangig Kinder betreffen, sollen die Zahlungen für den Arbeitsausfall der pflegenden Eltern (Krankengeld bei Erkrankung des Kindes (GKV-Perspektive [Transferleistung]) bzw. indirekte Kosten (gesellschaftlichen Perspektive) berücksichtigt werden (vgl. Tabelle 2 und 3).

³ Kosten, wie Zu- und Aufzahlungen, die die Versicherten tätigen müssen und von der GKV nicht erstattet werden, werden ausschließlich in der gesellschaftlichen Perspektive berücksichtigt.

⁴ Getrennt von den anderen Kosten ausweisen

Produktionsausfall (Gesellschaftliche Perspektive)	$\mathbb{P} = \frac{\Lambda}{(\text{Arbeitnehmer} \times 365)} \times AU$
Krankengeld (Transferleistung, GKV-Perspektive)	$\mathbb{F} = \frac{\Lambda}{(\text{Arbeitnehmer} \times 365)} \times K \times k$
Krankengeld aufgrund Krankheit des Kindes (Transferleistung, GKV-Perspektive)	$\mathbb{F}_K = \frac{\Lambda}{(\text{Arbeitnehmer} \times 365)} \times K_K \times k$
\mathbb{P} =	Produktionsausfallkosten pro Erkrankungsfall
Λ =	Arbeitnehmerentgelt pro Jahr in Deutschland [70]
AU =	Dauer der Arbeitsunfähigkeit $\rightarrow 1 \leq AU \leq \uparrow$
\uparrow =	Maximale Dauer der Lohnfortzahlung, siehe § 3 Abs. 1, EntgFZG; im Todesfall wird die Friktionsperiode (d.h. durchschnittliche Vakanzzeit) angesetzt [71]
\mathbb{F} =	Krankengeldzahlung pro Erkrankungsfall
K =	Dauer des Krankengeldbezuges in Tagen $\rightarrow BG \leq K \leq KG$
BG =	Beginn des Krankengeldbezuges
KG =	Maximale Dauer des Krankengeldbezuges, siehe § 48 Abs. 1, SGB V
k =	Anpassungsfaktor für Höhe des Krankengeldes, siehe § 47 Abs. 1, SGB V
\mathbb{F}_K =	Krankengeldzahlung pro Erkrankungsfall eines Kindes
K_K =	Dauer der Erkrankung des Kindes (im Alter < 12 Jahren) in Tagen $\rightarrow 1 \leq K_K \leq KG_K$
KG_K =	Maximale Dauer des Krankengeldbezuges aufgrund Krankheit des Kindes, siehe § 45 Abs. 2, SGB V

Tabelle 3 Berechnung von Produktionsausfall bzw. Krankengeld

Diese Kosten sollen für den Anteil der sozialversicherungspflichtig erwerbstätigen Bevölkerung oder pflegenden Angehörigen berechnet werden. In Unsicherheitsanalysen können die indirekten Kosten hingegen für alle Erkrankten und/oder pflegenden Angehörigen unabhängig vom Erwerbsstatus berechnet werden, um einen Produktionsausfall von nicht sozialversicherungspflichtigen Arbeiten, wie bspw. Haushaltsführung, zu berücksichtigen.

Fallen Kosten für eine breitangelegte Impfkampagne an, können diese in Sensitivitätsanalysen in der entsprechenden Perspektive berücksichtigt werden, sofern derartige „Vertriebs-“ Kosten nicht bereits im Impfstoffpreis enthalten sind.

1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und qualitätskorrigierte Lebensjahre als Nutzenmaß

Für Kosten-Nutzwertanalysen sind Daten zur Lebensqualität (LQ), gemessen in qualitätskorrigierten Lebensjahren (QALYs), die Grundlage und werden in Europa häufig verwendet [8, 14, 21, 72]. Wenn möglich, sollen valide Daten aus Deutschland herangezogen bzw. soll dargelegt werden, warum Daten aus anderen Ländern verwendet werden und wie ggf. Anpassungen vorgenommen wurden. In Unsicherheitsanalysen soll bei impfpräventablen Infektionskrankheiten, die vorrangig Kinder betreffen, die LQ (gemessen in QALYs) der pflegenden Eltern in allen Perspektiven mitberücksichtigt werden, sofern adäquate Inputdaten vorliegen. Existieren darüber hinaus LQ-Daten zum gesteigerten

Sicherheitsgefühl nach Impfen (utility in anticipation) und/oder LQ-Daten zu Furcht vor Nebenwirkungen nach dem Impfen (fear of adverse events), sollten diese Effekte ebenfalls in Unsicherheitsanalysen untersucht werden.

1.3.6 Diskontierung

Unter Diskontierung versteht sich der gegenwärtige Wert von später anfallenden Kosten und Nutzen/Nutzwert, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten anfallen können und durch die Diskontierung vergleichbarer werden. Sie ist nicht zu verwechseln mit der Inflationierung, d.h. der monetären Entwertung von Produkten und Dienstleistungen durch Anstiege von Preisen. In der Gesundheitsökonomie ist die Höhe und Art der Diskontierung Gegenstand vieler Analysen [8, 9, 13, 24, 25, 28, 40, 64, 73-83]. Der häufigste Ansatz ist der der uniformen und zeitlich konstanten Diskontierung, also Kosten und Nutzen/Nutzwert⁵ werden mit gleich hohen Diskontierungssätzen belegt, die über die (Modelllauf-)Zeit konstant gehalten werden, siehe auch IQWiG [6]. Bei Präventionsmaßnahmen, wie Impfungen, kann die (Art der) Diskontierung einen enormen Einfluss auf die Ergebnisse, speziell auf ICER, haben, da Kosten und Gesundheitseffekte zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Modell auftreten. Demzufolge soll der Effekt der (Art der) Diskontierung auf die Ergebnisse dargestellt werden.

In Basisfallanalysen soll der IQWiG-Ansatz (3 % jeweils für Kosten und Nutzen/Nutzwert über die Zeit hinweg konstant) verwendet werden, um kurative und präventive Interventionen hinsichtlich des Diskontierungsansatzes in Deutschland gleich zu behandeln [6]. In Unsicherheitsanalysen sollen neben den vom IQWiG empfohlenen uniformen und zeitlich konstanten Diskontierungssätzen von 0 % bzw. 5 % noch weitere Analysen folgen: Bei Modellen mit einem Zeithorizont von mehr als 20 Jahren soll einerseits von Beginn an ein zeitlich konstanter differentieller Ansatz (Kosten: 3 % und Nutzen/Nutzwert: 1 %) und in einer weiteren Analyse ein uniformer Ansatz gewählt werden, der eine Reduktion der Diskontierung nach 20 Jahren Modelllaufzeit von 3 % auf 1 % sowohl für Kosten als auch für Nutzen/Nutzwert annimmt [84].

2 Methoden zur Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Evaluationen im Entscheidungsprozess der Ständigen Impfkommission

2.1 Einführung

EM bzw. GE sind nötig, um zukünftige epidemiologische und ökonomische Effekte einer Impfung gegen Infektionskrankheiten auf Bevölkerungsebene abzubilden. Nur so ist es möglich, die effektivste und effizienteste Impfstrategie zu identifizieren und Entscheidungsträger über den erwarteten Bevölkerungsnutzen einer Impfung informieren zu können.

⁵ Dieses Methodenpapier postuliert die Diskontierung von Nutzwerten unabhängig davon, wie entsprechende Lebensqualitätsdaten erhoben wurden.

Bei GE des IQWiG⁶ steht nicht eine zu entwickelnde Versorgungsstrategie mit neuen Arzneimitteln im Fokus, vielmehr ist unter anderem die Berechnung des inkrementellen Kosteneffektivitätsverhältnisses zur Orientierung eines Erstattungsbetrages zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern eines neuen Arzneimittels Zielsetzung der Analyse [85]. Die unterschiedlichen Rahmenbedingungen wurden im Jahr 2010 in einem vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) in Auftrag gegebenen Gutachten aufgeführt (S. 256 [7]):

- (i) Die Preisverhandlung von Impfstoffen liegt nicht im Fokus der STIKO.
- (ii) Bei Impfstoffen gibt es selten (bis nie) mindestens zwei auf dem Markt befindliche Produkte, da es oftmals nur einen oder zwei Anbieter einer bestimmten Impfung gibt.
- (iii) Meistens werden Impfungen mit der Alternative „Nicht-Impfen“ verglichen.

In diesem Kapitel wird beschrieben, wie Ergebnisse aus mathematischen Modellierungen zur Abschätzung der epidemiologischen Effekte und GE aufbereitet und präsentiert werden sollen und wie die STIKO Ergebnisse aus diesen Analysen in ihrem Entscheidungs- bzw. Impfpfempfehlungsprozess berücksichtigen kann.

2.2 Zweck der Berücksichtigung von EM und GE im Entscheidungsprozess der STIKO

Wie in Kapitel 2.1. erläutert, zielt die Berücksichtigung von EM und GE darauf ab, dass die STIKO effektive (z. B. welche Zielgruppen sollen geimpft werden – technische Effizienz) und auch effiziente (z. B. günstigste gesundheitsökonomische Ergebnisse – alloкатive Effizienz) Impfstrategien entwickeln kann [17, 76, 86-107]. Für diese Zielerreichung bieten EM und GE fünf Mehrwerte:

- (i) Modellierung zukünftiger Effekte
- (ii) Identifizierung kritischer Inputfaktoren
- (iii) Identifizierung der effizientesten Impfstrategie
- (iv) Budget-Einflussanalysen
- (v) Entscheidung auf Basis von Kosten-Nutzwert-Verhältnissen anhand eines Schwellenwertes

Die meisten europäischen Länder berücksichtigen gesundheitsökonomische Evaluationen routinemäßig bei der Erarbeitung von Impfpfempfehlungen [4, 107, 108]. Jedoch wird lediglich in vier Ländern (Irland, Vereinigtes Königreich, Polen und Slowakei) ein offizieller Schwellenwert (vgl. Mehrwert v) für die Kosteneffektivität explizit herangezogen [4, 109, 110]. Die STIKO konzentriert sich wie entsprechende Institutionen anderer europäischer Länder ebenfalls auf die Mehrwerte i, ii und iii.

⁶ Nach § 139a Absatz 3 Nr. 2 SGB V kann das IQWiG im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherungen erbrachten Leistungen beauftragt werden Kosten-Nutzen-Bewertungen (KNB) von Arzneimitteln auch unter Bezugnahme von § 35b SGB V durchzuführen. Weiterhin kann eine KNB nach § 139b Absatz 2 SGB V vom Bundesgesundheitsministerium unmittelbar in Auftrag gegeben werden.

2.3 Präsentation und Dokumentation von Ergebnissen aus GE

In Kapitel 1.2.12. wurde bereits der Stellenwert von Unsicherheitsanalysen betont. Für die STIKO ist es unabdingbar, dass zu sämtlichen Inputfaktoren und Modellstrukturen Unsicherheitsanalysen durchgeführt, dokumentiert und präsentiert werden. Darüber hinaus ist es für die STIKO von Relevanz, dass potentielle Unsicherheiten bei der Umsetzung bzw. Ausgestaltung einer Impfstrategie adressiert werden. Hierzu zählen – sofern relevant – Unsicherheitsanalysen insbesondere zu:

- Impfung einer spezifischen bzw. Vergleich verschiedener Altersgruppen
- Impfung der Gesamtbevölkerung oder nur von Risikogruppen
- Impfschema (Anzahl Impfdosen und Impfzeitabstände)
- Existenz bzw. Ausmaß des Herdenschutzes
- Berücksichtigung von Auffrisch- und/oder *catch-up*-Impfungen
- Implementierungsstrategie (bspw. erst Impfung von Risikogruppen und dann Impfung der Gesamtbevölkerung)
- Höhe der angenommenen bzw. erreichten Impfquote

Die Präsentation von Ergebnissen aus Basisfall- sowie Unsicherheitsanalysen soll zumindest folgende Aspekte umfassen:

- Diskontierte und undiskontierte Ergebniswerte
- Absolute Werte und ICERs zu allen relevanten Endpunkten
- Neben ICERs über die gesamte Modelllaufzeit auch ICERs zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Modells
- Ergebnisse aus allen relevanten Perspektiven
- Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurven⁷
- Best- und schlechtest-mögliche Szenarien
- Ein Bericht zum Validierungs- und Kalibrierungsprozess
- Erläuterung der Qualität der Evidenz einzelner Inputdaten
- Diskussion zur beobachteten Variation der Ergebnisse in Unsicherheitsanalysen

Transparenz ist dabei oberstes Gebot und muss sowohl im verwendeten Software-Programmcode als auch in der Berichterstattung gewährleistet sein.

2.4 Informelle Bewertung

In Deutschland existiert kein Schwellenwert für die Kosteneffektivität (siehe Kapitel 2.2), daher entfällt eine Bewertung der Ergebnisse aus GE anhand eines solchen Schwellenwertes.

⁷ X-Achse stellt verschiedene ICER-Werte dar, y-Achse repräsentiert den Anteil der Ergebnisse bspw. aus probabilistischen Sensitivitätsanalysen, der unterhalb der ICER-Werte (x-Achse) sind [111-113].

Ergebnisse aus EM und GE, wie auch anderer Aspekte, die in den Entscheidungsprozess der STIKO einfließen, werden in einer „informellen Bewertung“ Berücksichtigung finden [114]. Wenn sich die STIKO *nach* einer Risiko-Nutzen-Bewertung für eine Impfung ausspricht, wird die effizienteste Impfstrategie identifiziert und ihre Umsetzbarkeit analysiert. Dabei informieren ICER über die effizienteste Impfstrategie; in die Entscheidung der STIKO gehen jedoch vorrangig andere Einflussgrößen, insbesondere die Number Needed to vaccinate (NNV) sowie die Impfnebenwirkungen, ein.

Referenzen

1. § 20 Schutzimpfungen und andere Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe Abs. 2 (2001).
2. **G-BA**. Richtlinie Schutzimpfungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) - in Kraft getreten am 14. Februar 2015. **2007**. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-976/SI-RL_2014-11-20_2014-12-18_iK-2015-02-14.pdf. Accessed 11.06.2015.
3. **STIKO**. Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommission (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen (Version vom 6.2.2014). **2011**. http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Aufgaben_Methoden/SOP.pdf?blob=publicationFile. Accessed 11.06.2015.
4. **Takla A, Wichmann O, Carrillo-Santistevé P, Cotter S, Lévy-Bruhl D, Paradowska-Stankiewicz I et al**. Characteristics and practices of National Immunisation Technical Advisory Groups in Europe and potential for collaboration, April 2014. Evaluation (GRADE). **2015**;5:6.
5. **von der Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R et al**. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundh ökon Qual manag. **2007**;12(05):285-90. doi:10.1055/s-2007-963505.
6. **IQWiG**. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. **2023**. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. Accessed 19.10.2023.
7. **BMG-Gutachten**. Gutachten zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit von Impfstoffen in Deutschland im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Federal Ministry of Health, Germany, Berlin. **2010**. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Sonstiges/Bericht_Gutachten_zur_Verbesserung_der_Wirtschaftlichkeit_von_Impfstoffen_in_Deutschland.pdf Accessed 24.05.2015.
8. **Drummond M, Chevat C, Lothgren M**. Do we fully understand the economic value of vaccines? Vaccine. **2007**;25(32):5945-57.
9. **Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR**. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? The Lancet infectious diseases. **2008**;8(11):727-33. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70258-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70258-5).
10. **Damm O., Ullsch B**. Health Economic Evaluation of Vaccines. Gesundh ökon Qual manag. **2015**;20:1-10.
11. **Ullsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A et al**. Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community. PharmacoEconomics. **2015**;34(3):227-44. doi:10.1007/s40273-015-0335-2.
12. **Bauch CT, Anonychuk AM, Van Effelterre T, Pham BZ, Merid MF**. Incorporating herd immunity effects into cohort models of vaccine cost-effectiveness. Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making. **2009**;29(5):557-69.

13. **Beutels P, Edmunds WJ, Antoñanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R et al.** Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *PharmacoEconomics*. **2002**;20(1):1-7.
14. **Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall J.** Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. *Expert review of vaccines*. **2003**;2(5):649-60.
15. **Brisson M, Edmunds WJ.** Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. **2006**;26(5):434-46.
16. **de Vries R, Kretzschmar M, Schellekens JFP, Versteegh FGA, Westra TA, Roord JJ et al.** Cost-effectiveness of adolescent pertussis vaccination for the netherlands: Using an individual-based dynamic model. *PLoS ONE*. **2010**;5(10).
17. **Debicki D, Ferko N, Demarteau N, Gallivan S, Bauch C, Anonychuk A et al.** Comparison of detailed and succinct cohort modelling approaches in a multi-regional evaluation of cervical cancer vaccination. *Vaccine*. **2008**;26 Suppl 5:16-28.
18. **Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ.** Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Statistics in medicine*. **1999**;18(23):3263-82.
19. **Ethgen O, Standaert B.** Population- versus cohort-based modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. **2012**;30(3):171-81. doi:10.2165/11593050-000000000-00000.
20. **Jit M, Brisson M.** Modelling the epidemiology of infectious diseases for decision analysis: A primer. *PharmacoEconomics*. **2011**;29(5):371-86.
21. **Kauf TL.** Methodological concerns with economic evaluations of meningococcal vaccines. *PharmacoEconomics*. **2010**;28(6):449-61.
22. **Kim SY, Goldie SJ.** Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *PharmacoEconomics*. **2008**;26(3):191-215.
23. **Mauskopf J, Talbird S, Standaert B.** Categorization of methods used in cost-effectiveness analyses of vaccination programs based on outcomes from dynamic transmission models. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. **2012**;12(3):357-71. doi:10.1586/erp.12.11.
24. **Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J et al.** Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. **2012**;32(5):712-21. doi:10.1177/0272989X12454578.
25. **Postma MJ.** Public health economics of vaccines in the Netherlands: Methodological issues and applications. *Journal of Public Health*. **2008**;16(4):267-73.
26. **Pradas-Velasco R, Antoñanzas-Villar F, Martínez-Zárte MP.** Dynamic modelling of infectious diseases: an application to the economic evaluation of influenza vaccination. *PharmacoEconomics*. **2008**;26(1):45-56.

27. **Standaert B, Demarteau N, Talbird S, Mauskopf J.** Modelling the effect of conjugate vaccines in pneumococcal disease: cohort or population models? *Vaccine*. **2010**;28 Suppl 6:G30-8. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.015.
28. **Walker DG, Hutubessy R, Beutels P.** WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine*. **2010**;28(11):2356-9.
29. **WHO.** WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Geneva. **2008**. http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf. Accessed December 6, 2010.
30. **Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ et al.** State-Transition Modeling: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. *Value in Health*. **2012**;15(6):812-20. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.014>.
31. **Brennan A, Chick SE, Davies R.** A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. **2006**;15(12):1295-310.
32. **DESTATIS.** Bevölkerungsvorausberechnung. **2016**. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausber_echnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html. Accessed February 10, 2016.
33. **Willem L, Stijven S, Vladislavleva E, Broeckhove J, Beutels P, Hens N.** Active Learning to Understand Infectious Disease Models and Improve Policy Making. *PLoS computational biology*. **2014**;10(4):e1003563.
34. **Biomarkers Definitions Working G.** Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. **2001**;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
35. **Van de Velde N, Brisson M, Boily MC.** Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine*. **2010**;28(33):5473-84. doi:10.1016/j.vaccine.2010.05.056.
36. **Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S.** Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment. *Pharmacoeconomics*. **2006**;24(4):355-71.
37. **Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M.** Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty in Decision-Analytic Models: A Practical Guide. *Medical Decision Making*. **2011**;31(4):675-92. doi:10.1177/0272989x11409240.
38. **Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, Longini IM, Jr.** Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol*. **2008**;168(12):1343-52. doi:10.1093/aje/kwn259.
39. **Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM, Jr.** Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol*. **1997**;146(10):789-803.

40. **Postma MJ, Westra TA, Quilici S, LARGERON N.** Economic evaluation of vaccines: specificities and future challenges illustrated by recent European examples. *Expert review of vaccines*. **2013**;12(5):555-65.
41. **WHO.** Annex 1 Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations | WHO Technical Report, Series No. 924, 2004. **2004**.
http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/035-101.pdf?ua=1. Accessed January 28, 2016.
42. **Mclean AR, Blower SM.** Imperfect vaccines and herd immunity to HIV. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. **1993**;253(1336):9-13.
43. **Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, Del Fava E, Guzzetta G, Faustini L et al.** Perspectives on the impact of varicella immunization on herpes zoster. A model-based evaluation from three European countries. *PLoS One*. **2013**;8(4):e60732. doi:10.1371/journal.pone.0060732.
44. **Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R et al.** Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. **2008**;5(3):e74. doi:10.1371/journal.pmed.0050074.
45. **Fumanelli L, Ajelli M, Manfredi P, Vespignani A, Merler S.** Inferring the Structure of Social Contacts from Demographic Data in the Analysis of Infectious Diseases Spread. *PLoS Computational Biology*. **2012**;8(9):e1002673. doi:10.1371/journal.pcbi.1002673.
46. **Poletti P, Melegaro A, Ajelli M, del Fava E, Guzzetta G, Faustini L et al.** Perspectives on the Impact of Varicella Immunization on Herpes Zoster. A Model-Based Evaluation from Three European Countries. *PLoS ONE*. **2013**;8(4).
47. **Gray A, Clarke P, Wolstenholme J.** *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care*. Oxford Handbooks in Health Economic Evaluation; **2011**.
48. **Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS.** Calibration methods used in cancer simulation models and suggested reporting guidelines. *Pharmacoeconomics*. **2009**;27(7):533-45.
49. **Taylor DC, Pawar V, Kruzikas D, Gilmore KE, Pandya A, Iskandar R et al.** Methods of model calibration: observations from a mathematical model of cervical cancer. *Pharmacoeconomics*. **2010**;28(11):995-1000. doi:10.2165/11538660-000000000-00000.
50. **Taylor DC, Pawar V, Kruzikas DT, Gilmore KE, Sanon M, Weinstein MC.** Incorporating calibrated model parameters into sensitivity analyses: deterministic and probabilistic approaches. *Pharmacoeconomics*. **2012**;30(2):119-26.
51. **Vanni T, Karnon J, Madan J, White RG, Edmunds WJ, Foss AM et al.** Calibrating Models in Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*. **2011**;29(1):35-49.
52. **Weinstein MC.** Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. **2006**;24(11):1043-53.
53. **Nelder JA, Mead R.** A Simplex Method for Function Minimization. *The Computer Journal*. **1965**;7(4):308-13. doi:10.1093/comjnl/7.4.308.

54. **Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB et al.** Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* **2012**;15(6):843-50. doi:10.1016/j.jval.2012.04.012.
55. **Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C et al.** Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value in Health.* **2003**;6(1):9-17.
56. **Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N et al.** Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology (Cambridge, Mass).* **2010**;21(1):128-38. doi:10.1097/ede.0b013e3181c30fb2.
57. **Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB.** Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* **1996**;15(4):361-87. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
58. **Duintjer Tebbens RJ, Thompson KM, Hunink MG, Mazzuchi TA, Lewandowski D, Kurowicka D et al.** Uncertainty and sensitivity analyses of a dynamic economic evaluation model for vaccination programs. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* **2008**;28(2):182-200.
59. **Szucs TD.** Health economic research on vaccinations and immunisation practices--an introductory primer. *Vaccine.* **2005**;23(17-18):2095-103.
60. **Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG.** Structural and parameter uncertainty in Bayesian cost-effectiveness models. *Journal of the Royal Statistical Society Series C, Applied statistics.* **2010**;59(2):233-53. doi:10.1111/j.1467-9876.2009.00684.x.
61. **Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD.** Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society).* **2009**;172(2):383-404. doi:10.1111/j.1467-985X.2008.00573.x.
62. **Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD.** A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making.* **2011**;31(4):662-74. doi:10.1177/0272989X11406986.
63. **Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD.** Model Parameter Estimation and Uncertainty: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-6. *Value in Health.* **2012**;15(6):835-42. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.014>.
64. Welte R, Leidl R, Greiner W, Postma M. Health economics of infectious diseases. *Modern Infectious Disease Epidemiology.* Springer; 2010. p. 249-75.
65. **Jain R, Grabner M, Onukwugha E.** Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics.* **2011**;29(4):297-314. doi:10.2165/11584630-000000000-00000.
66. **DGEpi.** Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen 3. Fassung 2012. **2012.** http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GPS_fassung3.pdf Accessed August 13, 2015.

67. **Krol M, Brouwer W.** How to Estimate Productivity Costs in Economic Evaluations. *PharmacoEconomics*. **2014**;32(4):335-44.
68. **Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, Van Roijen L.** The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *Journal of health economics*. **1995**;14(2):171-89.
69. **Erdogan-Ciftci E, Koopmanschap M.** PC2 Estimation of Productivity Costs Using the Friction Cost Method: New Evidence Using National Data. *Value in Health*. **2011**;14(7):A235-A6.
70. **DESTATIS.** Definition: Arbeitnehmerentgelt. In: Statistisches Bundesamt. **2016**. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesamtwirtschaftUmwelt/VGR/Glossar/Arbeitnehmerentgelt.html>. Accessed February 4, 2016.
71. **Bundesagentur für Arbeit.** Analyse der gemeldeten Arbeitsstellen In: Statistik der Bundesagentur für Arbeit. **2015**. <https://statistik.arbeitsagentur.de/Navigation/Statistik/Statistik-nach-Themen/Arbeitslose-und-gemeldetes-Stellenangebot/Gemeldete-Stellen/Gemeldete-Arbeitsstellen-Nav.html>. Accessed February 10, 2016.
72. **ISPOR.** Pharmacoeconomic Guidelines Around The World. **2015**. <http://www.ispor.org/peguidelines/index.asp>. Accessed July 14, 2015 2015.
73. **Klock RM, Brouwer WBF, Annemans LJP, Bos JM, Postma MJ.** Towards a healthier discount procedure. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. **2005**;5(1):59-63. doi:10.1586/14737167.5.1.59.
74. **O'Mahony JF, de Kok IM, van Rosmalen J, Habbema JD, Brouwer W, van Ballegooijen M.** Practical implications of differential discounting in cost-effectiveness analyses with varying numbers of cohorts. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. **2011**;14(4):438-42.
75. **Parouty M, Le H, Krooshof D, Postma M.** Differential Time Preferences for Money and Quality of Life. *PharmacoEconomics*. **2014**:1-9.
76. **Phillips KA, Holtgrave DR.** Using cost-effectiveness/cost-benefit analysis to allocate health resources: A level playing field for prevention? *American Journal of Preventive Medicine*. **1997**;13(1):18-25.
77. **Tasset A, Nguyen VH, Wood S, Amzian K.** Discounting: Technical issues in economic evaluations of vaccination. *Vaccine*. **1999**;17(SUPPL. 3):75-80.
78. **West RR.** Economic rate of discount and estimating cost benefit of viral immunisation programmes. *Reviews in medical virology*. **1999**;9(1):51-5.
79. **Westra TA, Parouty M, Brouwer WB, Beutels PH, Rogoza RM, Rozenbaum MH et al.** On discounting of health gains from human papillomavirus vaccination: effects of different approaches. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. **2012**;15(3):562-7.

80. **HAS.** Choice in methods for Economic Evaluation. **2012.** http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf. Accessed December 18, 2012.
81. **Skoupá J, Annemans L, Hájek P.** Health Economic Data Requirements and Availability in the European Union: Results of a Survey Among 10 European Countries. Value in Health Regional Issues. **2014**;4:53-7.
82. **Jit M, Mibe W.** Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. Vaccine. **2015**;33(32):3788-94. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.084>.
83. **Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ.** Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. Health Econ. **2011**;20(1):2-15. doi:10.1002/hec.1612.
84. **Schad M, John J.** Towards a social discount rate for the economic evaluation of health technologies in Germany: an exploratory analysis. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. **2012**;13(2):127-44. doi:10.1007/s10198-010-0292-9.
85. § 130b Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern über Erstattungsbeträge für Arzneimittel, Abs. 8 SGB V.
86. **Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schünemann HJ, Group AEBRW.** Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine. **2011**;29(49):9171-6.
87. **Burchett HE, Mounier-Jack S, Griffiths UK, Mills AJ.** National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. Health policy and planning. **2012**;27 Suppl 2:62-76.
88. **Dempsey AF, Cowan AE, Stokley S, Messonnier M, Clark SJ, Davis MM.** The role of economic information in decision-making by the Advisory Committee on Immunization Practices. Vaccine. **2008**;26(42):5389-92.
89. **Drummond M.** Funding processes for new vaccines: The need for greater understanding of the economic issues. Journal of Public Health. **2008**;16(4):261-5.
90. **Erickson LJ, De Wals P, Farand L.** An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine. **2005**;23(19):2470-6.
91. **Farrant A.** The fair innings argument and increasing life spans. Journal of Medical Ethics. **2009**;35(1):53-6. doi:10.1136/jme.2007.023762.
92. **Freed GL.** The structure and function of immunization advisory committees in Western Europe. Human vaccines. **2008**;4(4):292-7.
93. **Goetghebeur M, Wagner M, Khoury H, Levitt R, Erickson L, Rindress D.** Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking - the EVIDEM framework and potential applications. BMC Health Services Research. **2008**;8(1):270.

94. **Hall AJ**. The United Kingdom Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *Vaccine*. **2010**;28 Suppl 1:54-7.
95. **Houweling H, Verweij M, Ruitenbergh EJ, National Immunisation Programme Review Committee of the Health Council of the N**. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine*. **2010**;28(17):2924-31.
96. **Hutubessy R, Henao AM, Namgyal P, Moorthy V, Hombach J**. Results from evaluations of models and cost-effectiveness tools to support introduction decisions for new vaccines need critical appraisal. *BMC medicine*. **2011**;9.
97. **Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, Warshawsky BF, Desai S, FarhangMehr M**. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. **2010**;28 Suppl 1:58-63.
98. **Jacobs P**. Are economic evaluations an important tool in vaccine policy decisions? Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. **2011**;11(5):507-11.
99. **Kimman TG, Boot HJ, Berbers GA, Vermeer-de Bondt PE, Ardine de Wit G, de Melker HE**. Developing a vaccination evaluation model to support evidence-based decision making on national immunization programs. *Vaccine*. **2006**;24(22):4769-78.
100. **Newall AT, Reyes JF, Wood JG, McIntyre P, Menzies R, Beutels P**. Economic evaluations of implemented vaccination programmes: key methodological challenges in retrospective analyses. *Vaccine*. **2014**;32(7):759-65.
101. **Nohynek H**. The Finnish decision-making process to recommend a new vaccine: From vaccine research to vaccination policy. *Journal of Public Health*. **2008**;16(4):275-80.
102. **Piso B, Wild C**. Decision support in vaccination policies. *Vaccine*. **2009**;27(43):5923-8.
103. **Piso B, Zechmeister I, Geiger-Gritsch S**. Criteria for vaccine introduction: Results of a DELPHI discussion among international immunisation experts on a stepwise decision-making procedure. *Journal of Public Health*. **2011**;19(1):73-80.
104. **Spicher VM**. The Federal Vaccination Commission in Switzerland: an officially appointed independent commission ensuring evidence-based recommendations and transparent procedures. *Vaccine*. **2010**;28 Suppl 1:48-53.
105. **Thokala P, Duenas A**. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value in Health*. **2012**;15(8):1172-81. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.015>.
106. **Welte R, Trotter CL, Edmunds WJ, Postma MJ, Beutels P**. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *Pharmacoeconomics*. **2005**;23(9):855-74.
107. **Nohynek H, Wichmann O, D Ancona F, Gatekeepers VN**. National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. **2013**;19(12):1096-105.

108. **ISPOR**. COMPARATIVE TABLE (Compare selected Countries on selected Key Features). **2013**. <http://www.ispor.org/peguidelines/COMP3.asp>
109. **Skoupá J, Annemans L, Hájek P**. Health Economic Data Requirements and Availability in the European Union: Results of a Survey Among 10 European Countries. Value in Health Regional Issues. **2014**;4(0):53-7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.06.003>.
110. **Hall AJ**. The United Kingdom Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Vaccine. **2010**;28, Supplement 1(0):A54-A7. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.034>.
111. **Fenwick E, Byford S**. A guide to cost-effectiveness acceptability curves. The British Journal of Psychiatry. **2005**;187(2):106-8. doi:10.1192/bjp.187.2.106.
112. **Fenwick E, Claxton K, Sculpher M**. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. Health Economics. **2001**;10(8):779-87. doi:10.1002/hec.635.
113. **Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A**. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. Health Economics. **2004**;13(5):405-15. doi:10.1002/hec.903.
114. **RKI**. Nationales Symposium zum Thema "Berücksichtigung gesundheitsökonomischer Evidenz bei der Einführung neuer Impfungen in Deutschland - 21.01.2015. **2015**. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/STEERING-Projekt/NatSymp_Jan2015.html. Accessed July 20 2015.

Danksagung

Der Dank gilt dem Bundesministerium für Gesundheit für die Finanzierung des Steering Projektes und dem Beraterstab des Projekts (Herr Oliver Damm von der Universität Bielefeld; Herr PD Dr. med. Matthias Perleth vom Gemeinsamen Bundesausschuss und Herr Prof. Dr. rer. pol. Jürgen Wasem von der Universität Duisburg-Essen), auf dessen Basis die Version 1.0 dieses Methodenpapier erarbeitet wurde. Details zum Projekt sind unter www.rki.de/steering abrufbar.

ROBERT KOCH INSTITUT



Kontakt:

Geschäftsstelle der Ständigen Impfkommission
beim Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Impfprävention, STIKO
Seestraße 10
13353 Berlin
E-Mail: STIKO-Geschaeftsstelle@rki.de

