



IQWiG-Berichte – Nr. 1159

**Transkranialer
Magnetresonanz-gesteuerter
fokussierter Ultraschall (TK-
MRgFUS) zur Behandlung des
essenziellen Tremors**

2. Addendum zum Auftrag H20-05

Addendum

Auftrag: H21-08
Version: 1.0
Stand: 09.07.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors – 2. Addendum zum Auftrag H20-05

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.05.2021

Interne Auftragsnummer

H21-08

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Andrea Steinzen
- Ralf Bender
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland
- Sibylle Sturtz

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Magnetresonanztomographie, essenzieller Tremor, Register, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Magnetic Resonance Imaging, Essential Tremor, Registries, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung des Addendums	2
3 Eckpunkte einer registerbasierten Studie	3
3.1 Grundsätzliche Überlegungen zur Umsetzbarkeit	3
3.2 Studiendesign	3
3.3 Studienfragestellung	3
3.4 Studienplanung	4
3.5 Datenerhebung	6
3.5.1 Suche nach potenziell geeigneten Registern	6
3.5.2 Aufbau eines neuen Indikationsregisters.....	6
3.6 Aussagekraft der Studie	9
4 Erfolgsaussichten	11
5 Literatur	12
Anhang A – Suchstrategien	13
A1.1 Bibliografische Datenbanken	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der registerbasierten Studie	4
Tabelle 2: Zusammenstellung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcomes
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
THS	Tiefe Hirnstimulation
TK-MRgFUS	Transkranialer Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 27.05.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H20-05 beauftragt, mögliche Eckpunkte einer registerbasierten, nicht randomisierten Studie in Ergänzung zur randomisierten Erprobungsstudie zu beschreiben.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, für den Transkraniellen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall zur Behandlung des medikamenten-resistenten essenziellen Tremors bei Patientinnen und Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen,

- mögliche Eckpunkte einer registerbasierten, nicht randomisierten Studie zu beschreiben

in Ergänzung zu der in der §-137h-Bewertung H20-05 skizzierten randomisierten Erprobungsstudie.

Eckpunkte einer registerbasierten Studie

Die Skizzierung einer registerbasierten Studie in Ergänzung zur randomisierten Erprobungsstudie erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Indikation extrem selten ist. Dies führt in einigen Aspekten der Studienplanung zu einem pragmatischen Vorgehen. Die Eckpunkte der registerbasierten Studie umfassen die Empfehlung, eine Studie mit prospektivem Design zu konzipieren. Die Fragestellung (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) entspricht derjenigen der in H20-05 skizzierten, randomisierten Erprobungsstudie. Wesentliche Komponenten der Studienplanung sind ein explizites, vor Beginn der Datenerhebung finalisiertes Studienprotokoll, das insbesondere die Präspezifikation möglicher Confounder umfasst und Angaben zu Umfang und Dauer der Datenerhebung enthält.

Über eine Recherche nach Indikationsregistern zum essenziellen Tremor konnte kein potenziell geeignetes Register identifiziert werden. Für die Datenerhebung ist somit der Aufbau eines neuen Registers notwendig. Der notwendige Zeitraum zum Aufsetzen eines solchen neuen Registers wird – abhängig von verschiedenen Faktoren – auf ca. 1 bis 4 Jahre geschätzt. Es werden Qualitätskriterien für Indikationsregister gelistet, die dem Ziel einer möglichst hohen Ergebnisqualität dienen.

Erfolgsaussichten

Eine registerbasierte Studie, die geeignet ist, mögliche, in der randomisierten Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen, ist grundsätzlich möglich. Die Durchführung einer solchen registerbasierten Studie ist mit einem hohen Aufwand verbunden, u. a. da bislang kein geeignetes Register bekannt ist und dementsprechend der Aufbau eines neuen Registers erforderlich ist. Aufgrund der extremen Seltenheit der Indikation wird die Planung der Studie in einigen Aspekten einem pragmatischen Ansatz folgen müssen. Dennoch könnten nach einigen Jahren die Ergebnisse herangezogen werden, um mögliche, in der randomisierten

Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen. Für den Fall, dass in die randomisierte Erprobungsstudie weniger als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend rekrutiert wird, könnte eine solche registerbasierte Studie zumindest als eine grobe Orientierung für eine Richtlinienentscheidung am Ende der Erprobung dienen. Die Aussagekraft wird vor allem davon abhängen, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich in dem Register erfasst werden. Gegenüber dem Status Quo würde mit der randomisierten Erprobungsstudie und der skizzierten, ergänzenden registerbasierten Studie für die vorliegende extrem seltene Indikation die beste Datenbasis geschaffen werden, die unter den gegebenen Umständen in Deutschland möglich ist.

Eine Möglichkeit, um mehr Patientinnen und Patienten in die registerbasierte Studie einzuschließen und damit die Aussagekraft zu erhöhen, liegt in einer internationalen Öffnungsoption der Studie.

1 Hintergrund

Im Rahmen der §-137h-Bewertung H20-05 [1] (und dem zugehörigen Addendum H21-04 [2]) blieb für die Population von Patientinnen und Patienten mit Medikamenten-resistentem essenziellen Tremor, die für eine Tiefe Hirnstimulation (THS) infrage kommen, unklar, ob die Behandlung mittels Transkranialem Magnetresonanz-gesteuertem fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) im Vergleich zur THS einen höheren, vergleichbaren oder geringeren Nutzen aufweist. In Konsequenz wurden Eckpunkte einer randomisierten Erprobungsstudie skizziert. Da die Erfolgsaussichten dieser randomisierten Erprobungsstudie insbesondere wegen möglicher Rekrutierungsschwierigkeiten als unsicher betrachtet wurden, wurde eine Ergänzung durch ein indikationsbezogenes Register als hilfreich erachtet.

In Ergänzung der §-137h-Bewertung H20-05 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit Schreiben vom 27.05.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) beauftragt, für die zuvor genannte Population und Methode mögliche Eckpunkte einer registerbasierten, nicht randomisierten Studie in Ergänzung zur randomisierten Erprobungsstudie zu beschreiben.

2 Fragestellung des Addendums

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, für den Transkranialen Magnetresonanz-gesteuerten fokussierten Ultraschall zur Behandlung des medikamenten-resistenten essenziellen Tremors bei Patientinnen und Patienten, die für eine Tiefe Hirnstimulation infrage kommen,

- mögliche Eckpunkte einer registerbasierten, nicht randomisierten Studie zu beschreiben

in Ergänzung zu der in der §-137h-Bewertung H20-05 skizzierten randomisierten Erprobungsstudie.

Die vergleichenden Analysen aus einer solchen registerbasierten, nicht randomisierten Studie könnten im Idealfall helfen, mögliche, in der randomisierten Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen. Für den Fall, dass in die Erprobungsstudie nochmals weniger als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend rekrutiert wird, könnte eine solche registerbasierte, nicht randomisierte Studie zumindest als eine grobe Orientierung für eine Richtlinienentscheidung am Ende der Erprobung dienen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Eckpunkte einer registerbasierten Studie

3.1 Grundsätzliche Überlegungen zur Umsetzbarkeit

Aktuelle Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus zeigen, dass im Jahr 2019 31 Personen mit essenziellem Tremor mit einer unilateralen THS (10 Personen) oder einem TK-MRgFUS (21 Personen) behandelt wurden [3]. Vor diesem Hintergrund der extremen Seltenheit der Indikation scheint eine registerbasierte Studie nach den üblichen Standards (z. B. mit präspezifiziertem statistischen Analyseplan zur Auswertung der Daten mithilfe eines Regressionsmodells) wenig realistisch. Im Folgenden wird entsprechend skizziert, welche Eckpunkte eine registerbasierte Studie idealtypisch erfüllt, welche Mindestanforderungen auch nach dem Stand der Erkenntnisse für die vorliegende Indikation gelten und an welchen Stellen Modifikationen vorgenommen werden sollten, um eine bestmögliche Datengrundlage – ergänzend zur geplanten randomisierten Erprobungsstudie [1] – zur Entscheidungsfindung zu generieren.

3.2 Studiendesign

Gemäß Auftrag wird eine registerbasierte Studie in Ergänzung zur randomisierten Erprobungsstudie skizziert. Der organisatorische Rahmen für die mögliche Studie wird durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland vorgegeben.

Anzustreben ist eine prospektive Studie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe, denn ein prospektives Design ermöglicht im Vergleich zu einem retrospektiven Design unter anderem eine validere Studienplanung und eine validere, umfassendere und vollständigere Datenerfassung. Dies betrifft insbesondere Confounder. Ebenso ermöglicht ein prospektives Design eine einheitliche Operationalisierung von zu erhebenden Endpunkten. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen trägt im Vergleich zu zeitlich nicht parallelen („historischen“) Kontrollen dazu bei, den möglichen Einfluss von Confoundern (insbesondere aufgrund von Selektionseffekten) besser kontrollieren zu können.

3.3 Studienfragestellung

Die Fragestellung der registerbasierten Studie und damit das PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcomes) entspricht dem PICO der in H20-05 skizzierten, randomisierten Erprobungsstudie. In Tabelle 1 ist es in aller Kürze dargestellt. Detaillierte Angaben sind der §-137h-Bewertung H20-05 zu entnehmen [1].

Tabelle 1: PICO der registerbasierten Studie

P(opulation)	Patientinnen und Patienten mit medikamentenrefraktärem essenziellem Tremor, für die eine einseitige Behandlung geeignet ist, und die für eine TK-MRgFUS-Behandlung sowie für eine THS infrage kommen
I(ntervention)	TK-MRgFUS
C(omparator)	unilaterale THS
O(utcomes)	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kombinierter Endpunkt „Therapieerfolg“ (Erhebung 12 Monate nach Intervention) – operationalisiert aus den 2 Komponenten relevante Reduktion der Tremorsymptomatik und Abwesenheit von neurologischen UEs <p>sekundäre Endpunkte, insbesondere^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Krankenhausverweildauer ▪ weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
<p>a. Ob die genannten sekundären Endpunkte alle über ein Register erfasst werden können, muss durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Rahmen der Studienplanung geprüft werden.</p> <p>THS: Tiefe Hirnstimulation; TK-MRgFUS: Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

3.4 Studienplanung

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Planung registerbasierter, nicht randomisierter Studien detailliert beschrieben [4]. Wesentliche Komponenten dieser Planung sind ein explizites, vor Beginn der Datenerhebung finalisiertes Studienprotokoll inklusive präspezifiziertem statistischem Analyseplan, das

- die Emulation einer Zielstudie enthält,
- die Präspezifikation möglicher Confounder und deren Adjustierung in der Analyse umfasst und
- Angaben zu Umfang und Dauer der Datenerhebung enthält.

In der vorliegenden Indikation mit einer erwartbar sehr geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten scheinen nicht alle diese Komponenten realisierbar zu sein. Insbesondere die Erstellung eines präspezifizierten statistischen Analyseplans ist aufgrund seiner fraglichen Anwendbarkeit nicht zielführend. Er könnte anstelle dessen beispielsweise nach etwa 2 Jahren vorgelegt werden, wenn abzusehen ist, mit wie vielen Patientinnen und Patienten insgesamt kalkuliert werden kann. Auch die Emulation einer Zielstudie scheint für die Planung der hier skizzierten registerbasierten Studie nicht erforderlich zu sein.

Präspezifikation relevanter Confounder

Der Präspezifikation relevanter Confounder kommt innerhalb der Studienplanung eine Schlüsselrolle zu, um den Einfluss der Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen mittels

Adjustierung für jene relevanten Confounder auszugleichen bzw. abschätzen zu können, wenn eine Adjustierung aufgrund des zu geringen Umfangs an Patientinnen und Patienten nicht möglich ist. Im Idealfall zeigen die Confounder, dass beide Behandlungsgruppen in ihrer Struktur hinreichend vergleichbar sind, sodass einfache (univariate) Vergleiche für eine Abschätzung durchgeführt werden können. Aufgrund ihrer Schlüsselrolle müssen die relevanten Confounder systematisch identifiziert werden, z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur und unter Einbindung von Fach-Experten. Eine abschließende Liste ist entsprechend im Rahmen der Studienplanung durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu erstellen. Im Folgenden werden lediglich mögliche Confounder angeführt:

- Alter
- Krankheitsdauer
- präoperativer Schweregrad des Tremors
- Tremortyp / Erscheinungsform des Tremors

Darüber hinaus sollten für den vorliegenden Vergleich zweier nicht medikamentöser Methoden Zentrumseffekte bedacht werden, da das für die Datenerhebung heranzuziehende Register sowohl Patientinnen und Patienten aus Zentren rekrutieren sollte, die sowohl die TK-MRgFUS-Methode als auch die THS anbieten, als auch Zentren, die nur eine der beiden Methoden durchführen (siehe Abschnitt 3.5.2).

Umfang und Dauer der Datenerhebung

Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, scheint die Voraussetzung eines ausreichenden Umfangs an zu erfassenden Patientinnen und Patienten nicht erfüllt zu sein, um eine Datenanalyse auf Basis eines Regressionsmodells sinnvoll durchführen zu können. Eine Fallzahlplanung mit Berücksichtigung von Erfolgsraten, Confoundern und möglichen Wechselwirkungen erfolgt entsprechend nicht. Eine Mindestanforderung, die an die Stelle dieser sonst üblichen Kalkulation der Rekrutierungszahl tritt, ist, dass Daten zu allen Patientinnen und Patienten, die mit einer der beiden Interventionen behandelt werden, aber nicht an der randomisierten Erprobungsstudie teilnehmen, in diese registerbasierte Studie einfließen sollten. Ein konsekutiver Einschluss – mindestens an den Zentren, in denen beide Interventionen durchgeführt werden, idealerweise aber auch an weiteren Zentren, die nur eine der Interventionen anbieten – sollte erfolgen, um Selektionseffekte möglichst sicher auszuschließen.

Die Studiendauer könnte perspektivisch – analog zur geplanten randomisierten Erprobungsstudie – 5 Jahre betragen und sich zusammensetzen aus der notwendigen Zeit für die Studienvorbereitung, die Rekrutierung (3 Jahre), die Nachbeobachtung (1 Jahr) sowie die Auswertung.

3.5 Datenerhebung

Gemäß Auftrag wurde in den vorangegangenen Abschnitten eine registerbasierte Studie in Ergänzung zur randomisierten Erprobungsstudie skizziert. Dementsprechend wird die Datenerhebung über ein Indikationsregister erfolgen, bei dem Patientenmerkmale das Einschlusskriterium darstellen. Ein Prozedurenregister (allein zur TK-MRgFUS-Behandlung) wäre hingegen nicht ausreichend.

2 Möglichkeiten stehen grundsätzlich für die Datenerhebung zur Verfügung: die Auswahl eines bereits existierenden oder der Aufbau eines neuen Indikationsregisters.

3.5.1 Suche nach potenziell geeigneten Registern

Die Recherche nach Indikationsregistern zum essenziellen Tremor erfolgte zum einen mittels fokussierter Recherche in MEDLINE (Suche am 31.05.2021, zugehörige Suchstrategie siehe Anhang A). Zum anderen wurde eine Suche im Internet durchgeführt.

Die fokussierte Recherche erbrachte insgesamt 85 Treffer.

Durch diese Suche wurde kein potenziell geeignetes Indikationsregister identifiziert. Auch durch die Suche im Internet konnte kein potenziell geeignetes Register identifiziert werden – weder im In- noch im Ausland.

Für die Datenerhebung ist somit der Aufbau eines neuen Indikationsregisters notwendig (siehe Abschnitt 3.5.2).

3.5.2 Aufbau eines neuen Indikationsregisters

Der Aufbau eines neuen Indikationsregisters geht mit der Einhaltung von Rahmenbedingungen sowie der Erfüllung von Anforderungen einher, auf die im Folgenden eingegangen wird (detaillierte Angaben siehe Rapid Report A19-43 [4]).

Zeitraum zum Aufsetzen eines neuen Registers

Der notwendige Zeitraum zum Aufsetzen eines neuen Registers wird – abhängig von verschiedenen Faktoren wie z. B. bereits vorhandener Infrastruktur oder Bereitschaft zur Teilnahme in der Fläche durch bestehende Verbände von Fachärztinnen und -ärzten – auf ca. 1 bis 4 Jahre geschätzt. Innerhalb dieses Zeitfensters können teilweise parallel die notwendigen Vorbereitungen für die registerbasierte Studie getroffen werden (siehe Abschnitt 3.4).

Qualitätskriterien

In Tabelle 2 sind Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien gelistet. Sie stellen eine Mischung aus Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualitätsmerkmalen dar, wobei die ersten beiden dem Ziel einer möglichst hohen Ergebnisqualität dienen. Die Liste enthält sowohl Basiskriterien für ein Register als auch solche, die besondere oder sogar spezifische Relevanz für registerbasierte Studien haben [4].

Diese Kriterienliste kann als Ausgangspunkt für den Aufbau eines neuen Indikationsregisters dienen. Nicht alle Merkmale sind als obligat zu betrachten. Es ist aber davon auszugehen, dass umso bessere Ergebnisse zu erwarten sind, je mehr dieser Kriterien in hohem Maße erfüllt sind. Für den vorliegenden Anwendungsfall, den Vergleich der Methoden TK-MRgFUS und THS zur Behandlung des essenziellen Tremors, sollte deshalb im Rahmen des Aufbaus eines neuen Indikationsregisters geprüft werden, ob und in welchem Ausmaß jedes einzelne Kriterium erfüllt sein muss bzw. welchen Einfluss eine mögliche Nichterfüllung auf die Ergebnisqualität vermutlich hätte. Beispielhaft werden als sehr wichtige Kriterien in der vorliegenden Fragestellung die Präspezifikation relevanter Confounder (siehe Abschnitt 3.4) sowie Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse genannt. Das Kriterium Präspezifizierung der Auswertungsmethodik im statistischen Analyseplan wird hingegen aufgrund der extremen Seltenheit der Indikation zum Beginn der Erhebung voraussichtlich nicht realisierbar sein (siehe Abschnitt 3.4). So wird man beispielsweise erst anhand der projizierten Fallzahlen abschätzen können, ob es möglich ist, den präoperativen Schweregrad des Tremors als Confounder über multivariate Analysen einzubeziehen oder nur durch einfache Betrachtung der Symptomveränderung (d. h. Differenzbildung zwischen prä- und postinterventionellen Symptomscores) diesem Faktor Rechnung zu tragen.

Tabelle 2: Zusammenstellung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien [4] (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium
Systematik	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)
Standardisierung	
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)
8	Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen)
Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung	
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen
Validität der Datenerhebung	
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)
18	Datenkonsistenz über die Zeit
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum)
20	Registermonitoring durch interne audits
21	Registermonitoring durch externe audits
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung

Tabelle 2: Zusammenstellung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien [4] (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium
Übergeordnete Qualitätskriterien	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)
27	Steering committee, Leitungsgremium
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)
32	Documentation trail - Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register
33	Audit trail - Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen
Validität der statistischen Analysen und Berichte zu Registerstudien	
35	Öffentliche Registrierung der geplanten Registerstudie
36	Erstellung eines Studienprotokolls und eines statistischen Analyseplans zur geplanten Registerstudie
37	Präspezifizierung der Auswertungsmethodik im statistischen Analyseplan
38	Darlegung des Umgangs mit fehlenden Werten
39	Adjudikations-Komitee für Schlüssel-Outcomes
40	Adjustierung von Vergleichsergebnissen für potenziell konfundierende Variablen und Berücksichtigung von Effekt modifizierenden Variablen
41	Sensitivitätsanalysen (z. B. für unterschiedliche Falldefinitionen oder Confounder-Berücksichtigung)
42	Auswertung / Kontrolle von Meldeinrichtungseffekten
43	Bericht über Maßnahmen zur Vermeidung sonstiger Verzerrungen (z. B. Selektionsbias)
44	Vollständiger Bericht der Ergebnisse
45	Publikation des Ergebnisberichts einschließlich Studienprotokoll und Analyseplan
Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatorischer Anforderungen
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis	

3.6 Aussagekraft der Studie

In Studien wie der in den vorangegangenen Abschnitten skizzierten registerbasierten Studie ist aufgrund der fehlenden zufälligen Zuteilung zu den Behandlungsgruppen eine Strukturgleichheit nicht sichergestellt. Eine Annäherung der Strukturgleichheit wird durch eine in der Studienplanung systematisch herausgearbeitete Präspezifikation relevanter Confounder sowie entsprechende Adjustierung oder Berücksichtigung in der Datenauswertung angestrebt (siehe Abschnitt 3.4 und detailliert im Rapid Report A19-43 [4]). Die Richtigkeit der

Annahmen bezüglich Confounderadjustierung oder -berücksichtigung ist dennoch nicht vollumfänglich überprüfbar, sodass ungemessene oder gänzlich unbekannte Confounder eine Rolle spielen können [5]. Die Ergebnisse der skizzierten registerbasierten Studie werden daher vor allem dazu dienen, mögliche, in der randomisierten Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen. Beispielsweise könnten die Daten dazu beitragen, sehr große Unterschiede in den Erfolgsraten der Therapieverfahren auszuschließen, so wie dies auch die retrospektiven Studien von Huss 2015 und Kim 2017 andeuten [6,7]. Die Aussagekraft der Daten wird aufgrund der Seltenheit der Indikation vor allem davon abhängen, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich in dem Register erfasst werden. Gegenüber dem Status Quo würde mit der randomisierten Erprobungsstudie und der skizzierten, ergänzenden registerbasierten Studie für die vorliegende extrem seltene Indikation die beste Datenbasis geschaffen werden, die unter den gegebenen Umständen in Deutschland möglich ist.

4 Erfolgsaussichten

Eine registerbasierte Studie, die geeignet ist, mögliche, in der randomisierten Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen, ist grundsätzlich möglich. Dies zeigen unter anderem in den USA und in Südkorea durchgeführte Studien, in denen über viele Jahre zu dieser Indikation Daten gesammelt und miteinander verglichen wurden [6,7]. Die Durchführung einer solchen registerbasierten Studie ist mit einem hohen Aufwand verbunden, u. a. da bislang kein geeignetes Register bekannt ist und dementsprechend der Aufbau eines neuen Registers erforderlich ist. Aufgrund der extremen Seltenheit der Indikation wird die Planung der Studie in einigen Aspekten einem pragmatischen Ansatz folgen müssen. Dennoch könnten nach einigen Jahren die Ergebnisse herangezogen werden, um mögliche, in der randomisierten Erprobungsstudie beobachtete Effekte zu stützen. Für den Fall, dass in die randomisierte Erprobungsstudie weniger als erwartet und damit letztendlich nicht ausreichend rekrutiert wird, könnte eine solche registerbasierte Studie zumindest als eine grobe Orientierung für eine Richtlinienentscheidung am Ende der Erprobung dienen. Die Aussagekraft wird vor allem davon abhängen, wie viele Patientinnen und Patienten letztlich in dem Register erfasst werden. Gegenüber dem Status Quo würde mit der randomisierten Erprobungsstudie und der skizzierten, ergänzenden registerbasierten Studie für die vorliegende extrem seltene Indikation die beste Datenbasis geschaffen werden, die unter den gegebenen Umständen in Deutschland möglich ist.

Eine Möglichkeit, um mehr Patientinnen und Patienten in die registerbasierte Studie einzuschließen und damit die Aussagekraft zu erhöhen, liegt in einer internationalen Öffnungsoption der Studie. Es ist davon auszugehen, dass der Vergleich zwischen TK-MRgFUS- und THS-Behandlung auch in vielen anderen Ländern von großem Interesse ist, sodass Interesse an einer Beteiligung an einem Register vorhanden sein dürfte. Beispielsweise hat auch das britische NICE 2018 empfohlen, dass die TK-MRgFUS-Behandlung des essenziellen Tremors durch qualitätssichernde Datenerfassung und Studien begleitet werden soll [8].

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/h20-05_tk-mrgfus-bei-essenziellem-tremor_bewertung-137h-sgb-v_v1-1.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entwurf: Transkranieller Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS) zur Behandlung des essenziellen Tremors; Addendum zur Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2021.
3. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser - Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020; Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 30.06.2021]. URL: https://datenbrowser.inek.org/DRG2019_2020.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
5. Greenland S, Robins JM, Pearl J. Confounding and collapsibility in causal inference. Stat Sci 1999; 14(1): 29-46.
6. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB et al. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. Mov Disord 2015; 30(14): 1937-1943. <https://dx.doi.org/10.1002/mds.26455>.
7. Kim M, Jung NY, Park CK et al. Comparative Evaluation of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery for Essential Tremor. Stereotact Funct Neurosurg 2017; 95(4): 279-286. <https://dx.doi.org/10.1159/000478866>.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Unilateral MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment-resistant essential tremor [online]. 2018 [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/resources/unilateral-mriguided-focused-ultrasound-thalamotomy-for-treatment-resistant-essential-tremor-pdf-1899873927215557>.

Anhang A – Suchstrategien

A1.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 28, 2021

#	Searches
1	Tremor/
2	Essential Tremor/
3	tremor*.mp.
4	or/1-3
5	exp Registries/
6	(registry or registries).ab,ti.
7	or/5-6
8	and/4,7