

# ThemenCheck Medizin



Berichtsprotokoll

## Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer: HT17-01  
Version: 1.0  
Stand: 02.03.2018

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?

## **HTA-Nummer**

HT17-01

## **Beginn der Bearbeitung**

10.10.2017

## **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: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Autorinnen und Autoren**

- Dr. Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Dr. Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Dr. Frank Tavassol, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Marcel Mertz, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Dr. Daniel Strech, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Susanne Beck, Lehrstuhl Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Dr. Gabriele Seidel, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

**Schlagwörter:** Nasoalveolar Molding Methode, Gaumenspalte, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Nasoalveolar Molding, Cleft Palate, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>  | <b>7</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>2 Fragestellung.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>3 Projektverlauf.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>4 Methoden .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>  | <b>13</b> |
| 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....  | 13        |
| 4.1.1.1 Population.....  | 13        |
| 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....   | 13        |
| 4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....  | 13        |
| 4.1.1.4 Studientypen.....  | 14        |
| 4.1.1.5 Studiendauer .....   | 14        |
| 4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....                 | 14        |
| 4.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen..... | 15        |
| 4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung .....   | 15        |
| 4.1.2.1 Primäre Informationsquellen .....  | 15        |
| 4.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....                                    | 16        |
| 4.1.2.3 Selektion relevanter Studien .....   | 16        |
| 4.1.3 Informationsbewertung .....  | 17        |
| 4.1.4 Informationsanalyse und -synthese .....  | 18        |
| 4.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                | 19        |
| 4.1.4.2 Metaanalysen .....   | 19        |
| 4.1.4.3 Aussagen zur Beleglage .....   | 20        |
| 4.1.4.4 Sensitivitätsanalysen .....  | 21        |
| 4.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....                                | 21        |
| <b>4.2 Ökonomische Bewertung.....</b>  | <b>22</b> |
| 4.2.1 Interventionskosten .....  | 22        |
| 4.2.2 Kosteneffektivität .....   | 22        |
| 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....           | 22        |
| 4.2.2.1.1 Studientypen .....   | 22        |

---

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| 4.2.2.1.2  | Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....   | 22        |
| 4.2.2.1.3  | Tabellarische Darstellung der Kriterien .....  | 22        |
| 4.2.2.2  | Fokussierte Informationsbeschaffung.....   | 23        |
| 4.2.2.2.1  | Primäre Informationsquellen.....   | 23        |
| 4.2.2.2.2  | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....   | 23        |
| 4.2.2.2.3  | Selektion relevanter Publikationen.....  | 24        |
| 4.2.2.3  | Informationsbewertung.....   | 24        |
| 4.2.2.4  | Informationsanalyse und -synthese .....  | 24        |
| <b>4.3</b>   | <b>Ethische Aspekte .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>4.4</b>   | <b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>  | <b>26</b> |
| 4.4.1  | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung<br>sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen ..... | 26        |
| 4.4.1.1  | Informationsbeschaffung .....  | 27        |
| 4.4.2  | Informationsaufbereitung .....   | 27        |
| <b>5</b>   | <b>Literatur .....</b>   | <b>29</b> |
| <b>Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen .....</b> |  | <b>32</b> |

# Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....  | 15 |
| Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit ..... | 20 |
| Tabelle 3: Übersicht über die zusätzlichen Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....   | 23 |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit                                 |
| CHEERS           | Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards      |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                       |
| DRG              | Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)          |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab                                  |
| EU               | Europäische Union  |
| EUnetHTA         | European network for Health Technology Assessment                |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| HNO              | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde                                       |
| HTA              | Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)   |
| ICH              | International Conference of Harmonization                        |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT              | Intention to Treat   |
| LKG-Spalte       | Lippen-Kiefer-Gaumenspalte                                       |
| NAM              | Nasoalveolar-Molding   |
| NUB              | Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden                      |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs  |

## 1 Hintergrund

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **Hintergrund zur Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit der Nasoalveolar-Molding-Methode**

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten) sind gekennzeichnet durch fehlende ein- oder beidseitige Verbindungen von Lippen-, Kiefer- und Gaumenanteilen. Die Ätiologie der LKG-Spalten ist komplex und multifaktoriell im Sinne von genetischen Einflüssen mit Einfluss von äußeren Faktoren wie z. B. Rauchen, Folsäuremangel, Strahlenbelastung, Alkohol oder Virusinfektionen in der Schwangerschaft [1].

Die LKG-Spalten gehören mit einer Häufigkeit von weltweit circa 1:500 Lebendgeburten zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und stellt die häufigste angeborene Gesichtsfehlbildung dar [2]. Die Inzidenz schwankt in Abhängigkeit von Region und ethnischer Zugehörigkeit [1]. Spalten treten bei 30 bis 50 % der betroffenen Kinder zusammen mit anderen angeborenen Fehlbildungen wie z. B. Herzfehlern auf [1].

Es ist heute im Rahmen der sogenannte Pränataldiagnostik häufig möglich, eine Spaltbildung bereits vor der Geburt mittels moderner Ultraschalluntersuchung festzustellen [1]. Die Behandlung der LKG-Spalten ist komplex, langwierig und erfolgt daher vorrangig in sogenannten Spaltzentren in denen mehrere Fachrichtungen wie Kinderheilkunde, Mund-

Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO), Kieferorthopädie, Logopädie etc. zusammenarbeiten. Die Art und Schweregrad der einzelnen LKG-Spalte unterscheiden sich; ebenso die Behandlungsprotokolle der jeweiligen Behandlungszentren [2]. Ein allgemein anerkanntes Behandlungskonzept der LKG-Spalten im Sinne von z. B. Leitlinien gibt es bis heute nicht [1]. Ziel der verschiedenen Behandlungskonzepte ist grundsätzlich die Korrektur der Fehlbildung und Normalisierung verschiedener Funktionen wie z. B. Ernährung, Atmung, Sprache und Gehör sowie der Ästhetik des Gesichts, sodass eine möglichst normale körperliche und soziale Entwicklung erreicht werden kann.

Ein häufiges Behandlungsschema umfasst einen operativen Verschluss der Lippe im Alter zwischen 3 und 6 Monaten, gegebenenfalls kombiniert mit einer Nasenkorrektur. Eine prächirurgische Vorbehandlung durch verschiedene orthodontische Apparaturen wird ebenfalls häufig durchgeführt [2]. Dabei hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten insbesondere im amerikanischen und asiatischen Raum die Nasoalveolar-Molding-Methode (NAM-Methode) verbreitet, bei der durch eine spezielle orthodontische Vorbehandlung unter Einsatz von Druck- und Dehnkräften eine günstige Modulation der Kieferelemente und der Nase vor der Operation angestrebt wird. Ziel der NAM-Methode ist eine bessere Ausgangslage für die Operation zu erreichen sowie die Notwendigkeit späterer Folgeoperationen (insbesondere Nasenkorrekturen) zu minimieren [2]. Die NAM-Behandlungsapparatur besteht aus einer individuell angefertigten Kieferplatte mit einem Nasenelement (sogenannter Nasensteg). Zusätzlich wird üblicherweise durch hautfarbene Pflaster Zug auf die Lippensegmente ausgeübt sowie die Spalte und der Nasensteg optisch kaschiert.

Die Behandlungsapparatur wird über einige Monate hinweg in circa zweiwöchigen Abständen angepasst und soll die Spaltbreite sowie die Nasendeformität vor der ersten Operation verringern. Auch bei der NAM-Methode gibt es verschiedene Variationen z. B. bezüglich der Behandlungsdauer und der Art der Nasenelemente [2].

Unabhängig von einer möglichen orthodontischen Vorbehandlung und der ersten Operation erfolgt der operative Verschluss des Gaumens üblicherweise später, um die Sprachentwicklung zu verbessern; je nach Therapieschema meistens im Alter von 9 bis 18 Monaten [1,2]. Ein für den Durchbruch der bleibenden Zähne notwendiger Verschluss des Kieferknochens unter Zuhilfenahme eines kleinen Knochentransplantats aus dem Beckenkamm erfolgt üblicherweise erst im Alter von circa 6 bis 11 Jahren, um vorher ein möglichst ungestörtes Wachstum des Kiefers zu ermöglichen [1].

In Deutschland wird die NAM-Methode bisher nur in wenigen Spaltzentren regelmäßig angewendet, allerdings wird die Methode zunehmend als erfolgversprechende Vorbehandlung vor der üblichen ersten Operation diskutiert [3,4]. Die Durchführung der NAM-Methode ist insgesamt mit erhöhtem Aufwand (Kosten der Behandlung als auch

Aufwand der Betroffenen durch zusätzliche Anpassungstermine) verbunden. Eine beantragte Vergütung als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) wurde bisher nicht bewilligt [5].

## 2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten und des Kostenunterschieds, der bei der Behandlung mit der der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte entsteht,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der NAM-Methode verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von Juli 2016 bis Oktober 2016 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten besetzten Auswahlbeirats das Thema Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Nasoalveolar-Molding-Methode für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines Basisberichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen Betroffene zu patientenrelevanten Aspekten befragt.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen dann einen vorläufigen Basisbericht.

Der vorläufige Basisbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des ThemenCheck Medizin ([www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)) und auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind auf der Website des ThemenCheck Medizin in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen der Ergebnisse des vorläufigen Basisberichts führen.

Im Anschluss an die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht erstellen die externen Sachverständigen den finalen Basisbericht und eine allgemein verständliche Version des Basisberichts.

Der finale Basisbericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht, bestehend aus dem Basisbericht, dem Herausgeberkommentar und der allgemeinverständlichen Version, wird an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

## **4 Methoden**

### **4.1 Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **4.1.1.1 Population**

Die Population der einzuschließenden Studien sind Kinder mit ein- oder beidseitiger LKG-Spalte.

##### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung der Kinder mit LKG-Spalte mit Anwendung der NAM-Methode dar.

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung der Kinder mit LKG-Spalte ohne Anwendung der NAM-Methode.

##### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität und Funktion, u. a.
  - Atmung
  - Ernährung
  - Gehör
  - Sprache
  - Zahn- und Kieferstellung
- Ästhetik des Gesichts, u. a.
  - Symmetrie
  - Mimik
- Soziale und emotionale Entwicklung
- Unerwünschte Ereignisse, u. a.
  - Schmerzen
  - Narben
- Anzahl und Dauer von Operationen und Krankenhausaufenthalten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen.

Ergänzend wird die Zufriedenheit der Betroffenen und deren Angehörigen mit der Behandlung betrachtet. Die Zufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **4.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des (höheren) Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Sollten keine RCTs vorliegen, werden zu dieser Fragestellung auch prospektive vergleichende Interventionsstudien eingeschlossen. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden.

#### **4.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| <b>Einschlusskriterien</b>  |   |
|---|---|
| EN1   | Kinder mit LKG-Spalte (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)  |
| EN2   | Prüfintervention: Behandlung mit Anwendung der NAM-Methode (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)           |
| EN3   | Vergleichsintervention: Behandlung ohne Anwendung der NAM-Methode (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)    |
| EN4   | Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert                                    |
| EN5   | Studientyp: RCTs oder prospektive vergleichende Interventionsstudien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4) |
| EN6   | Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>  |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [6], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-[7] oder TREND-[8]Statement genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und –zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p> |   |

#### **4.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

#### **4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **4.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database.

### **Studienregister**

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

#### **4.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Informationsquellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

#### **Weitere Suchtechniken**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des finalen Basisberichts berücksichtigt.

#### **Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **4.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2

Projektmitglieder unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch eine gemeinsame Diskussion aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Projektmitgliedern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von einem Projektmitglied auf Studien gesichtet, das diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Projektmitglied überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Projektmitgliedern aufgelöst.

#### **4.1.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)

- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Betroffenen sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

#### **4.1.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

#### 4.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil derer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [9].

Ausnahmen von dieser Regel werden z. B. dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [10].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### 4.1.4.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [11] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [12] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,05$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung.

In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [13].

#### 4.1.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

|   |        | Anzahl Studien                                       |   |                                       |              |   |
|---|--------|--|---|---------------------------------------|--------------|---|
|   |        | 1<br>(mit<br>statistisch<br>signifikantem<br>Effekt) | ≥ 2                                       |                                       |              |   |
|   |        |  | homogen                                   | heterogen                             |              |   |
|   |        |  | Metaanalyse<br>statistisch<br>signifikant | gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup> |              |   |
|   |        |  | deutlich                                  | mäßig                                 | nein         |   |
| Qualitative<br>Ergebnis-<br>sicherheit  | hoch   | Hinweis  | Beleg                                     | Beleg                                 | Hinweis      | – |
|   | mäßig  | Anhaltspunkt   | Hinweis                                   | Hinweis                               | Anhaltspunkt | – |
|   | gering | –  | Anhaltspunkt                              | Anhaltspunkt                          | –            | – |
| a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist. |        |  |   |                                       |              |   |

#### 4.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### 4.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Geschlecht
- Schweregrade der LKG-Spalte
- Modifikationen der NAM-Methode

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei der Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Betroffenen eingeschränkt werden.

## **4.2 Ökonomische Bewertung**

### **4.2.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche und -unterschiede bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeigneten Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Betroffenen und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

### **4.2.2 Kosteneffektivität**

#### **4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

##### **4.2.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [14], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

##### **4.2.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

##### **4.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der Tabelle 3 sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die zusätzlichen Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

| <b>Einschlusskriterien</b> |  |
|----------------------------|--|
| EÖ1                        | Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1) |
| EÖ2                        | Vollpublikation verfügbar  |

#### **4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt.

##### **4.2.2.2.1 Primäre Informationsquellen**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE und Embase
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in der Health Technology Assessment Database.

##### **4.2.2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

###### **Systematische Übersichten**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

###### **Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehenden Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des finalen Basisberichts berücksichtigt.

###### **Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Studienautorinnen und -autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **4.2.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch ein Projektmitglied anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 und Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch ein zweites Projektmitglied qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-Statement [15].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [16].

#### **4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten und -Kostenunterschiede, die mit der zu prüfenden Intervention und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Die Anwendung von Gesundheitstechnologien wie die NAM-Methode kann mit verschiedenen ethischen Aspekten verbunden sein. Ethische Aspekte wiederum lassen sich aus ethischen Prinzipien ableiten [17].

Von einem ethischen Aspekt kann dann gesprochen werden, wenn im Rahmen der Anwendung der NAM-Methode a) ein oder mehrere medizinethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben oder wenn b) Konflikte zwischen zwei oder mehr Prinzipien bestehen [18].

In der Medizinethik werden vier klassische ethische Prinzipien unterschieden (Wohltun, Nicht-Schaden, Respekt vor der Autonomie der Patientinnen und Patienten und Gerechtigkeit) [17]. Im Kontext von Public Health können diese vier Prinzipien noch ergänzt werden durch die Prinzipien Effizienz und Legitimation [19].

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Das Ziel der orientierenden Recherche ist es, in wissenschaftlicher Literatur beziehungsweise Fachliteratur Aussagen zu ethischen Aspekten zu finden. Die Recherche wird hierzu die Datenbanken PubMed, EthicsWeb und Google Scholar verwenden.

##### **Treffen mit Betroffenen zur Identifikation patientenrelevanter Endpunkte**

Bei Treffen mit Betroffenen und deren Angehörigen zu den patientenrelevanten Endpunkten werden Transkripte erstellt. Die Transkripte werden in Hinblick auf ethische Aspekte ausgewertet.

##### **Moderierte Diskussionsrunde mit relevanten Stakeholdern**

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte wird eine moderierte Diskussionsrunde mit relevanten Stakeholdern durchgeführt. Diese Diskussionsrunde wird durch die Kurzform des Fragenkatalogs von Hofmann [20] strukturiert.

##### **Weitere**

Es werden zudem die Ergebnisse der anderen HTA-Domänen auf mögliche ethische Aspekte hin ausgewertet.

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

#### **Informationsextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert und den sechs Prinzipien des Public-Health-Rahmengerüsts (Wohltun, Nicht-Schaden, Respekt vor der Autonomie, Gerechtigkeit, Effizienz, Legitimation) [19] zugeordnet, um ein Spektrum ethischer Aspekte zu generieren. Darüber hinaus werden alle Aspekte dahingehend klassifiziert, ob sie Konflikte zwischen ethischen Prinzipien beschreiben oder ob ethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben.

#### **Informationsgewichtung**

Anschließend werden ethisch besonders gewichtige Aspekte aus dem Spektrum bestimmt. Dies erfolgt durch normative Argumente. Die Argumente werden sich auf die oben genannten ethischen Prinzipien beziehen und orientieren sich methodisch an Kriterien rationaler Argumentation (Logik, Konsistenz und Kohärenz) sowie zusätzlich an moralpragmatischen Kriterien wie Machbarkeit / Umsetzbarkeit. In einem zweiten Schritt werden die Ergebnisse den Verantwortlichen der anderen HTA-Domänen präsentiert und diskutiert, um die Aspekte abschließend zu gewichten. Falls es in den Diskussionen als notwendig erachtet werden sollte, erfolgen für die Gewichtung der Aspekte zudem erneute (gegebenenfalls telefonische) Befragungen von Stakeholdern.

#### **Informationsdarstellung**

Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt. Die ethischen Aspekte werden dabei nach den sechs Prinzipien sowie möglichen präzisierenden Unterkategorien geordnet. Die Informationsquelle (Recherche, Transkript, Diskussionsrunde etc.) und die Art des jeweiligen ethischen Aspekts (Konflikt zwischen Prinzipien, unberücksichtigte Prinzipien) sowie dessen Gewichtung werden ebenfalls in der Tabelle festgehalten.

## **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im vorliegenden HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der NAM-Methode beinhalten.

#### **4.4.1.1 Informationsbeschaffung**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE sowie den weiteren Datenbanken entsprechend der medizinischen Analyse
- Interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einem Projektmitglied auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

#### **4.4.2 Informationsaufbereitung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

##### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an den Vorschlägen von Gerhardus 2014 [21] zur Einbeziehung sozialer Aspekte in HTA sowie den für den vorliegenden HTA Bericht zur Bewertung der NAM-Methode bei der Behandlung von LKG-Spalten praktikabel anwendbaren Elementen des im Rahmen eines umfassenderen Projekts der Europäischen Union (EU) entstandenen Integrate-HTA-Modells [22].

##### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im vorliegenden HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [23] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [24] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

## 5 Literatur

1. Daratsianos N, Mangold E, Martini, M. Orofaziale Spalten. Zahnmedizin up2date 2014; 8 (4): 391-424.
2. Shaye D. Update on outcomes research for cleft lip and palate. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 22(4): 255-259.
3. Daratsianos N. Neue Methode verhindert eine schiefe Nase. Management & Krankenhaus 2010; 10: 10. 10.
4. N. N. Neue Op-Methode bei Kiefer-Gaumen-Spalte [online]. [Zugriff: 22.01.2018]. (Ärzte Zeitung). URL: [https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett\\_und\\_weichteilkrankheiten/article/612218/neue-op-methode-kiefer-gaumen-spalte.html?sh=2272&h=1085981594](https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/article/612218/neue-op-methode-kiefer-gaumen-spalte.html?sh=2272&h=1085981594).
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Aktuelle Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für 2015 [online]. [Zugriff: 19.01.2018]. URL: [http://www.deutsche-casemix-konferenz.de/Aktuelles/Aktuelle Aufstellung der Informationen nach 6 Abs. 2 KHEntgG fuer neue U ntersuchungs- und Behandlungsmethoden fuer 2015](http://www.deutsche-casemix-konferenz.de/Aktuelles/Aktuelle_Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_fuer_2015).
6. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
8. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.
9. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
10. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
11. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (Suppl 1): 25-27.

12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
13. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
14. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
15. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
16. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 28.03.2017]. URL: [http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011%20version%205.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf).
17. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics* New York: Oxford University Press; 2009.
18. Kahress H, Strech D, Mertz M. Ethical issues in obesity prevention for school children: A systematic qualitative review. *Int J Public Health* 2017; 62(9): 981-988.
19. Strech D, Marckmann G (Ed). *Public Health Ethik*. Lit-Verlag, Berlin/Münster; 2010.
20. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
21. Gerhardus A, Stich AK. Die Bewertung sozio-kultureller Aspekte im HTA. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D, Zentner A (Ed). *Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 312-320.
22. Mozygemba K, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 04.04.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).

23. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).

24. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

## Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

### Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

| Name; Institution                           | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Anonym;<br>(Betroffener bzw.<br>Angehörige) | nein    |
| Anonym;<br>(Betroffener bzw.<br>Angehörige) | nein    |

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, angestellt, für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften und Auftragsinstitute.)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachterin / Gutachter, Sachverständige / Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrüstung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen beziehungsweise Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?