

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Schmerzen bei Endometriose

Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?

HTA-Nummer: HT19-02
Version: 1.0
Stand: 26.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?

HTA-Nummer

HT19-02

Beginn der Bearbeitung

17.10.2019

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

Internet: www.iqwig.de

www.themencheck-medizin.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Dr. Dr. Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- PD Dr. Cordula Schippert, Oberärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Marcel Mertz, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Hannes Kahrass, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Dr. Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

Schlagwörter: Endometriose, Schmerz, Therapie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – Biomedizinische

Keywords: Endometriosis, Pain, Therapeutics, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund.....	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	8
1.2 Medizinischer Hintergrund	8
1.3 Versorgungssituation.....	11
2 Fragestellung.....	12
3 Projektverlauf.....	13
4 Methoden	14
4.1 Nutzenbewertung.....	14
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	14
4.1.1.1 Population.....	14
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	14
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	14
4.1.1.4 Studientypen.....	15
4.1.1.5 Studiendauer	15
4.1.1.6 Publikationssprache.....	15
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	15
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	16
4.1.2 Informationsbeschaffung	16
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten.....	17
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien	17
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien	18
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese	18
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	18
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	19
4.1.3.3 Metaanalysen	20
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen	20
4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	21
4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage	21
4.2 Ökonomische Bewertung.....	22
4.2.1 Interventionskosten	22

4.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte	23
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien	23
4.2.2.1.1	Studientypen	23
4.2.2.1.2	Publikationssprache	23
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug	23
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	23
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	23
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	24
4.2.2.3	Informationsbewertung	24
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	24
4.3	Ethische Aspekte	25
4.3.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte	25
4.3.2	Informationsbeschaffung	25
4.3.3	Informationsaufbereitung	26
4.4	Soziale Aspekte	27
4.4.1	Informationsbeschaffung	27
4.4.2	Informationsextraktion und Darstellung	27
4.5	Rechtliche und organisatorische Aspekte	28
4.5.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen	28
4.5.2	Informationsbeschaffung	28
4.5.3	Informationsaufbereitung	29
4.6	Domänenübergreifende Zusammenführung	29
5	Literatur	30
Anhang A	– Bibliografische Recherche	32
Anhang B	– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	22
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	23
Tabelle 4: Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMG	Arzneimittelgesetz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DSMB	Data Safety Monitoring Boards (Datenüberwachungskomitee)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (transkutane elektrische Nervenstimulation)

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

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 Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern 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 zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Die Information zum medizinischen Hintergrund wurde primär aus der „Interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der Arbeitsgruppe der Deutschen, Österreichischen, Schweizerischen und Tschechischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Mitarbeit der Stiftung Endometrioseforschung und der Europäischen Endometriose Liga zusammengefasst [1]. Zusätzliche Informationen wurden entsprechend gekennzeichnet.

Krankheitsbild der Endometriose

Die Endometriose wird verursacht durch Ansiedlungen von Gewebe, das der Gebärmutter-schleimhaut ähnelt, an Stellen außerhalb der Gebärmutter-schleimhaut. Die Erkrankung tritt

überwiegend im gebärfähigen Alter auf und ist hormonabhängig. Leitsymptom ist der Unterbauchschmerz vor allem bei der Menstruationsblutung.

Ätiologie und Pathogenese der Endometriose sind weiterhin nicht eindeutig geklärt. Die Endometriose gilt als gutartige Erkrankung, allerdings kann sie sich durch Infiltration organübergreifend ausbreiten. In sehr seltenen Fällen kann sich auf dem Boden einer Endometriose ein Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) entwickeln.

Bei der Endometriose können verschiedene Organe befallen werden: Bauchfell (meistens im unterem Bauchraum), Eierstock und Eierleiter, Gebärmuttermuskulatur, Scheidenwand, Harnblase und Mastdarm. Seltene aber typische extragenitale Lokalisationen sind das Zwerchfell, der Wurmfortsatz, der Nabel und postoperative Narben. Sehr selten befällt die Endometriose Milz, Lunge, Nieren, Gehirn oder Skelett.

Starke Schmerzen im Unterbauch sind sehr verbreitete Symptome. Diese Schmerzen können vor allem abhängig, aber auch unabhängig von der monatlichen Regelblutung auftreten. Die Symptomatik kann individuell sehr variieren. Oft beschriebene Beschwerden und Symptome der Endometriose sind: Bauch- und Rückenschmerzen (oft ausstrahlen in die Beine) vor und während der Menstruation, Schmerzen während und nach dem Geschlechtsverkehr, Schmerzen beim Stuhlgang oder Wasserlassen, zyklische Blutungen aus Blase oder Darm (zum Zeitpunkt der Menstruation). Verbunden mit diesen Symptomen können auch allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen sowie Stimmungsschwankungen auftreten.

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen. Verlässliche Angaben zur Häufigkeit fehlen allerdings; die in der Literatur mitgeteilten Prävalenzraten schwanken stark. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich ca. 40 000 Neuerkrankungen auftreten. Etwa 20 000 Frauen werden in Deutschland jedes Jahr wegen Endometriose zur Krankenhausbehandlung eingewiesen. Die volkswirtschaftliche Bedeutung durch medizinischen Aufwand und Arbeitsausfall ist beachtlich.

Zur Angabe des Ausprägungsgrads der Endometriose wird die rASRM-Stadieneinteilung und bei tief infiltrierender Endometriose – vor allem im deutschsprachigen Raum – zusätzlich die ENZIAN-Klassifikation angewendet. Nach ICD-10 wird die Endometriose (N80) nach ihrer Lokalisation subklassifiziert: des Uterus (N80.0), des Ovars (N80.1), der Tuba uterina (N80.2), des Beckenperitoneums (N80.3), des Septum rectovaginale und der Vagina (N80.4), des Darmes (N80.5) und der Hautnarbe (N80.6) [2].

Das Dilemma der Endometriose besteht einerseits in dem langen Intervall (Angaben je nach Quelle bis zu 10 Jahre im Durchschnitt) zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der korrekten Diagnose und andererseits in wiederholten Operationen bei möglichem

chronischen Verlauf der Erkrankung. Endometriose kann mit unerfülltem Kinderwunsch / Unfruchtbarkeit einhergehen, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht abschließend geklärt ist.

Zum Nachweis der Endometriose soll grundsätzlich eine Operation (meist Laparoskopie) mit histologischer Untersuchung durchgeführt werden. Die Verdachtsdiagnose verschiedener Formen der Endometriose erfolgt primär klinisch sowie mithilfe vaginaler, rektaler beziehungsweise abdominaler Sonographie sowie Magnetresonanztomographie.

Therapie der Endometriose

Es gibt keine Behandlung, die das Entstehen einer Endometriose verhindert. Die operative (ggf. laparoskopische) Entfernung der Herde zur Symptomkontrolle gilt als „Goldstandard“. Zur Behandlung der mit Endometriose-assoziierten Beschwerden können Hormonpräparate wie Gestagene, orale Antikonzeptiva oder GnRH-Analoga zur Unterdrückung der ovariellen Funktion eingesetzt werden. Auch die Einlage einer hormonhaltigen Verhütungsspirale in die Gebärmutterhöhle kann Linderung bringen. Außerdem werden zur Schmerzlinderung häufig nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt. Allerdings werden von vielen Frauen Hormonpräparate und manchmal auch nichtsteroidale Antiphlogistika nicht vertragen beziehungsweise abgelehnt.

Alternativ oder ergänzend zu Chirurgie und / oder zu Medikamenten werden andere Maßnahmen eingesetzt, die in der Literatur als komplementäre Verfahren bezeichnet werden. Diese Verfahren können wie folgt eingeteilt werden:

- Lebensstiländerungen (z. B. Bewegungsprogramme, Ernährungsumstellung),
- Psychologische Methoden (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, Psychosexualtherapie, Psychosomatische Beratung),
- Physikalisch basierte Methoden (z. B. Akupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation=TENS, manuelle und physikalische Therapien),
- Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen (z. B. Phytotherapie mit chinesischen Kräutern)

Die Behandlung von Frauen mit Endometriose und unerfülltem Kinderwunsch erfolgt oft in Kooperation mit der Reproduktionsmedizin.

Der dem Bericht zugrundeliegende Vorschlag beim ThemenCheck Medizin geht von dem Wunsch der Reduktion endometriosebedingter Schmerzen aus, wenn operative Methoden nicht in Frage kommen oder bereits ausgeschöpft sind. Das Thema ist außerdem besonders relevant bei aktuellem Kinderwunsch und / oder Unverträglichkeit der Medikamente, da eine

Therapie mit Hormonpräparaten und/oder Schmerzmitteln dann häufig nicht möglich oder gewünscht ist. Der vorliegende HTA-Bericht soll helfen, diese Fragen zu klären.

1.3 Versorgungssituation

Regulatorischer Status der komplementären Verfahren

Komplementäre Verfahren werden grundsätzlich weder als Medikamente noch als Medizinprodukte betrachtet, wobei z. B. Akupunkturnadeln als Medizinprodukte geführt werden (Gefahrenklasse II nach FDA). Es gibt in Deutschland keine stringenten gesetzlichen Regelungen für ihre Anwendung [3].

Grundsätzlich müssen pflanzliche Fertigarzneimittel in der EU wie andere Fertigarzneimittel vor der Vermarktung gemäß den Bestimmungen des Arzneimittelrechts zugelassen werden vgl. Richtlinie 2001/83/EG sowie § 38 AMG. Die in diesem HTA-Bericht untersuchten und zu den komplementären Verfahren zählenden Substanzen fallen aber nicht unter die Definition der pflanzlichen Fertigarzneimittel (zum Arzneimittelbegriff vgl. § 2 AMG). Lebensstiländerungen und psychologische Methoden brauchen keine Zulassung. Der Einsatz komplementärer Verfahren zur Behandlung der Endometriose wird von den gesetzlichen Krankenkassen üblicherweise nicht erstattet.

Voraussetzungen für den Einsatz komplementärer Verfahren

Der Einsatz einiger komplementärer Verfahren erfordert fachliche Voraussetzungen:

Eine Tätigkeit als Verhaltenstherapeut (psychologischer bzw. ärztlicher Psychotherapeut mit Fachkundenachweis in der Verhaltenstherapie) erfordert die Erlangung einer staatlichen Approbation zur Ausübung eines Heilberufes.

Die Zusatz-Weiterbildung Akupunktur wurde in die (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer 2003 eingeführt. Nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) von 2007 wird neben der Zusatzbezeichnung „Akupunktur“ der Nachweis der jeweils 80-stündigen Kurse „Spezielle Schmerztherapie“ und „Psychosomatische Grundversorgung“ vorausgesetzt.

Inanspruchnahme der komplementären Verfahren

Zuverlässige Angaben zur Inanspruchnahme einzelner komplementärer Verfahren bei Frauen mit Endometriose in der Literatur fehlen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einsatz bei den betroffenen Frauen hoch ist.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit komplementären Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose hinsichtlich Schmerzlinderung und gegebenenfalls weiteren patientenrelevanten Endpunkten,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung mit komplementären Verfahren zur Schmerzlinderung im Vergleich zu einer Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität von einer Behandlung mit komplementären Verfahren zur Schmerzlinderung im Vergleich zu einer Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit einem Einsatz komplementärer Verfahren zur Schmerzlinderung bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2017 bis Juli 2018 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Schmerzen bei Endometriose (Neubildung der Gebärmutter Schleimhaut): Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren? 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 HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls konsultierten die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte. Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen einen vorläufigen HTA-Bericht. Dieser wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht und eine allgemein verständliche Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Der HTA-Bericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie die allgemeinverständliche Version (HTA kompakt) werden an den G-BA und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [4] erstellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

Die im HTA-Bericht zu untersuchende Population sind Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit komplementären Verfahren dar (ergänzende oder alternative Behandlungsoptionen zu Medikamenten und Chirurgie):

- Lebensstiländerungen (z. B. Bewegungsprogramme),
- Psychologische Methoden (z. B. Verhaltenstherapie),
- Physikalisch basierte Methoden (z. B. Akupunktur),
- Verabreichung von Substanzen (z. B. Phytotherapie).

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren:

- Placebo oder Scheinintervention,
- Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren,
- Keine Therapie (ggf. alleinige Behandlung mit medikamentösen und/oder operativen Verfahren, welches auch im Prüfarm eingesetzt wird).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen soll im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus beziehungsweise leitliniengerechter Verordnung erfolgen.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Tod
- Schmerzen (obligater Endpunkt zum Einschluss einer Studie in die Auswertung)
- weitere Morbiditätsendpunkte
- Einfluss auf Fertilität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Aktivitäten des täglichen Lebens (einschließlich körperlicher Funktionsstatus)
- Notwendige Rezidivbehandlung (z. B. Operationen, medikamentöse Therapie)
- unerwünschte Ereignisse

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 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.

Studien mit weniger als 10 Frauen in jedem Studienarm werden ausgeschlossen.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 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

Einschlusskriterien	
EN1	Population: Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit komplementären Verfahren wie Lebensstiländerungen, psychologische Ansätze, physikalisch basierte Methoden, Phytotherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Placebo oder Scheinintervention, Behandlung ohne Einsatz komplementärer Verfahren bzw. keine Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte: Tod, Schmerzen (obligat) und ggf. andere Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt 4.1.1.6)
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
EN8	Patientenanzahl mindestens 10 Frauen in jedem Studienarm (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
Ausschlusskriterien: keine	
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.</p>	

4.1.1.8 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 Frauen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Frauen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien mit breiterer Indikation (z. B. menstruale Beschwerden), bei denen auf Endometriose im Titel oder Abstract der Publikation verwiesen wird, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Frauen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

Die Identifizierung relevanter Studien für den HTA-Bericht erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst werden aktuelle systematische Übersichten zum Thema des Berichts mit hochwertiger Qualität bei der Informationsbeschaffung gesucht. Wenn mindestens eine

relevante systematische Übersicht vorliegt, erfolgt eine systematische Recherche nach relevanten Studien nur für den Zeitraum, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt wird.

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Im Rahmen einer fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten erfolgt eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und Health Technology Assessment Database, sowie auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wird auf das Publikationsdatum ab Januar 2014 eingeschränkt. Die Suche fand am 30.10.2019 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Es erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der identifizierten systematischen Übersichten in Bezug auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts. Es wird geprüft, ob mindestens eine systematische Übersicht mit ausreichend aktueller und hochwertiger Informationsbeschaffung als Basis für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden kann. In diesem Fall werden die der systematischen Übersicht zugrundeliegenden Studien auf ihre Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung geprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Die Recherche erfolgt für den Zeitraum, der nicht durch die relevanten systematischen Übersichten abgedeckt wird. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorenanfragen

4.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. 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 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [7]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus weiteren Informationsquellen wie Studienregistern und Anhörungen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den Beiden aufgelöst.

4.1.3 Informationsbewertung und Synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.1.3.2 bis 4.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nur dann in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf mindestens 70 % der in die Studie rekrutierten Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, kleiner als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile berücksichtigter Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Teilnehmerinnen sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung
- bei Einbeziehung von Subgruppenanalysen: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle

Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden nach vergleichenden Interventionen gruppiert und mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [8] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [9]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [10] angewendet werden.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, 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 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 mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Wenn die Studien entsprechende Daten liefern, ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Lokalisation der Endometriose
- Schmerztyp (zyklisch vs. nicht zyklisch)

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

Bei 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 Frauen mit Endometriose eingeschränkt werden.

4.1.3.6 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 regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. 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 qualitative Ergebnissicherheit.

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- 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.						

4.2 Ökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Bei der Bewertung von Interventionskosten werden nur komplementäre Verfahren betrachtet, für die relevanten Studien bei der Nutzenbewertung identifiziert werden.

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche 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, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Frau und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.2.2.1.1 Studientypen

In die Bewertung gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [11], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

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

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden 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 Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
Ausschlusskriterien: keine	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografischen Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorenanfragen

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person 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) [12].

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 [13].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch

vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität beziehungsweise der in den Studien berichteten Kosten 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 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte

Die Bearbeitung der ethischen Aspekte zielt darauf ab, die Frage zu beantworten, unter welchen Bedingungen alternative Verfahren beziehungsweise Gruppen von Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische Methoden, physikalisch basierte Methoden, Verabreichung von Substanzen) zur Schmerzlinderung bei symptomatischer Endometriose ethisch vertretbar sein können. Hierfür werden konkrete Bewertungskriterien (z. B. „Um ethisch vertretbar zu sein, sollte ein Verfahren zur Schmerzlinderung X erfüllen“) auf Grundlage identifizierter ethischer Aspekte entwickelt. Für die Identifizierung ethischer Aspekte wird ein Prinzipienansatz auf Grundlage des Public Health Ethik-Rahmengerüsts von Strech/Marckmann (2010) [14] verwendet. Die Prinzipien dieses Rahmengerüsts werden um weitere Prinzipien ergänzt (z. B. Menschenwürde, Menschenrechte), welche aus dem Hofmannschen Fragekatalog [15] abgeleitet werden.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Das Material für die Sammlung ethischer Aspekte wird durch drei Strategien gewonnen: 1) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei Schmerzbehandlungen (Quellen: PubMed/MEDLINE und Philosopher's Index); 2) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei Endometriose (Quellen: PubMed/MEDLINE und Philosopher's Index) und 3) Auswertung von Veröffentlichungen von Interessengruppen wie z. B. Selbsthilfegruppen (bspw. Endometriose-Vereinigung-Deutschland e. V.).

Weitere Informationsquellen

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Treffen mit Betroffenen (Festlegung patientenrelevanter Endpunkte) werden insbesondere im Hinblick auf weitere ethische Aspekte ausgewertet. Für die Ergänzung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsautoren wird ausschließlich der oben erwähnte Prinzipienansatz verwendet.

Es wird auch Literatur aus den anderen Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsautorinnen und Berichtsautoren Hinweise auf ethische Aspekte enthalten.

4.3.3 Informationsaufbereitung

Informationsextraktion / Sammlung ethischer Aspekte

Die ethischen Aspekte werden in Tabellen extrahiert und den Prinzipien des erweiterten Public Health-Rahmengerüsts (operationalisiert u. a. in Nutzenpotenzial, Schadenspotenzial, Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Effizienz, Legitimität) [14] [15] zugeordnet. Mögliche Unterkategorien des Spektrums werden induktiv gebildet. Alle Aspekte werden dahingehend klassifiziert, ob sie Konflikte zwischen ethischen Prinzipien beschreiben („ethische Herausforderung“) oder ob ethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben („ethisches Risiko“). Ebenso wird die Informationsquelle (Recherche, Transkript, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

Entwicklung von Bewertungskriterien, Gewichtung und Anwendung

Die Formulierung von konkreten Bewertungskriterien erfolgt primär anhand des Spektrums ethischer Aspekte, aber auch anhand von sozialen Aspekten, die vor dem Hintergrund des Spektrums als ethisch relevant eingestuft werden. Bewertungskriterien verdichten und kontextualisieren die identifizierten ethischen Aspekte. Die Kriterien werden durch Betroffene durch einen anonymen Online-Fragebogen nach ihrer Wichtigkeit eingeschätzt. Der Zugang zu den Betroffenen erfolgt über Selbsthilfegruppen, der Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) oder der Sprechstunde des Endometriosezentrums der MHH. Die Ergebnisse werden im Rahmen einer moderierten Diskussionsrunde von den Vertreterinnen und Vertretern aller Domänen des HTA-Berichts diskutiert, um gegebenenfalls Bewertungskriterien zu modifizieren (z. B. passender zu formulieren oder einen weiteren Aspekt zu berücksichtigen).

Anschließend werden die vier Gruppen von Verfahren zur Schmerzlinderung anhand der gewichteten Bewertungskriterien von derselben Experten-Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer ethischen Vertretbarkeit bewertet. Dies ermöglicht auch, die verschiedenen Verfahren unter ethischen Gesichtspunkten zu vergleichen. Diese Diskussion soll vor dem Hintergrund der (prä-)finalen Ergebnisse aller Domänen erfolgen.

Informationsdarstellung

In tabellarischer Form dargestellt werden sollen a) das Spektrum der aus wissenschaftlicher Literatur und Betroffenenkommunikation abgeleiteten ethischen Aspekte (Risiko/Herausforderung), b) die hieraus entwickelten und gewichteten Bewertungskriterien und c) die Ergebnisse der (exemplarischen) Anwendung auf die vier Gruppen von Verfahren

(z. B. „Verfahren X ist ethisch vertretbar, wenn Y ausgeschlossen und in der Anwendung auf Z geachtet wird“).

4.4 Soziale Aspekte

Das Ziel der Berücksichtigung sozialer Aspekte besteht in der Aufarbeitung von Informationen zu (1) soziodemografischen Daten möglicher Nutzerinnen alternativer Verfahren zur Schmerzlinderung bei symptomatischer Endometriose (Alter, Familienstand, Bildung, berufliche Situation, Einkommensschicht u. a.), (2) Zugang zu den alternativen Verfahren beziehungsweise Gruppen von Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische Methoden, physikalisch basierte Methoden, Verabreichung von Substanzen), (3) möglicher Einfluss der Verfahren auf das (soziale) Leben der Nutzerinnen und (4) Präferenzen und Meinungen der möglichen Nutzerinnen zu den verschiedenen Verfahren beziehungsweise Gruppen von Verfahren.

4.4.1 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung der sozialen Aspekte wird zum einen auf die orientierenden Recherchen für die ethischen Aspekte zurückgegriffen. Zum anderen werden ergänzende orientierende Recherchen zu den vier oben genannten Kategorien von sozialen Aspekten durchgeführt (in PubMed/MEDLINE und Google Scholar).

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Zusätzlich zu der Dokumentenanalyse können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [16]. Es wird auch Literatur aus weiteren Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsautorinnen und Berichtsautoren Hinweise auf soziale Aspekte enthalten. Für die sozialen Aspekte können ferner Dokumente oder Webseiten von Interessensvertreterinnen und -vertretern wie Selbsthilfegruppen als Informationsquellen herangezogen werden.

4.4.2 Informationsextraktion und Darstellung

Die identifizierten sozialen Aspekte werden in Tabellen extrahiert, die nach den vier oben genannten Kategorien von sozialen Aspekten geordnet sind (soziodemografischen Daten,

Zugang, soziale Implikationen und Präferenzen). Mögliche Unterkategorien werden induktiv gebildet. Die herausgearbeiteten sozialen Aspekte können in die Formulierung von ethischen Bewertungskriterien eingehen.

4.5 Rechtliche und organisatorische Aspekte

4.5.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen

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 HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

4.5.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- Interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

4.5.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise 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 [17] 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 [18] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

4.6 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichtstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

5 Literatur

1. Arbeitsgruppe „Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der Deutschen Österreichischen, Schweizerischen und Tschechischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Mitarbeit der Stiftung Endometrioseforschung und der Europäischen Liga E. 015/045 - Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose [online]. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.endometriosevereinigung.de/files/endometriose/reiter%20endometriose/Leitlinie_Diagnostik_Therapie_Endometriose.pdf.
2. WHO. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2020 [online]. 20.09.2019 [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/index.htm>.
3. Dettmeyer R. 7. »Alternativ«- bzw. Komplementärmedizin. In: Medizin & Recht: Rechtliche Sicherheit für den Arzt. Springer; 2006.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
5. 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: 29.10.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
8. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
9. 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.
10. 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.

11. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
12. 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.
13. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
14. Strech D, Marckmann G (Ed). *Public Health Ethik*. Lit-Verlag, Berlin/Münster; 2010.
15. 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.
16. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
17. 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 J, 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: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
18. 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 – Bibliografische Recherche

Suchstrategien für die Suche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken.

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 04, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong*– High specificity strategy

#	Searches
1	Endometriosis/
2	endometrio*.ti.
3	or/1-2
4	cochrane database of systematic reviews.jn.
5	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
6	meta analysis.pt.
7	or/4-6
8	exp animals/ not humans.sh.
9	7 not 8
10	and/3,9
11	10 and (english or german).lg.
12	../ 11 yr=2014-Current

*Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

2. Health Technology Assessment Database***Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination***

#	Searches
1	MeSH DESCRIPTOR Endometriosis
2	(endometrio*)
3	#1 OR #2
4	(#3) IN HTA FROM 2014 TO 2019

Anhang B – 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“ (Tabelle 4). 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.

Tabelle 4: Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein						
Anonym	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 Ausrichtung 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)?