

# ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

## Multiple Sklerose

Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?

HTA-Nummer: HT19-03  
Version: 1.0  
Stand: 07.05.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Multiple Sklerose: Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?

## **HTA-Nummer**

HT19-03

## **Beginn der Bearbeitung**

16.01.2020

## **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)

[www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)

**Autorinnen und Autoren**

- Heesen, Christoph, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Riemann-Lorenz, Karin, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Lühmann, Dagmar, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Muche-Borowski, Cathleen, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Konnopka, Alexander, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Mertz, Marcel, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin, Medizinische Hochschule Hannover
- Beck, Susanne, Juristische Fakultät, Universität Hannover

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Temmes, Herbert, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V., Hannover
- Köpke, Sascha, Lehrstuhl Klinische Pflege, Universität Köln
- Berger, Thomas, Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität Bern, Schweiz

**Schlagwörter:** Multiple Sklerose, Mobile Applikationen, Internetbasierte Intervention, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Multiple Sclerosis, Mobile Applications, Internet-Based Intervention, 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>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Versorgungssituation.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>15</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>16</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	16
4.1.1.1 Population.....	16
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	16
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	16
4.1.1.4 Studientypen.....	17
4.1.1.5 Studiendauer .....	17
4.1.1.6 Publikationssprache.....	17
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	17
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	18
4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung .....	19
4.1.2.1 Informationsquellen .....	19
4.1.2.2 Selektion relevanter Studien .....	19
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese .....	20
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien .....	20
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	21
4.1.3.3 Metaanalysen .....	21
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	22
4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	22
4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage .....	23
<b>4.2 Ökonomische Bewertung.....</b>	<b>24</b>
4.2.1 Interventionskosten .....	24
4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte .....	24

4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	24
4.2.2.1.1	Studientypen .....	24
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	25
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	25
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	25
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	25
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	26
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	26
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	26
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>27</b>
4.3.1	Theoretische Grundlage für die Berücksichtigung ethischer Aspekte.....	27
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	27
4.3.3	Spektrum ethischer Aspekte und Formulierung konkreter ethischer (Minimal-)Bedingungen.....	27
4.3.4	Informationsaufbereitung .....	28
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>28</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	28
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	28
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	29
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>31</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	18
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	24
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	25
Tabelle 4: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte.....	29

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
BIA	Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendungen
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DVG	Digitale-Versorgungs-Gesetz
E-Health	Electronic Health
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ITT	Intention to Treat
mhealth	Mobile Health
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RRMS	Relapsing Remitting Multiple Sclerosis
SGB	Sozialgesetzbuch
SPMS	Secondary Progressing Multiple Sclerosis

## **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.

Einmal 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](http://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 Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun-entzündliche und degenerative Erkrankung des Zentralen Nervensystems, an der in 2015 nach Daten des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung 223.000 Personen (inkl. Privatversicherter Patientinnen und Patienten ca. 240.000) in Deutschland meist im jungen Erwachsenenalter erkrankt waren [1]. Die Ursachen der MS sind bis heute nicht geklärt, ein Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren wird angenommen, wobei offen ist, ob die Autoimmunreaktion primär den entzündlich degenerativen Prozess auslöst oder eine Reaktion auf einen degenerativen Prozess darstellt. MS verläuft bei circa 85% der Betroffenen erst in Schüben, später dann chronisch progredient [2,3]. Im Vordergrund stehen zu Beginn Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen und motorische Defizite, im weiteren Verlauf Fatigue, Lähmungen und



Blasenstörungen [4]. Dabei variieren die Kernbeschwerden als auch der Verlauf erheblich von sehr gutartigen Formen ohne Beeinträchtigungen über Jahrzehnte bis hin zu malignen Formen mit schweren Beeinträchtigungen nach wenigen Jahren [5]. Eine frühe Prognoseabschätzung ist extrem schwierig [6]. Im Verlauf der Erkrankung, manchmal aber auch schon sehr früh treten erhebliche neuropsychiatrische Symptome wie Depressionen, Ermüdbarkeit (Fatigue) und kognitive Störungen auf, die zusätzliche Verunsicherung auslösen. Diese Unsicherheiten und die daraus resultierenden psychischen Belastungen wiederum können sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirken. Zur Belastung der Patientinnen und Patienten tragen darüber hinaus die Therapielandschaft mit anhaltenden Neuzulassungen von Medikamenten und dadurch entstehende hochkomplexe Entscheidungssituationen bei.

Durch neue Diagnosekriterien, die so genannten McDonald-Kriterien, zuletzt 2016 revidiert [7], ist eine immer frühere Diagnosestellung möglich, wobei nach wie vor kein eindeutig krankheitsdefinierender Marker existiert. Eine Dissemination des Erkrankungsprozesses in Raum und Zeit ist für die Diagnosestellung ausschlaggebend. Goldstandard zur Diagnosesicherung ist das Auftreten eines zweiten Schubes. Wurde bis 2005 die Diagnose vor allem durch das Auftreten von zwei Krankheitsschüben in unterschiedlichen neurologischen Funktionssystemen gestellt, so haben Kernspintomographie und zuletzt der Liquorbefund die klinischen räumlichen und zeitlichen Kriterien ergänzt. Mittlerweile ist eine Diagnosestellung nach einem Erstereignis möglich.

Eine verlässliche Prognoseeinschätzung bleibt extrem schwierig. Verlaufsform und Lebensalter sowie Läsionslast im ersten zerebralen und spinalen Kernspintogramm können hier begrenzt Hinweise liefern [5,8]. Alle großen Kohortenstudien zum natürlichen Verlauf sind vor der Etablierung der neuen Diagnosekriterien seit 2005 begonnen worden und liefern nur sehr begrenzt prognostische Informationen für einen heute erkrankten Betroffenen [6]. Da mehr als 20 Jahre Krankheitsverlaufsuntersuchung notwendig sind, um eine valide Abschätzung des Auftretens von Meilensteinen der Beeinträchtigung zu ermöglichen, sind populationsbasierte Kohortenstudien extrem aufwendig. Verschiedene internationale Register versuchen diese Lücke zu füllen.

Aufgrund der heterogenen Präsentation ist eine einheitliche, valide und veränderungssensitive Verlaufsdokumentation hoch komplex. Nachdem die Limitationen eines standardisierten neurologischen Untersuchungsinstrumentes mit einem Summenfunktionsscore, dem EDSS (Expanded Disability Status Scale Score) deutlich wurden [9], sind in den letzten 20 Jahren verschiedene raterbasierte Erhebungsinstrumente eingesetzt worden. Diese erheben mit einem standardisierten Test bspw. Mobilität im 7,5m Gehstest oder im Seiltänzerengang für 3,5m auf Zeit (Timed-tandem walk). Mobilität, Handfunktion und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wurden im Multiple Sclerosis Functional Composite zusammengefasst [10]. Diese Tests werden von einer Studienschwester oder einer

technischen Hilfskraft durchgeführt und sind mittlerweile anerkannte sekundäre Endpunkte von Therapiestudien. Seit einiger Zeit werden auch App-basierte Messsysteme wie z.B. Schrittzähler verwendet [11].

2020 werden vermutlich zwei weitere Hochpreistherapeutika (Siponimod, Ozanimod) zusätzlich zu den bereits 18 zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika zugelassen. Diese Therapieoptionen machen in der Frühphase 2/3 der Krankheitskosten aus, die bei ca. 20.000€ p.a. pro Patientin/Patient liegen [12]. Diese Immuntherapien senken zwar die Schubrate, der langfristige Nutzen auf die bleibende Beeinträchtigung/Behinderung ist hingegen nicht gut belegt [13,14]. Dennoch wird eine Frühtherapie empfohlen [15,16]. Allerdings liegt die Adhärenz zur Immuntherapie in den ersten zwei Jahren nur bei 30-50% [17]. Neben den Immuntherapien hat die Rehabilitation eine Schlüsselbedeutung im Erhalt von Aktivität und Teilhabe, vor allem die Physiotherapie und Sporttherapie, aber auch neuropsychologische und psychotherapeutische Interventionen. Die Evidenz für einen längerfristigen Nutzen der Neurorehabilitation allgemein als auch der neuropsychologischen Rehabilitation im Besonderen ist jedoch umstritten [18,19]. Ebenso werden symptomatisch medikamentöse Therapien, bspw. zur Therapie von Blasenstörungen und Spastik eingesetzt. Auch hier ist die Datenlage schwierig [20].

Der Begriff Selbstmanagement bezeichnet die Kompetenz, die eigene persönliche und berufliche Entwicklung weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen zu gestalten und adressiert damit das bioethische Prinzip der Autonomie des Individuums. Dazu gehören Teilkompetenzen wie zum Beispiel selbständige Motivation, Zielsetzung, Planung, Zeitmanagement, Organisation, Lernfähigkeit und Erfolgskontrolle durch Feedback. Lorig und Holmann (2003) unterscheiden im medizinischen Kontext drei Kategorien: medizinisches Management (z.B. Medikamente, Blutdruckmessen, Sport), Rollenmanagement (z.B. Arbeit, Freunde, Familie), Emotionsmanagement (z.B. Depression, Angst). Dazu sind 6 Kernkompetenzen erforderlich: Problemlösen, Entscheiden, Ressourcen nutzen, Kommunikation mit Gesundheitswesen, Handlungsplanung, Auswahl und Nutzung von persönlich passenden Selbstmanagementtechniken [21].

Die Digitalisierung stellt eine der größten Herausforderungen für die Gesellschaft dar. Auch in der Medizin ist diese Entwicklung von hoher Bedeutung und wird mit dem Begriff E-Health zusammengefasst. Mobile Health (mhealth) als ein Darbietungsmodus von E-Health bezieht sich auf mobile Informations- und Kommunikationstechnologien, die typischerweise Kurznachrichtendienste und Smartphone-Applikationen (Apps) für Gesundheitsangebote einsetzen.

Über das Internet bereitgestellte Werkzeuge und Interventionen haben aus verschiedenen Gründen bei MS ein hohes Potenzial [22-25]:

Erstens gehören Menschen mit MS zu den Patientinnen und Patienten mit der höchsten Internet-Affinität [26,27]. Die meisten MS-Betroffenen haben eine hohe Kompetenz, selbst komplexe E-Health-Tools aufgrund ihres jungen Alters und ihrer geringen Behinderung in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs zu handhaben.

Zweitens sind die meisten MS-Betroffenen ambivalent, wenn es darum geht, sich häufig in medizinischen Einrichtungen vorzustellen. Zu Beginn der Erkrankung sind Bildung, berufliche Karriere oder Familienleben die wichtigsten Prioritäten. In späteren Stadien können Symptome wie Mobilitätseinschränkungen sowie Müdigkeit (Fatigue) Arztbesuche erschweren. Darüber hinaus kann der Zugang zur Gesundheitsversorgung stark von der regionalen Infrastruktur abhängen. Während für Menschen mit Behinderung, die in der Nähe eines MS-Zentrums leben, ein hohes Maß an individueller Unterstützung bereit steht, ist dies für viele Menschen mit Behinderung in ländlichen Gebieten nicht der Fall. MS führt zu sehr unterschiedlichen Hauptbeschwerden und nicht überall ist eine Expertin oder ein Experte vorhanden. Unter diesen Umständen ermöglichen E-Health-Applikationen – sofern sie sich als wirksam erweisen – einen schnellen Zugang zu spezifischer Versorgung auch in abgelegenen Gebieten.

Drittens ist eine Erfassung der Beschwerdeentwicklung aufgrund der mannigfaltigen Symptome, die oft nur schwer objektivierbar sind, zusätzlich schwierig. E-Health-Monitoringinstrumente wie Apps und Sensoren (z.B. für Bewegungen, Temperatur, Herzschlag) bieten hier ein hohes Potenzial. Weidemann et al. (2019) fassten die aktuellen Entwicklungen zu diesen Aspekten zusammen, resümieren aber, dass „bei dem Großteil der bereits bisher zur Verfügung stehenden Sensorik eine weitergehende innovativ technologische Konzeptoptimierung notwendig sei“ [28].

Viertens bedürfen die meisten medizinischen Interventionen, von Immuntherapie bis hin zur körperlichen Betätigung, einer langfristigen Adhärenz. Hier können digitale Informationsinstrumente am ehesten sicherstellen, dass in dem sich schnell entwickelnden Forschungs- und Therapiefeld MS Informationen zu Betroffenen gelangen. Durch Tailoring (individuelle Anpassung), Interaktivität und interpersonale Ansprache können E-Health-Applikationen besser als Printinformationen sicherstellen, dass die Informationen die intendierten Zielgruppen erreichen. Damit können mhealth-Applikationen ein wesentlicher Baustein für informierte Entscheidungen und damit für ein shared-decision making im MS-Management sein.

Demgegenüber stellen höheres Alter und geringe Bildung Risiken im Umgang mit E-Health dar. Informationsfülle und Unsicherheit in der Qualitätsbewertung triggern Ängste [29] aber auch überhöhte Hoffnungen bis hin zu fehlerhaften Selbstdiagnosen und Therapien [30]. E-Health-Angebote sind oft mit nicht unerheblichen datenschutzrechtlichen Risiken behaftet. Oftmals bleibt unklar, welche Daten genau erhoben werden, wer auf sie zugreift und wie sie geschützt

werden. Der zuverlässige Zugriff und die Funktionalität als auch die rechtliche Verantwortlichkeit für möglicherweise getriggerte Gesundheitsentscheidungen sind ebenfalls kritische Bereiche im Zusammenhang mit E-Health-Angeboten. Darüber hinaus scheint die Einstellung der betreuenden Ärztinnen und Ärzte eine Rolle in der Nutzung von E-Health-Technologien zu spielen [30].

Die meisten E-Health-Anwendungen für Patientinnen und Patienten mit MS sind in den Bereichen Information, Monitoring und Therapie zu finden. Kommunikationshilfen, z. B. mit Gesundheitsversorgern, sind bislang nur in wenigen lokalen Projekten realisiert (Bsp. [www.patinet-concept.app](http://www.patinet-concept.app)). In der Zusammenfassung und Schlussfolgerung aus ihrer Literaturübersicht über 18 Studien aus den Jahren 2005-2015 beziehen sich Fricke und Apolinario-Hagen (2016) auf die Funktion der Informationsvermittlung durch mobile Health und fordern eine akzeptierende Haltung von Ärztinnen und Ärzten sowie Therapeutinnen und Therapeuten. Den Nutzen von Monitoring- wie auch Therapieapplikationen sehen sie als bislang nicht überzeugend belegt an [30].

Mhealth-Interventionen können allein durch ihren Informationsgehalt Selbstmanagementmöglichkeiten, wie die Auswahl von Versorgungsangeboten, die Auswahl von Therapien stärken. Durch Selbstquantifizierungsinstrumente der mhealth-Anwendungen besteht eine Selbstreflexions- und Feedbackmethode, die möglicherweise für ein besseres Selbstmanagement genutzt werden kann. Aber auch kognitiv-behaviorale Interventionen adressieren Selbstmanagementkompetenzen durch ihren metakognitiven Ansatz. Betroffene können eigene Emotionen und Verhaltensweisen verstärkt reflektieren, möglicherweise in Frage stellen und modifizieren.

### **1.3 Versorgungssituation**

Der Bundesverband der Selbsthilfe (DMSG) bietet neben Standard-Webseiteninformationen spezifische Applikationen zur Information (virtuelle MS-Klinik, ms-tv mit Erklärfilm), zum Symptommonitoring sowie ein kognitives Training an. Einige MS-Zentren und Praxen betreiben eigene E-Health-Applikationen (Bsp. [www.patient-concept.app](http://www.patient-concept.app)), die vor allem Kommunikation und ein Erinnerungssystem zur Dokumentation von Visiten und Laborparametern beinhalten. Darüber hinaus gibt es ein kaum überschaubares Angebot an Apps für MS-Patientinnen und -Patienten, die größtenteils frei verfügbar sind. Fricke und Apolinario-Hagen (2016) [30] recherchierten am 22.5.2016 mehr als 60 MS-Apps im Google-Play Store. Die wenigsten Applikationen, inklusive derer der Selbsthilfe, sind in irgendeiner Form evaluiert.

Bislang sind digitale Gesundheitsanwendungen nur im Einzelantragsverfahren erstattungsfähig. Voraussetzung ist eine CE-Kennzeichnung nach dem Medizinproduktegesetz. Die Kriterien zur Zertifizierung fokussieren allerdings auf die technische Sicherheit. Wirksamkeitsfragen sind bislang nicht berücksichtigt.

Durch das „Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation“ (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG), welches am 7. November 2019 durch den Bundestag beschlossen wurde, werden strukturelle Implementierungen von digitalen Gesundheitsanwendungen greifbarer. Der Begriff „Digitale Gesundheitsanwendungen“ umfasst dabei Software und andere auf digitalen Technologien basierende Medizinprodukte mit gesundheitsbezogener Zweckbestimmung (z. B. „Gesundheits-Apps“) [31]. Versicherte haben zukünftig einen Leistungsanspruch auf digitale Gesundheitsanwendungen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass a) die Anwendung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in das Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA-Verzeichnis nach § 139e SGB V) aufgenommen wurde und b) die Anwendung entweder auf Verordnung der behandelnden Ärztin/ des behandelnden Arztes oder mit Genehmigung der Krankenkasse angewendet wird. Unklar ist allerdings bisher, welche Voraussetzungen - insbesondere welchen Nachweis ihres Nutzen-Schadenspotenzials - eine Anwendung erfüllen muss, um in das BfArM-Verzeichnis aufgenommen zu werden. Dies wird zukünftig durch eine Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit geregelt, die sich derzeit in der Ausarbeitung befindet [32].

Vor dem Hintergrund dieser eher unübersichtlichen Gesamtsituation betrachtet der HTA-Bericht digitale Gesundheitsanwendungen, die dem Selbstmanagement (Umgang mit der Krankheit und ihren Folgen) von MS-Patientinnen und -Patienten dienen, auf mobilen Endgeräten umsetzbar sind (mhealth) und in RCT mit patientenrelevanten Endpunkten geprüft wurden.

Das Thema dieses HTA-Berichts geht auf den Vorschlag eines Betroffenen zurück. Dieser war auf der Suche nach mhealth-Angeboten in Form einer App, die Betroffene mit einer MS-Erkrankung z. B. beim Austausch mit anderen Betroffenen unterstützen können. Dabei stellte sich ihm die Frage, ob es einen Nachweis für eine medizinische Wirksamkeit entsprechender Angebote gibt und ob diese Apps auch kosteneffektiv sind.

## 2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung von mhealth-Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements im Vergleich zu keiner mhealth-Anwendung oder von mhealth-Interventionen mit positivem Nutznachweis untereinander, jeweils zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“), bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Nutzung von mhealth Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements im Vergleich zu keiner mhealth Anwendung oder von mhealth-Interventionen mit positivem Nutznachweis untereinander, jeweils zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“), bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität von mhealth Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements im Vergleich zu keiner mhealth Anwendung oder von mhealth-Interventionen mit positivem Nutznachweis untereinander, jeweils zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“), bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose,
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der Nutzung von mhealth Anwendungen zur Unterstützung des Selbstmanagements verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von November 2016 bis Juli 2017 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „HT19-03: Multiple Sklerose: Führt die Nutzung von mhealth-Lösungen (z. B. Apps) im Selbstmanagement der Betroffenen zu besseren Ergebnissen?“ 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-Berichts konsultieren die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss (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**

Diese HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [33] erstellt.

### **4.1 Nutzenbewertung**

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

##### **4.1.1.1 Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose aufgenommen.

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

Die zu prüfende Intervention stellen Programme (Anwendungen, Apps) zur Unterstützung des Selbstmanagements der Zielgruppe dar, die auf gängigen mobilen (ortsungebundenen) Endgeräten (Smartphone, Tablet-Computer, Laptop) nutzbar sind. Unter „Selbstmanagement“ werden jegliche von der Patientin oder dem Patienten selber umgesetzten Interventionen gefasst, die den Umgang mit der Erkrankung und ihren Folgen unterstützen sollen. Programme, die zu ihrer Umsetzung zusätzliche Ausrüstungsgegenstände benötigen, werden dann eingeschlossen, wenn das Wirkprinzip von der programmierten Durchführung der Intervention und nicht vom Ausrüstungsgegenstand per se bestimmt wird (Beispiel: ein über das Smartphone steuerbarer Rollstuhl oder Virtual Reality Trainings wären nicht Gegenstand der Bewertung). Die mhealth-Anwendungen werden zusätzlich zur Regelversorgung („usual care“) eingesetzt.

Als Vergleichsintervention gilt (1) die Regelversorgung, d.h. keine Anwendung von mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagements von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose.

Sollte sich im Rahmen des HTA-Prozesses herausstellen, dass für zwei oder mehr mhealth-Anwendungen im Vergleich zur Regelversorgung allein eine positive Nutzensaussage vorliegt und gleichzeitig Studien aufgefunden werden, die diese Interventionen direkt vergleichen, werden (2) direkte Vergleiche von mhealth-Interventionen ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, wie



- körperliche Symptome und Funktionsfähigkeit, Grad der Beeinträchtigung (= Schübe und Behinderung,
- psychische Symptome und Funktionsfähigkeit (z. B. Angst, Depression, kognitive Funktionsfähigkeit),
- Fatigue
- Sozialmedizinische Endpunkte, wie
  - Arbeitsfähigkeit,
  - Frühberentung.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden die Akzeptanz und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der mhealth-Anwendung betrachtet, sofern diese zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten erhoben wurden. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

#### **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.

#### **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

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagements der Zielgruppe, zusätzlich zur Regelversorgung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN2a	Eine mhealth-Intervention, für die im Vergleich zur Regelversorgung ohne mhealth-Intervention ein positiver Nutznachweis im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gefunden wurde.
EN3	Vergleichsintervention: Regelversorgung, d.h. keine Anwendung von mhealth-Interventionen zur Unterstützung des Selbstmanagement (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3a	Eine mhealth-Intervention, für die im Vergleich zur Regelversorgung ohne mhealth-Intervention ein positiver Nutznachweis im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte gefunden wurde (direkter Vergleich)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisiert kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [34], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [35] 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</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 Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **4.1.2.1 Informationsquellen**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Cochrane Database of Systematic Reviews
  - HTA Database
- 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
- Autorinnen- und Autorenanfragen

### **4.1.2.2 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. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst.

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

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

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen 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 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 der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

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.

#### **4.1.3.2 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 Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

##### **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 mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [36] 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 [37]. 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 [38] 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. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,

- Verlaufsform der Multiplen Sklerose,
- Schweregrad der Erkrankung.

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 Patientinnen und Patienten 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 <sup>a</sup>		
			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

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 Patient 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 in die systematische Übersicht

##### 4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [39], das heißt Kosten-Effektivitäts-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 systematische 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 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

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

**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
  - Sichten von Referenzlisten eingeschlossener vergleichender gesundheitsökonomischer Evaluationen (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)

- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und 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 [40].

##### **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 [41].

#### **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 bzw. 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 Theoretische Grundlage für die Berücksichtigung ethischer Aspekte**

Zur Identifikation ethischer Aspekte wird ein theoretisch gestütztes Rahmengerüst entwickelt, das wesentliche ethische Prinzipien oder Werte für mhealth definiert. Dies ist erforderlich, um in Texten oder Aussagen von Betroffenen ethische Aspekte theoretisch fundiert verorten zu können. Das Rahmengerüst wird auf Grundlage folgender Literatur gebildet: Review zu Responsible Data Sharing [42], Modell zur ethischen Evaluierung sozio-technischer Arrangements [43], Modell der Digitalen Selbstbestimmung [44], Hofmannscher HTA-Fragekatalog [45].

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Eine orientierende Recherche erfolgt in PubMed/MEDLINE und Philosopher's Index.

Informationen der orientierenden Recherche werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Aspekten gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Die Fokusgruppengespräche und Interviews mit Betroffenen (Domäne Nutzenbewertung und Domäne Soziale Aspekte) werden auch in Hinblick auf ethische Aspekte ausgewertet.

Für eine weitere Ergänzung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsauteoren wird ausschließlich das oben erwähnte theoretische Rahmengerüst verwendet.

Zudem werden Rechercheergebnisse aus anderen Domänen (insbesondere der sozialen Domäne) in Hinblick auf ethische Aspekte gesichtet.

#### **4.3.3 Spektrum ethischer Aspekte und Formulierung konkreter ethischer (Minimal-) Bedingungen**

Die orientierende Recherche und weitere Informationsquellen dienen der Generierung eines Spektrums an ethischen Aspekten, die gemäß den Prinzipien und Werten des Rahmengerüsts geordnet sind. Die ethischen Aspekte werden nach a) „ethisches Risiko“ (Gefahr, Prinzipien oder Werte unzureichend zu berücksichtigen) oder b) „ethische Herausforderung“ (Situation, in welcher verschiedene Prinzipien und Werte gegeneinander stehen und abgewogen werden müssen) klassifiziert.

Auf Grundlage dieses Spektrums werden konkrete ethische Bedingungen formuliert, die eine mhealth-Lösung für MS erfüllen sollte, um aus ethischer Perspektive vertretbar zu sein.

Die erarbeiteten Bedingungen werden in einer moderierten Expertenrunde (v.a. bestehend aus den Vertretern der anderen Domänen des HTA-Berichts) diskutiert und modifiziert. Hierdurch werden auch soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte, die für die Bedingungen relevant sein können, mitberücksichtigt. Das Ziel der Expertenrunde ist, sich auf Minimalbedingungen zu einigen, d.h. auf jene Bedingungen, die aus Sicht des HTA-Projektteams auf jeden Fall aus ethischer Sicht bei einer mhealth-Lösung erfüllt sein sollten. Die Minimalbedingungen werden dabei so formuliert, dass sie als Fragen auf konkrete mhealth-Lösungen für MS angewendet werden können.

#### **4.3.4 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Aspekte und (Minimal-)Bedingungen werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt wiederum anhand des theoretischen Rahmengerüsts. Ethische Bedingungen bzw. ethische Minimalbedingungen werden separat als Tabelle aufgeführt. Dort werden auch Verweise auf soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte aufgeführt, die für die (Minimal-)Bedingungen relevant sind.

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

#### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen in folgenden Informationsquellen durchgeführt: Gesetzestexte, relevante Kommentare, juris, beck-online, 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

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, 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 sozialen, 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.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [46].

### 4.4.3 Informationsaufbereitung

#### Datenextraktion

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

#### Soziale Aspekte

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an den konzeptionellen Überlegungen des HTA Core Model 3.0, Abschnitt „Patients and Social aspects (SOC)“ [47]. Die dort aufgeführten „Topics and Issues in the SOC domain“ kommen, wie von Stich et al. vorgeschlagen, in Form einer an die Fragestellung dieses HTA Berichts angepassten Checkliste zum Einsatz [48]. Die Checkliste umfasst die in Tabelle 4 aufgeführten Themen und Fragestellungen.

Tabelle 4: Themen und Fragestellungen für die Aufarbeitung sozialer Aspekte

Thema	Fragestellung
Patientenperspektive	Welche Erwartungen und Wünsche haben MS-Patientinnen und Patienten bezüglich mhealth und welche Vorteile erwarten Sie sich von deren Nutzung?
Patientenperspektive	Wie nehmen Patientinnen und Patienten MS-spezifische mhealth-Anwendungen wahr?

Soziales Umfeld	Gibt es Faktoren, die eine Gruppe oder eine Person unterstützen oder davon abhalten könnten, MS-spezifische mhealth-Anwendungen zu nutzen?
Kommunikationsaspekte	Wie verläuft die Kommunikation zwischen Ärztin / Arzt und Patientin / Patient zum Thema mhealth bei MS?
Kommunikationsaspekte	Wie werden Datenschutzaspekte in den mhealth-Anwendungen kommuniziert?

### 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 (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Datenschutz, Haftungsfragen und Veränderung der Patientenautonomie durch die neuen Technologien). Unterschieden wird, soweit möglich, zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [49] 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 [50] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

## 4.5 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 Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

## 5 Literatur

1. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. 2017.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169-180.
3. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(7): 507-514.
4. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, Freidel M, Haas J et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009; 256(11): 1932-1935.
5. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(12): 672-682.
6. Heesen C, Scalfari A, Galea I. Prognostic information for people with MS: Impossible or inevitable? *Mult Scler* 2018: 1352458518807101.
7. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162-173.
8. Rahn AC, Kopke S, Stellmann JP, Schiffmann I, Lukas C, Chard D et al. Magnetic resonance imaging as a prognostic disability marker in clinically isolated syndrome: A systematic review. *Acta Neurol Scand* 2019; 139(1): 18-32.
9. Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122 ( Pt 1): 141-159.
10. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122 ( Pt 5): 871-882.
11. Lavorgna L, Brigo F, Moccia M, Leocani L, Lanzillo R, Clerico M et al. e-Health and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler* 2018; 24(13): 1657-1664.
12. Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler* 2017; 23(8): 1123-1136.
13. Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: Cd012200.
14. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9): Cd011381.

15. Ellrichmann G, Gold R. Multiple Sklerose-Therapie so früh wie möglich – Pro. *Akt Neurol* 2015; 42(02): 93-96. 93.
16. Cree BAC, Mares J, Hartung HP. Current therapeutic landscape in multiple sclerosis: an evolving treatment paradigm. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3): 365-377.
17. Hansen K, Schussel K, Kieble M, Werning J, Schulz M, Friis R et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133279.
18. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98(2): 353-367.
19. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD009131.
20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27-40.
21. Lorig KR, Holman H. Self-management education: history, definition, outcomes, and mechanisms. *Ann Behav Med* 2003; 26(1): 1-7.
22. Marziniak M, Brichetto G, Feys P, Meyding-Lamade U, Vernon K, Meuth SG. The Use of Digital and Remote Communication Technologies as a Tool for Multiple Sclerosis Management: Narrative Review. *JMIR Rehabil Assist Technol* 2018; 5(1): e5.
23. Yeroushalmi S, Maloni H, Costello K, Wallin MT. Telemedicine and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Literature Review. *J Telemed Telecare* 2019: 1357633x19840097.
24. Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. Modern communication technology skills of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(9): 1240-1241.
25. Haase R, Schultheiss T, Kempcke R, Thomas K, Ziemssen T. Use and acceptance of electronic communication by patients with multiple sclerosis: a multicenter questionnaire study. *J Med Internet Res* 2012; 14(5): e135.
26. Colombo C, Mosconi P, Confalonieri P, Baroni I, Traversa S, Hill SJ et al. Web search behavior and information needs of people with multiple sclerosis: focus group study and analysis of online postings. *Interact J Med Res* 2014; 3(3): e12.
27. Synnot AJ, Hill SJ, Garner KA, Summers MP, Filippini G, Osborne RH et al. Online health information seeking: how people with multiple sclerosis find, assess and integrate treatment information to manage their health. *Health Expect* 2016; 19(3): 727-737.
28. Weidemann ML, Trentzsch K, Torp C, Ziemssen T. [Enhancing monitoring of disease progression-remote sensing in multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 2019; 90(12): 1239-1244.
29. Marrie RA, Salter AR, Tyry T, Fox RJ, Cutter GR. Preferred sources of health information in persons with multiple sclerosis: degree of trust and information sought. *J Med Internet Res* 2013; 15(4): e67.



30. Fricke U, Apolinario-Hagen J. E-Health-Dienste und M-Health Apps zur Verbesserung des Selbstmanagements bei Multipler Sklerose - Ein Review zur aktuellen Forschungsliteratur zur Online-Selbsthilfe für MS-Betroffene. *e-beratungsjournalnet* 2016; 12(2): 59.
31. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz–DVG). *Bundesgesetzblatt Teil I* 2019; (49).
32. BMG. Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung–DiGAV. Bearbeitungsstand 15.01.2020 [online]. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/D/DiGAV\\_Referentenentwurf.PDF](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/D/DiGAV_Referentenentwurf.PDF).
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0 [online]. 10.07.2017 [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
34. 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](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
35. 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.
36. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
37. 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.
38. 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.
39. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
40. 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.
41. 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](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).

42. Kalkman S, Mostert M, Gerlinger C, van Delden JJM, van Thiel G. Responsible data sharing in international health research: a systematic review of principles and norms. *BMC Med Ethics* 2019; 20(1): 21.
43. Manzeschke A, Weber K, Rother E, Fangerau H. Ethische Fragen im Bereich Altersgerechter Assistenzsysteme. [online]. [Zugriff: 02.02.2020]. URL: <https://www.technik-zum-menschen-bringen.de/service/publikationen/ethische-fragen-im-bereich-altersgerechter-assistenzsysteme>.
44. Mertz M, Jannes M, Schlomann A, Manderscheid E, Rietz C, Woopen C. Digitale Selbstbestimmung [online]. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: [https://www.ceres.uni-koeln.de/fileadmin/user\\_upload/Bilder/Dokumente/ceres-Digitale\\_Selbstbestimmung\\_2.pdf](https://www.ceres.uni-koeln.de/fileadmin/user_upload/Bilder/Dokumente/ceres-Digitale_Selbstbestimmung_2.pdf).
45. 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.
46. 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](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
47. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
48. Stich AK, Mozygemba K, Lysdahl KB, Pfadenhauer LM, Hofmann B, van der Wilt GJ et al. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. *Int J Technol Assess Health Care* 2019; 35(2): 99-105.
49. 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](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
50. 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.