

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Empfängnisverhütung

Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale

HTA-Nummer: HT21-05
Version: 1.0
Stand: 21.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale

HTA-Nummer

HT21-05

Beginn der Bearbeitung

03.09.2021

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

Autorinnen und Autoren

- Fülöp Scheibler, SHARE TO CARE. Patientenzentrierte Versorgung GmbH, Köln, Deutschland
- Marion Danner, DARUM Marion Danner und Anne Rummer GbR, Köln, Deutschland
- Anne Rummer, DARUM Marion Danner und Anne Rummer GbR, Köln, Deutschland
- Karoline Weik, TAKEPART Media + Science GmbH, Köln, Deutschland
- Annette Bäumer, AescuLaw Rechtsanwälte Dr. Bäumer & Viehweg, Köln, Deutschland
- Katharina Rüssel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Deutschland
- Björn Lampe, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Deutschland

Schlagwörter: Intrauterin pessare – Arzneimittelabgebende, Intrauterin pessare – Kupfer, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Intrauterine Devices – Medicated, Intrauterine Devices – Copper, 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.....	10
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden	10
2 Fragestellungen	11
3 Projektverlauf.....	12
4 Methoden	13
4.1 Nutzenbewertung.....	13
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	13
4.1.1.1 Population.....	13
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	13
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	13
4.1.1.4 Studientypen.....	14
4.1.1.5 Studiendauer	14
4.1.1.6 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.....	15
4.1.2 Informationsbeschaffung	16
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von Systematischen Übersichten	16
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	16
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	17
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	18
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	18
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	18
4.1.3.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs und anderen vergleichenden Interventionsstudien	18
4.1.3.3 Metaanalysen	19
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	Gesundheitsökonomische Bewertung	22
4.2.1	Interventionskosten	22
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen	23
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Systematische Übersicht	23
4.2.2.1.1	Studientypen	23
4.2.2.1.2	Publikationssprache	23
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug	23
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	23
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	24
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen	24
4.2.2.3	Informationsbewertung	24
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	25
4.3	Ethische Aspekte	25
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen	25
4.3.2	Informationsbeschaffung	25
4.3.3	Informationsaufbereitung	26
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	26
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	26
4.4.2	Informationsbeschaffung	27
4.4.3	Informationsaufbereitung	28
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung	28
5	Literatur	29
Anhang A	– Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	15
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	22
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
Cu-IUD	non-hormonal copper-containing intrauterine device (Kupferspirale)
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LNG-IUD	levonorgestrel-containing intrauterine device (Hormonspirale)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SR	Systematic Review (Systematische Übersicht)
SÜ	Systematische Übersicht

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 -vertretern 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 z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (www.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 Wahl der Empfängnisverhütung hängt von individuellen Präferenzen und Bedürfnissen ab. Ausschlaggebend kann dabei sein, wie sicher und leicht die Anwendung oder wie gut die Verträglichkeit ist. Es gibt verschiedene hormonelle und nicht-hormonelle Verhütungsmethoden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden. Die am häufigsten angewendeten Verhütungsmittel sind das Kondom und orale Kontrazeptiva („Antibabypille“) [1,2].

Eine weitere Verhütungsmethode stellt die Hormonspirale dar (Intrauterinpessar mit Hormonabgabe). Hormonspiralen bestehen aus einem T-förmigen Kunststoffkörper und einem Hormonreservoir sowie einem Rückholfaden. Sie werden nach einer allgemeinen gynäkologischen Untersuchung von einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt in die Gebärmutter eingesetzt. Der Einsatz erfolgt transvaginal mithilfe eines Spekulum und eines

Applikators. In der Regel ist dafür keine spezielle Schmerztherapie (Analgesie) nötig. In der Gebärmutter gibt die Spirale beständig eine geringe Hormonmenge (Levonorgestrel) ab und verhindert ab dem Moment des Einsetzens bis zu 6 Jahre lang die Einnistung einer befruchteten Eizelle in die Gebärmutter Schleimhaut [1]. Mit einem Pearl-Index von 0,16 ist die Verhütung mit der Hormonspirale ähnlich sicher wie mit der Antibabypille, welche einen Pearl-Index von 0,06 [95 % CI: 0,04 - 0,09] aufweist [3]. Der Pearl-Index beschreibt die Sicherheit von Verhütungsmitteln. Je kleiner er ist, desto sicherer ist die Verhütungsmethode. Ein Pearl Index von 0,1 besagt, dass 1 von 1.000 Frauen, die 1 Jahr lang das gleiche Verhütungsmittel anwenden, schwanger wird. Anwenderinnen der Hormonspirale berichten Begleit- und Nebenwirkungen wie zum Beispiel ein vollständiges Ausbleiben der Menstruationsblutung, Kopfschmerzen oder Stimmungsschwankungen [1]. Neben der langfristigen Empfängnisverhütung ist auch eine zu starke Menstruationsblutung (Hypermenorrhoe) eine Indikation für die Hormonspirale.

Die Kupferspirale ist eine weitere Möglichkeit zur nicht-hormonellen Empfängnisverhütung. Die Kupferspirale besteht aus einem T- oder Ankerförmigen Kunststoffkörper, der mit einem Kupferdraht umwickelt ist, sowie einem Rückholfaden. Auch hier wird die Spirale von einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt in die Gebärmutter eingesetzt. Die Kupferionen wirken spermizid. Als Fremdkörper erschwert die Kupferspirale zusätzlich die Einnistung der Eizelle in die Gebärmutter Schleimhaut für bis zu 5 Jahre [1]. Der Pearl-Index der Kupferspirale liegt bei 0,52 [95 % CI: 0,42 - 0,64] [4] und ist vergleichbar mit dem der Antibabypille [3]. Unter Anwendung dieser Verhütungsmethode werden Nebenwirkungen wie eine stärkere Monatsblutung, stärkere Menstruationsschmerzen oder Infektionen im Genitalbereich berichtet [1].

Nach einem sehr ähnlichen Wirkprinzip funktionieren auch die Kupferkette und der Kupferball und können als Weiterentwicklungen der Kupferspirale verstanden werden [5]. Die Kupferkette hat im Vergleich zur Spirale keine Seitenarme und wird im Myometrium des Fundus (Muskelschicht des oberen Gebärmutterandes) fixiert. Durch die flexiblere Form kann sie auch bei einem schmalen Cavum (Gebärmutterhöhle), beispielsweise bei jungen Frauen eingesetzt werden oder jenen, die bereits eine Expulsion einer Spirale erfahren haben. Der Kupferball hat die Form einer Kupferperlenkette, die in 2 Achsen dreidimensional eine kugelförmige Ausdehnung entwickelt, sobald sie in das Cavum uteri eingesetzt wurde (Stent-Technologie). Damit soll eine individuelle Größenanpassung erzielt und Perforationen verhindert werden [5].

Die Entfernung erfolgt bei beiden Spiralen ebenfalls von der Frauenärztin oder dem Frauenarzt und darf nicht selbst von der Anwenderin durchgeführt werden. Sowohl die Kupfer- als auch die Hormonspirale gibt es in ähnlichen Varianten von verschiedenen Herstellern.

Insgesamt ist es individuell unterschiedlich, wie die verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen der Hormon- und der Kupferspirale von den Frauen erlebt und bewertet werden.

1.3 Versorgungssituation

Die Hormon- oder Kupferspirale werden gemäß einer repräsentativen Umfrage der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) aus dem Jahr 2018 von insgesamt 10 % der sexuell aktiven Frauen im Alter von 18 bis 49 Jahren in Deutschland zur Verhütung genutzt [6,7]. Generell wird die Spirale häufiger bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren (20 %) als bei Frauen im Alter von 18 bis 29 Jahren (5 %) eingesetzt [7]. Die Hormon- und die Kupferspirale sind damit die am dritthäufigsten genutzten Verhütungsmittel. Die Antibabypille und Kondome sind mit 47 % beziehungsweise 46 % die am meisten genutzten Verhütungsmittel in Deutschland. Häufig werden auch mehrere Verhütungsmethoden parallel eingesetzt [6]. Die Umfrage der BZgA berichtet eine insgesamt kritische Einstellung, insbesondere jüngerer Personen, zu hormonellen Verhütungsmethoden. Mit 48 % stimmt fast die Hälfte der Befragten der Aussage zu, dass eine Verhütung mit Hormonen „negative Auswirkungen auf Körper und Psyche“ hat [7].

Die Hormonspirale kostet zwischen 300 und 400 € für einen Anwendungszeitraum von bis zu 6 Jahren, die Kupferspirale zwischen 120 und 200 € für einen Anwendungszeitraum von 3 bis 5 Jahren [12]. Dabei sind die Beratung und das Einsetzen durch die Ärztin oder den Arzt inbegriffen. Die Kosten von jährlichen lagebezogenen Ultraschallkontrollen, die bis zu 40 € betragen, müssen noch hinzugerechnet werden [8].

Die Kupferkette kostet etwa 200 bis 350 € und der Kupferball etwa 350 bis 500 €. Ebenfalls sind hier die Beratung und das Einlegen durch die Ärztin oder den Arzt inbegriffen.

Bis zum Alter von 22 Jahren übernimmt die gesetzliche Krankenversicherung (GKV), wie auch für andere Kontrazeptiva, die Kosten für die Spirale [8]. Ab einem Alter von 18 Jahren ist eine Zuzahlung in Höhe von 10 % des Abgabepreises, jedoch höchstens 10 €, erforderlich [9].

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Der HTA-Bericht geht auf den Vorschlag einer Bürgerin zurück. Diese geht davon aus, dass es sich sowohl bei der Kupfer- als auch Hormonspirale um sichere Mittel zur Empfängnisverhütung handelt, sich ihre Begleit- und Nebenwirkungen aber unterscheiden. Ihr Interesse gilt daher insbesondere der Frage wie die verschiedenen Begleit- und Nebenwirkungen der Kupfer- und Hormonspirale von Frauen erlebt und bewertet werden.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Da es sich bei beiden Spiralen um ähnlich effektive Methoden der Empfängnisverhütung handelt, liegt der Schwerpunkt der Bewertung auf der Frage, ob sich die beiden Spiralen hinsichtlich ihrer Begleit- und Nebenwirkungen unterscheiden,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität der Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale im Vergleich zu einer Hormonspirale, sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2019 bis Juli 2020 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale“ 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.

Die beauftragten externen Sachverständigen konsultieren 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 unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen HTA-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), 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

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [10] 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 Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung aufgenommen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale (engl. non-hormonal copper-containing intrauterine device; Cu-IUD) dar. Da der Wirkmechanismus der Kupferkette und des Kupferballs (rahmenlose Intrauterinpressare) identisch ist, sollen diese ebenfalls untersucht werden.

Als Vergleichsintervention gilt die Empfängnisverhütung mit einer Hormonspirale (engl. levonorgestrel-containing intrauterine device; LNG-IUD).

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Effektivität / ungewollte Schwangerschaft
- Nebenwirkungen beziehungsweise unerwünschte Ereignisse, wie
 - Schmerzen
 - Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung)
 - Stärke der Regelblutung
 - Bauchhöhlenschwangerschaft
 - Infektionen
 - Risiko für Mammakarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom
 - (Sub-)Fertilität
 - falsche Platzierung, Perforation der Gebärmutterwand
 - Verrutschen / Ausstoßung der Spirale

- Perforation des Uterus
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Ergänzend betrachtete Endpunkte:

Ergänzend wird der Endpunkt Tragedauer betrachtet, da über diesen möglicherweise indirekt eine Aussage zur Wahrnehmung der Begleit- und Nebenwirkungen durch die Frauen abgeleitet werden kann. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunktes 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 in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquellen in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

1. RCTs,
2. quasirandomisierte kontrollierte Studien,
3. prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht-randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter, BMI, stillende Mütter, Zeitabstand zur letzten Entbindung, aktuelle oder vergangene Komorbiditäten (Infektionen, Diabetes Mellitus, etc.).

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	Frauen im gebärfähigen Alter mit Wunsch oder Indikation einer Schwangerschaftsverhütung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Empfängnisverhütung mit einer Kupferspirale, einer Kupferkette oder eines Kupferballes (engl. non-hormonal copper-containing intrauterine device; Cu-IUD; siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Empfängnisverhütung mit einer Hormonspirale (engl. levonorgestrel-containing intrauterine device; LNG-IUD; siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	randomisierte kontrollierte Studien (RCT), quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektive vergleichende Kohortenstudien mit adäquater Confounderkontrolle (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [11], TREND- [12], oder STROBE-Statements [13] 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; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</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 Teilnehmerinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen 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 Teilnehmerinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von Systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach Systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 05.10.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgt durch 1 Person und wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle Systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Systematische Übersicht identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktionen werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche Systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt. Da die erste Hormonspirale mit dem heute verwendeten Wirkstoff (Levonorgestrel) in der aktuell üblichen Dosis (52 mg) im Jahr 1996 zugelassen wurde und Vorgängermethoden entweder viel höhere Dosen oder andere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthielten, wird die Suche auf ein Publikationsdatum nach 1990 eingeschränkt.

Für den Fall, dass mindestens eine Systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum

herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

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
- Autorinnen- und Autorenanfragen (sofern sich aus den gesichteten Studien weitere Fragen ergeben)

4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

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 den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister

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

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

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 in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Teilnehmerinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Teilnehmerinnen, 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 Teilnehmerinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.1.3.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs und anderen vergleichenden Interventionsstudien

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 für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Teilnehmerinnen sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber und Endpunkterheberinnen
- 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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

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 [14] 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 [15]. 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 ggf. 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, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

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 z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [16] angewendet werden.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen aufgrund methodischer Faktoren, die bspw. 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 z. B. 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- bzw. 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:

- Alter (unter 25; über 40)
- Gewicht
- stillende Mütter / Mütter kurze Zeit nach der Entbindung
- nullipare Frauen (= Frauen, die noch kein Kind geboren haben)

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Teilnehmerinnen 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.

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

4.2 Gesundheitsökonomische 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, z. B. 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 Patientin und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

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 [17], 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 Prüfintervention 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 bzw. 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

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

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

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter Systematischer Übersichten
- Ggf. Anfragen an Autorinnen und Autoren
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

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) [18].

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 [19].

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 Prüfindervention 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 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monografien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- ETHMED
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertreterinnen und -vertretern
- MEDLINE

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

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente 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 ethischen 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 Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [20].

4.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [21].

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

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 Monografien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente bzw. 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 durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- PubMed
- Web of Science
- LIVIVO (System der ZB Med Köln)
- Cinahl (Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature)
- Google Scholar
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien (z. B. Beck-Online oder juris)

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 Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [20].

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygamba 2016 [22] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

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

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

Organisatorische Aspekte

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

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

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des HTA-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [25].

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verhütung [online]. 2017 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/verhuetung.2327.de.html>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hormonelle Verhütungsmittel [online]. 2017 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/hormonelle-verhuetungsmittel.html>.
3. Rabe T, Brucker C. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin eV (DGGEF eV) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte eV: Empfängnisverhütung-Familienplanung in Deutschland. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie- Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 2004; 1(3): 202-221.
4. Heinemann K, Reed S, Moehner S et al. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: the European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception* 2015; 91(4): 280-283. <https://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.011>.
5. Römer T. Weiterentwicklung intrauteriner Kontrazeptionssysteme. *Gynakologe* 2019; 52: 126–134. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1007/s00129-018-4359-5>.
6. Ärzteblatt. Pille und Kondom meistgenutzte Verhütungsmittel [online]. 2019 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/106140/Pille-und-Kondom-meistgenutzte-Verhuetungsmittel>.
7. Renner I. Verhütungsverhalten Erwachsener [online]. 2018 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www.bzga.de/infomaterialien/sexualaufklaerung/sexualaufklaerung/verhuetungsverhalten-erwachsener-2018/>.
8. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Verhütungsmethoden [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.familienplanung.de/verhuetung/verhuetungsmethoden/>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln [online]. 2020 [Zugriff: 15.10.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
13. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
14. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
15. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W 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; (10 Suppl 1): 25-27.
16. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
17. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
18. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000160>.
19. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.
20. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
21. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.

22. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
23. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
24. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
25. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
26. Wong SS, 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.

Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Bibliografische Datenbanken

Suche nach Systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 05, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [26] – High specificity strategy

#	Searches
1	Intrauterine Devices, Copper/
2	((intrauterine device* or IUD*) and copper*).ti,ab.
3	long-acting reversible contraception*.ti,ab.
4	or/1-3
5	cochrane database of systematic reviews.jn.
6	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
7	meta analysis.pt.
8	or/5-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/4,9
11	10 and (english or german).lg.

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	("Intrauterine Devices")[mh]
2	intrauterine device* OR IUD*
3	long-acting reversible contraception*
4	#3 OR #2 OR #1