

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Generalisierte Angststörung

Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung?

HTA-Nummer: HT22-02
Version: 1.0
Stand: 15.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Generalisierte Angststörung: Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung?

HTA-Nummer

HT22-02

Beginn der Bearbeitung

27.09.2022

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

- Heidi Stürzlinger, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Richard Pentz, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Doris Pfabigan, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Anja Laschkolnig, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Lukas Teufl, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater

- Rosemarie Felder-Puig, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich
- Roman Winkler, Gesundheit Österreich GmbH, Wien, Österreich

Schlagwörter: Angststörungen, Mobile Applikationen, Internetbasierte Intervention, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Anxiety Disorders, Mobile Applications, Internet-Based Intervention, 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
1.2.1 Die generalisierte Angststörung.....	8
1.2.2 Diagnose	9
1.2.3 Therapie.....	11
1.3 Versorgungssituation.....	12
1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden	13
2 Fragestellungen	14
3 Projektverlauf.....	15
4 Methoden	16
4.1 Nutzenbewertung.....	16
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.....	18
4.1.1.4 Studientypen.....	18
4.1.1.5 Studiendauer	18
4.1.1.6 Publikationssprache.....	18
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	19
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	19
4.1.2 Informationsbeschaffung	20
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	20
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	20
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	21
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	22
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	22
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien	22
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	23

4.1.3.3	Metaanalysen	23
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen	25
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	25
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage	26
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung.....	27
4.2.1	Interventionskosten	27
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen	27
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	27
4.2.2.1.1	Studientypen	27
4.2.2.1.2	Publikationssprache	27
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug.....	27
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	28
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	28
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	29
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	29
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	29
4.3	Ethische Aspekte	29
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	29
4.3.2	Informationsbeschaffung	30
4.3.3	Informationsaufbereitung	31
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	31
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	31
4.4.2	Informationsbeschaffung	32
4.4.3	Informationsaufbereitung	33
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung	33
5	Literatur	34
Anhang A	– Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anforderungen bei Auswahl der Prüfintervention.....	16
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	26
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
GA	generalisierte Angststörung
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
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 jährlich 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

1.2.1 Die generalisierte Angststörung

Die generalisierte Angststörung (GA) (ICD-10: F41.1, DSM-5: 300.02) ist ein Störungsbild aus dem Spektrum der Angststörungen. Ihr zentrales Element sind starke Ängste und Sorgen, deren Auslöser mannigfaltig sind. Betroffene leiden darunter, dass sie ihre Ängste und Sorgen nicht kontrollieren können, und ihre Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben erfährt dadurch wesentliche Beeinträchtigungen.

Die 12-Monats-Prävalenz der GA variiert zwischen 0,2 und 2,9 % und die Lebenszeitprävalenz zwischen 2,8 und 6,2 %. Frauen sind in etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Während andere Angststörungen (z. B. Phobien) bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten, liegt der Beginn bei der GA im Mittel bei 31 Jahren [1]. Bei Patientinnen und Patienten mit GA

liegen üblicherweise noch weitere psychische Störungen vor, oft sogar mehr als zwei. Zu diesen zählen spezifische Phobien, Sozialphobien, schwere Depression und Dysthymie. Die GA nimmt dabei vorrangig den Platz der primären Diagnose ein, da sie die größte Auswirkung auf das Befinden der Betroffenen hat [2].

Die Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt. Laut aktuellen Forschungsergebnissen scheint bei der GA die genetische Veranlagung nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, denn eine spezifische Vererbung dieser Störung konnte bislang nicht gefunden werden. Allerdings wird eine gewisse Disposition zur Ängstlichkeit vererbt, sodass diese gemeinsam mit sozialen Lernerfahrungen (z. B. Modellverhalten wichtiger Bezugspersonen, Umgang mit Herausforderungen) und belastenden Lebensereignissen (z. B. Jobverlust, Trennung, andauernde Überforderung) eine GA auslösen kann [2].

Die Erkrankung verläuft chronisch, allerdings mit Fluktuationen in der Intensität. Sorgen und Ängste stehen im Mittelpunkt des Störungsbilds. Diese werden durch äußere (z. B. ein Konflikt mit einer Arbeitskollegin) oder innere Reize (z. B. Gedanken an die Herausforderungen des nächsten Tages) ausgelöst. Dabei kommt es zu einem sich aufrechterhaltenden Teufelskreis: Betroffene versuchen, diese Sorgen zu unterdrücken, was zwar kurzfristig eine Erleichterung verschafft, jedoch auf lange Sicht die Frequenz und Intensität der Sorgen verstärkt. Dadurch erleben Betroffene ihre Sorgen als unkontrollierbar [2]. Als Reaktion auf Ängste und Sorgen werden zudem Stresshormone produziert, die sich auf unterschiedliche Körperfunktionen auswirken. So erleben Patientinnen und Patienten beispielweise Herzklopfen, Muskelverspannungen, Atembeschwerden, Nervosität, Benommenheit, Konzentrationsprobleme oder Schlafstörungen [3,4].

1.2.2 Diagnose

Die S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen [5] empfiehlt einen Diagnoseprozess, der eine ausführliche Anamnese sowie ein offenes und ein strukturiertes Interview beinhaltet. Außerdem können Fragebögen zu spezifischen Inhalten eingesetzt werden (z. B. Beck-Angstinventar [6]; Worry Domains Questionnaire [7]; Meta-Kognitions-Fragebogen [8]).

Die gesammelten Informationen werden schließlich integriert und genutzt, um die Erfüllung der Kriterienliste des ICD-10 zu prüfen. Es müssen alle 4 Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose einer GA stellen zu dürfen [4]:

- 1) Gefühle von vorherrschender Anspannung, Besorgnis und Ängste in Bezug auf alltägliche Ereignisse müssen über 6 Monate an den meisten Tagen bestehen.
- 2) Zumindest 4 der folgenden Symptomgruppen müssen vorliegen (davon mindestens 1 vegetatives Symptom):
 - Vegetative Symptome: Tachykardie/Tachypnoe, Schwitzen, Zittern, trockener Mund

- Symptome im Thorax oder Abdomen: Atembeschwerden, Beklemmung, Brustschmerz, Übelkeit oder Kribbeln im Magen
 - Psychische Symptome: Schwindel, Derealisation oder Depersonalisation, Angst vor Kontrollverlust, Angst zu sterben
 - Allgemeine Symptome: Hitzewallungen oder Kälteschauer, Gefühllosigkeit oder Kribbelgefühle
 - Anspannungssymptome: Muskelverspannung, Ruhelosigkeit, Nervosität, Kloß im Hals oder Schluckbeschwerden
 - Unspezifische Symptome: erhöhte Schreckhaftigkeit, Konzentrationsprobleme, Reizbarkeit, Einschlafstörungen
- 3) Die Kriterien einer Panikstörung, einer phobischen Störung, einer Zwangsstörung und einer Hypochondrie dürfen nicht erfüllt sein.
- 4) Die Symptome wurden nicht durch eine organische Erkrankung und/oder nicht durch den Konsum von psychotropen Substanzen hervorgerufen.

Alternativ können auch die 6 Kriterien des DSM-5 herangezogen werden [3]:

- 1) exzessive Ängste und Sorgen um verschiedene Aktivitäten und Ereignisse, die in den letzten 6 Monaten an den meisten Tagen auftraten
- 2) Diese Sorgen können nur sehr schwer von den Betroffenen kontrolliert werden.
- 3) Die Ängste und Sorgen sind mit mindestens 3 weiteren Symptomen assoziiert, wobei einige dieser Symptome in den letzten 6 Monaten an den meisten Tagen auftraten:
 - Ruhelosigkeit, Nervosität oder Aufregung
 - schnell eintretende Erschöpfung
 - Konzentrationsschwierigkeiten oder Gedankenlosigkeit
 - Reizbarkeit
 - erhöhte Muskelanspannung
 - Schlafstörungen (Einschlafstörungen oder Schwierigkeiten, aufzustehen, unruhiger und unzufriedenstellender Schlaf)
- 4) Die Ängste, Sorgen oder Symptome verursachen signifikante Belastung bzw. Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen.
- 5) Die Störung kann nicht auf die physiologische Wirkung einer Substanz (z. B. Drogenmissbrauch, Medikation) oder auf andere medizinische Erkrankungen (z. B. Schilddrüsenüberfunktion) zurückgeführt werden.

- 6) Die Störung lässt sich nicht durch eine andere psychische Störung besser erklären (z. B. Panikattacken, Sozialphobie, Zwangsstörungen, Trennung von Bezugspersonen bei Trennungsängsten).

1.2.3 Therapie

Betroffene begeben sich meist spät in psychologische bzw. therapeutische Behandlung, im Schnitt erst 10 Jahre nach Beginn der Störung. Gemäß der S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen soll Patientinnen und Patienten mit einer GA Psychotherapie (allen voran die kognitive Verhaltenstherapie [KVT]) oder Pharmakotherapie angeboten werden, wobei die „Präferenz des informierten Patienten“ berücksichtigt werden soll [5]. Wenn eine der beiden Therapien nicht ausreichend wirksam war, kann die jeweils andere oder eine Kombination angeboten werden [5]. Aufgrund von Komorbidität und individueller Compliance ist es schwierig, vorherzusagen, wie viele Therapieeinheiten benötigt werden.

Die typischen und erfolgsversprechenden Therapiebausteine der **KVT** bei GA sind [2]:

- Allgemeine Informationsvermittlung: Informationen über Angst und die GA, Bedingungsmodell der Störung (auslösende und aufrechterhaltende Faktoren), Selbstbeobachtung über Sorgetagebücher
- Sorgenkonfrontation in sensu: Veränderung der eingesetzten Strategien der Patientinnen und Patienten zur Verringerung der Sorgen
- Sorgenkonfrontation in vivo: Abbau von Vermeidungs- und Rückversicherungsverhalten
- Kognitive Therapie: Erlernen kognitiver Techniken wie Realitätsprüfung, Entkatastrophisierung oder Umgang mit Metasorgen (Sorgen über die Sorgen)
- Angewandte Entspannung: Vermittlung von Entspannungstechniken, die zur Angstreduktion eingesetzt werden können

Hat sich die KVT als unwirksam erwiesen, ist diese nicht verfügbar oder hat die Patientin bzw. der Patient eine diesbezügliche Präferenz, soll eine psychodynamische Psychotherapie angeboten werden [5].

Im Rahmen der **Pharmakotherapie** werden folgende Medikamente empfohlen [5]:

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Angebot von Escitalopram und Paroxetin
- Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI): Angebot von Duloxetin und Venlafaxin
- Kalziummodulator: Angebot von Pregabalin

- Trizyklisches Anxiolytikum: Angebot von Opipramol, sofern SSRI, SNRI und Kalziummodulator unwirksam waren oder nicht vertragen wurden
- Azapiron: Angebot von Buspiron, sofern SSRI, SNRI und Kalziummodulator unwirksam waren oder nicht vertragen wurden

Mittlerweile werden auch **digitale Anwendungen** (in Form von Apps oder browserbasierten Anwendungen) angeboten, die das Ziel verfolgen, die Betroffenen in der Behandlung ihrer (generalisierten) Angststörung zu unterstützen. Dazu werden verschiedene Inhalte und Techniken in Form von Text oder Audio-/Videodateien vermittelt. Häufig sind die Inhalte an die Prinzipien der KVT angelehnt. Darüber hinaus können Apps auch weitere Funktionen beinhalten. Dazu zählen Erinnerungen an Übungszeiten, Konfrontationsübungen, Selbsteinschätzungen, die in Form von Tagebüchern abrufbar sind, oder bedarfsorientierte Kontaktmöglichkeiten zu einer Therapeutin oder einem Therapeuten. Die Apps können dabei als alleinstehende oder therapiebegleitende Intervention genutzt werden. Zur Unterstützung bei einer GA können auch andere digitale Anwendungen zum Einsatz kommen. Hier reicht das Spektrum von Apps, die Reminder für die Medikamenteneinnahme schicken, über Musikstreamingdienste bis hin zu Apps, die an regelmäßige körperliche Bewegung erinnern.

Die S3-Leitlinie empfiehlt „KVT-basierte Internetinterventionen“ zur Überbrückung bis zum Therapiebeginn oder als therapiebegleitende Maßnahme im Sinne einer Anleitung zur Selbsthilfe. Sie sollten jedoch nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme eingesetzt werden [5].

1.3 Versorgungssituation

Die Verfügbarkeit solcher digitalen Anwendungen in Deutschland hängt zum einen von der/den Sprache(n) ab, in der die Anwendung vorliegt, und bei Apps außerdem auch vom (regionalen) Umfang des jeweiligen App-Stores.

Eine Erstattung bestimmter digitaler Gesundheitsanwendungen durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) wurde im Rahmen des in Deutschland im Jahr 2019 in Kraft getretenen Gesetzes für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz [9] und Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung [10]) geregelt. Dabei wird die digitale Gesundheitsanwendung nach einer Prüfung auf verschiedene Aspekte wie Sicherheit, Funktionstauglichkeit und Qualität 1 Jahr lang vorläufig von der gesetzlichen Krankenversicherung erstattet. Nach dieser Zeit muss vom Hersteller dargelegt werden, dass die Anwendung einen medizinischen Nutzen besitzt oder zu patientenrelevanten Struktur- und Verfahrensverbesserungen beiträgt und damit einen „positiven Versorgungseffekt“ [10] bietet. Dem Sozialgesetzbuch (SGB) V § 33a folgend ist außerdem die Einstufung als Medizinprodukt Voraussetzung, die Hauptfunktion der Anwendung muss wesentlich auf digitalen Technologien beruhen und sie unterstützt die „Erkennung,

Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten oder die Erkennung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen“ [11]. 1 oder mehrere Indikationen nach ICD-10 müssen angegeben werden. Das vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geführte „Verzeichnis für digitale Anwendungen“ (DiGA-Verzeichnis) listet die erstattungsfähigen digitalen Gesundheitsanwendungen; für die GA sind im Oktober 2022 2 Anwendungen enthalten, beide mit einem angegebenen Mindestalter für Patientinnen und Patienten von 18 Jahren [12].

Für die Anwendung benötigen Betroffene in der Regel Internetzugang und Endgerät. Die beiden im DiGA-Verzeichnis gelisteten Anwendungen beispielsweise sind als Webanwendungen verfügbar. Selfapy [13] kann laut Beschreibung auf allen Desktop-Computern, Tablets oder anderen mobilen Geräten mit einem Internetbrowser verwendet werden, wobei Mindestanforderungen bezüglich der Aktualität der Betriebssysteme angegeben werden. Velibra [14] benötigt ebenfalls ein internetfähiges Endgerät, als Voraussetzung wird ein „aktueller Browser“ genannt. Aufseiten der Leistungserbringer bestehen hier prinzipiell keine Anforderungen, da die Anwendungen ergänzend zur regulären Behandlung [14] bzw. zur Überbrückung der Wartezeit auf einen Psychotherapieplatz [14] gedacht sind. Sieht eine Anwendung eine direkte Interaktion mit den Leistungserbringern vor, gelten für diese entsprechend dieselben technischen Anforderungen wie für die Betroffenen.

Die ersten Anwendungen fanden Ende September 2020 Eingang ins DiGA-Verzeichnis. Bis September 2021 ist die Zahl der DiGA-Verordnungen auf insgesamt ca. 50 000 angestiegen, bei etwa 40 000 wurde der übermittelte Freischaltcode (der zum Start der App benötigt wird) in diesem Zeitraum auch eingelöst (Bericht des GKV-Spitzenverbands [15]). Die beiden meistgenutzten Anwendungen kamen auf 8 000 bis 9 000 Einlösungen, die für die GA gelisteten Apps velibra und Selfapy auf etwa 1 400 bzw. 200 Einlösungen. Bei der Inanspruchnahme von DiGAs nach Alter und Geschlecht zeigt sich in der Auswertung ein hoher Frauenanteil (knapp 70 %) und der höchste Nutzungsgrad bei der Gruppe der 50- bis 65-Jährigen [15]. Die beiden GA-Apps liegen beim Frauenanteil tendenziell noch etwas über und bei der Nutzung nach Alter etwas unter dem Durchschnitt [16].

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Der Themenvorschlagende weist darauf hin, dass seit Januar 2021 Apps zur Behandlung von Angststörungen verschrieben werden können. Die Kosten für die Apps werden, wenn die Verordnung eines Arztes vorliegt, von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Vor diesem Hintergrund fragt der Themenvorschlagende allgemein, ob sicher nachgewiesen wurde, dass Betroffene von der Anwendung von Apps zur Behandlung von Angststörungen profitieren können.

2 Fragestellungen

Es ergeben sich folgende Forschungsfragen:

- Wie ist der Nutzen von digitalen Anwendungen (inklusive Apps) zur Behandlung einer generalisierten Angststörung bei Jugendlichen und Erwachsenen jeglichen Geschlechts im Vergleich zu einer Scheinbehandlung, einer anderen Behandlung oder einem Vorgehen ohne Behandlung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?
- Wie hoch sind die direkten Kosten der bewerteten Interventionen aus Perspektive der Versichertengemeinschaft der gesetzlichen Krankenversicherung?
- Wie ist die Kosteneffektivität der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention?
- Welche ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte ergeben sich in Zusammenhang mit der Auswahl und Durchführung der Interventionen?

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2020 bis Juli 2021 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema Generalisierte Angststörung: Helfen Apps Betroffenen bei der Bewältigung ihrer Erkrankung? 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 IQWiG 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 6.1 [17] 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 Jugendlichen (ab 14 Jahren) und Erwachsenen jeglichen Geschlechts mit einer GA (ICD-10: F41.1, DSM-5: 300.02) aufgenommen. Die Diagnose sollte dabei im Zuge einer psychologischen, psychotherapeutischen und / oder medizinischen Anamnese gestellt worden sein. Finden sich keine Angaben zu ICD-10 / DSM-5, können auch andere Möglichkeiten genutzt werden (beispielsweise Rückschluss auf Diagnose anhand verwendeter validierter Skalen oder durch Nachfrage bei den Studienautorinnen und -autoren).

Personen mit anderen Formen der Angststörung (z. B. Zwangsstörung, Phobie) werden ausgeschlossen, Personen mit GA und psychischen Komorbiditäten (z. B. Depression) jedoch eingeschlossen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die alleinige oder – eine andere Therapie – ergänzende Behandlung mit einer App beziehungsweise digitalen Anwendung dar. Dabei gelten die in Tabelle 1 dargestellten Anforderungen an die Intervention.

Tabelle 1: Anforderungen bei Auswahl der Prüfindervention

Aspekt	Einschluss
Bereitstellung	
App-basiert (inklusive Webapplikationen für mobile Betriebssysteme)	ja
browserbasiert (anwendbar vor allem am Laptop oder PC)	ja
mobil anwendbar	ja
an PC-Standort gebunden	ja
Umfang	
alleinige Intervention („Stand-alone“)	ja ^a
therapiebegleitende Intervention	ja ^a
Zweck, Inhalt	
internetbasierte Angebote (z. B. Videotelefonie, Online-Gruppentherapie), in der eine Therapie, die sonst vor Ort stattfindet, stattdessen online durchgeführt wird ^c	nein ^b

Aspekt	Einschluss
Indikation	
Das Ziel der App / digitalen Anwendung ist, Betroffene bei der Behandlung einer GA zu unterstützen ^d .	ja
Die App / digitale Anwendung ist generell als Ergänzung bei der Behandlung einer GA möglich, aber nicht gezielt für diese Indikation entwickelt (z. B. reine Erinnerungsfunktion für die Medikamenteneinnahme, Musikstreaming-Apps).	nein
Rechtliche Einordnung	
Die App / digitale Anwendung wurde von der Herstellerfirma als Medizinprodukt deklariert.	ja
Die App / digitale Anwendung wurde von der Herstellerfirma nicht als Medizinprodukt deklariert.	ja
Aktualität	
Apps / digitale Anwendungen, die nicht oder nicht mehr am deutschen Markt erhältlich sind	ja, wenn die Beschreibung der Intervention ausreichend detailliert ist
<p>a: keine weitere Einschränkung, z. B. hinsichtlich des Ausmaßes an Personalisierung</p> <p>b: keine weitere Einschränkung bezüglich unterschiedlicher Anwendungszwecke, etwa Überwachung versus Krankheitsbewältigung</p> <p>c: Geht es jedoch um eine App, die neben anderen Komponenten zusätzlich die Möglichkeit bietet, mit einem realen Menschen, etwa einer Psychotherapeutin bzw. einem Psychotherapeuten, Rücksprache zu halten, führt das nicht zum Ausschluss.</p> <p>d: Die App kann sich dabei auch zusätzlich an weitere Patientengruppen (z. B. bei anderen Formen von Angststörung) richten.</p>	

Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine Einschränkungen. Die Vergleichsintervention darf sich von der Intervention allerdings nur durch das Fehlen der untersuchten App / digitalen Anwendung oder von deren Placebo-Ersatz unterscheiden (Studien, die beispielsweise Psychotherapie in Kombination mit einer App versus eine Wartelisten-Kontrollgruppe untersuchen, werden demnach ausgeschlossen).

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien gegebenenfalls 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:

- Morbidität, wie etwa
 - Symptomreduktion (Veränderung der Angstsymptomatik und / oder der begleitenden psychosomatischen Beschwerden),
 - Rückfallrisiko
- Selbstwirksamkeit
- Aktivitäten des täglichen Lebens / Alltagsfunktion
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- Gesamtmortalität

Ergänzend werden die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung sowie Nutzerfreundlichkeit der Anwendung und Therapieadhärenz betrachtet. 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 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 HTA-Bericht werden daher ausschließlich 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 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Jugendliche (ab 14 Jahren) und Erwachsene jeglichen Geschlechts mit einer GA (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit einer App beziehungsweise digitalen Anwendung, allein oder in Kombination mit einer anderen Therapie (für genaue Definition siehe Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Scheinbehandlung, andere Behandlung, Vorgehen ohne Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	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-Statements [18] 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; GA: generalisierte Angststörung</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 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International 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 03.11.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden 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 (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden 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 Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ 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.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2012 eingeschränkt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [17] sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Hinsichtlich des Publikationszeitraums gibt es keine Einschränkung. Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [19] sowie Conference Abstract

und Conference Review (Embase) [17]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [17] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.1.2.4 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 2) 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.

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 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 für die endpunktübergreifende 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 für die endpunktspezifische 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 [20] 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 gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [21]. 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 nach 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 schmalere ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach 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 Nutzensaussage 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 nach 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 [22] angewendet werden.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen 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 (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

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:

- Geschlecht,
- Alter,
- Begleiterkrankungen (Komorbiditäten).

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 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 3 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 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
		deutlich	mäßig		nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [17]).						

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, die zur Einschränkung der Nutzensaussage führen kann.

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 1 Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient 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 [23], 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. Studien aus anderen Gesundheitssystemen werden jedoch nur eingeschlossen, wenn die Kostenperspektive und insbesondere die Art der eingeschlossenen Kosten ausreichend aufgeschlüsselt sind, um einschätzen zu können, ob die Studienergebnisse näherungsweise auf Deutschland übertragen werden können.

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 2 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: 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
EÖ4	Studien aus nicht deutschem Gesundheitssystem: Kostenperspektive und Art der eingeschlossenen Kosten ausreichend aufgeschlüsselt (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.3)
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische 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
- 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 4) 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) [24].

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 [25].

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 Monographien, 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 Analyse ethischer Fragestellungen in der modernen Biomedizin und Forschung im Gesundheitsbereich hat der prinzipienorientierte Ansatz Bedeutung erlangt, insbesondere die von Beauchamp und Childress [26] eingeführten 4 Prinzipien Nichtschaden, Wohltun, Respekt vor der Autonomie der Person sowie Gerechtigkeit. Für die ethische Reflexion im Rahmen eines „pragmatischen HTA“ wurden durch Hofmann et al. [27,28] ausgewählte Leitfragen entwickelt; Hofmann et al. bezeichnen diese Fragensammlung als „eklektisch“ und streichen den Vorteil heraus, dass damit ein breiter Bereich der normativen Moralthorie (z. B. konsequentialistischer Ansatz, Prinzipienethik, Deontologie, Kasuistik, Tugendethik) abgedeckt werden kann. Dieser eklektische – samt prinzipienethischem – Ansatz wird auch in der Fragensammlung zur ethischen Domäne des HTA-Core-Model des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) [29] abgebildet.

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung der strukturierten Fragensammlung zur ethischen Domäne des EUnetHTA-Core-Model [29]. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- Social Sciences Citation Index (SSCI)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

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 [30].

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 Fragestellungen („Issues“) des EUnetHTA-Core-Model [29]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

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.

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 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:

- Social Sciences Citation Index (SSCI)
- MEDLINE
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

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 [30].

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 Mozygemba 2016 [31] 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 [32] 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 [33] 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 Berichtstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

5 Literatur

1. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2015; 17: 327-335.
<https://dx.doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>.
2. Becker E. Generalisierte Angststörung. In: Margraf J, Schneider S (Ed). *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*, Band 2. Heidelberg: Springer; 2018. S. 87-104.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders* [online]. 1992 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>.
5. Bandelow B, Aden I, Alpers GW et al. *S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen*. Version 2. 2021.
6. Margraf J, Ehlers A. *Das Beck-Angstinventar (BAI)*. 2007.
7. Joorman J, Stöber J. Measuring facets of worry: A lisrel analysis of the worry domains questionnaire. *Pers Individ Dif* 1997; 5: 827-837. [https://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869\(97\)00075-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0191-8869(97)00075-5).
8. Hoyer J, Gräfe K. *Meta-Kognitions-Fragebogen* [unveröffentlicht]. 1999.
9. *Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG)*. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation [online]. 2019 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl119s2562.pdf#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl119s2562.pdf%27%5D_1653903896466.
10. *Digitale Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV)*. Verordnung über das Verfahren und die Anforderungen zur Prüfung der Erstattungsfähigkeit digitaler Gesundheitsanwendungen in der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2020 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBL&jumpTo=bgbl120s0768.pdf#_bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0768.pdf%27%5D_1653906377264.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *Das Fast-Track-Verfahren für digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) nach § 139e SGB V. Ein Leitfaden für Hersteller, Leistungserbringer und Anwender*. 2022.
12. *DiGA - Digitale Gesundheitsanwendung*. DiGA-Verzeichnis [online]. 2021 [Zugriff: 16.09.2021]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis?icd=%5B%22F41.1%22%5D>.

13. DiGA - Digitale Gesundheitsanwendung. Selfpays Online-Kurs bei Generalisierter Angststörung - Information für Fachkreise [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/1049/fachkreise>.
14. DiGA - Digitale Gesundheitsanwendung. velibra - Information für Fachkreise [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/316/fachkreise>.
15. GKV-Spitzenverband. Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Inanspruchnahme und Entwicklung der Versorgung mit Digitalen Gesundheitsanwendungen. Berlin: 2021.
16. Greiner W, Gensorowsky D, Witte J et al. DiGA-Report 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.tk.de/presse/themen/digitale-gesundheit/digitaler-fortschritt/diga-report-2022-2125138?tkcm=ab>.
17. IQWiG. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 02.12.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
18. 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>.
19. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
20. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
21. 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.
22. 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>.
23. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
24. 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>.
25. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. National Institute for Health Research; 2011.

26. Beauchamp TC, JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 2013.
27. Hofmann B. Towards a procedure for intergrating moral issues in health technology assessment. International Journal for Technology Assessment in Health Care 2005; 21(3): 312-318.
28. 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>.
29. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA JA 2 - WP8 Deliverable: Joint Action on HTA 2012-2015. 2016.
30. 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. 2016.
31. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects. 2016.
32. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects. 2016.
33. 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.
34. 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

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to November 02, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [34] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Anxiety Disorders/
2	(anxiety* adj disorder*).ti,ab.
3	or/1-2
4	tele*.hw.
5	exp internet/
6	video games/
7	exp telephone/
8	exp microcomputers/
9	exp wearable electronic devices/
10	((web* or computer* or internet* or tele* or online* or remot*) adj3 (assisted* or based* or delivered* or supervised* or program* or intervention*)).ti,ab.
11	((video* adj1 (gam* or chat*)) or exergam* or telerehabilitation* or computeri#ed* or phone* or accelerometer* or app? or digital* or smart*).ti,ab.
12	or/4-11
13	cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	exp animals/ not humans.sh.
18	16 not 17
19	3 and 12 and 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
21	..l/ 20 yr=2012-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Anxiety Disorders"[mhe]
2	anxiety disorder*
3	#2 OR #1
4	* FROM 2012 TO 2022
5	#4 AND #3