

# Screening auf Hepatitis B

## Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: S16-03  
Version: 1.0  
Stand: 19.12.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Screening auf Hepatitis B

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.09.2016

**Interne Auftragsnummer:**

S16-03

**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: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften Stellungnahmen abgeben, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

**Schlagwörter:** Reihenuntersuchung, Hepatitis B, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Mass Screening, Hepatitis B, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die         Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	6
4.1.4 Studientypen .....	6
4.1.5 Studiendauer .....	6
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	6
<b>4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die         Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
4.2.1 Population.....	7
4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	8
4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	8
4.2.4 Studientypen .....	8
4.2.5 Studiendauer .....	8
4.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	9
<b>4.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die         Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
4.3.1 Population.....	9
4.3.2 Indextest .....	9
4.3.3 Referenztest .....	10
4.3.4 Zielgrößen .....	10
4.3.5 Studientypen .....	10
4.3.6 Studiendauer .....	10
4.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	10
<b>4.4 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten</b> .....	<b>11</b>

<b>4.5</b>	<b>Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....</b>	<b>12</b>
<b>4.6</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....</b>	<b>12</b>
<b>4.7</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>13</b>
4.7.1	Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten.....	13
4.7.2	Informationsbeschaffung zu Primärstudien.....	13
4.7.2.1	Bibliografische Recherche.....	13
4.7.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	14
4.7.2.3	Dokumente von Herstellerfirmen .....	14
4.7.3	Weitere Suchquellen.....	14
4.7.3.1	Websites des G-BA und des IQWiG .....	15
4.7.3.2	Anhörung .....	15
4.7.3.3	Autorenanfragen .....	15
4.7.4	Selektion relevanter Studien.....	15
<b>4.8</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>16</b>
4.8.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien .....	16
4.8.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte.....	17
<b>4.9</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>18</b>
4.9.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	18
4.9.2	Meta-Analysen .....	18
4.9.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....	18
4.9.2.2	Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte .....	19
4.9.3	Aussagen zur Beleglage .....	20
4.9.4	Sensitivitätsanalysen .....	21
4.9.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	21
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>23</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette).....	7
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung).....	9
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	10
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen.....	11
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen.....	12
Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HBsAg	Hepatitis B-Surface-Antigen (Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Erbgut des Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STIKO	Ständige Impfkommission
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SVR	Sustained virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

## 1 Hintergrund

Hepatitis B bezeichnet eine Leberentzündung, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) hervorgerufen wird [1]. Die Erkrankung kann sich akut und chronisch manifestieren. Beide Formen können zu einer Immunität führen.

Die Prävalenz einer HBV-Infektion liegt weltweit zwischen weniger als 2 und über 8 % [2] und liegt in Deutschland bei weniger als 1 % [3]. In Deutschland müssen Verdacht, Erkrankung und Tod durch akute Virushepatitis gemeldet werden (§ 6 Infektionsschutzgesetz [IfSG]). 2015 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) 3783 Fälle einer HBV-Infektion übermittelt, 2014 wurden 2388 Fälle gemeldet [4]. Der Anstieg ist vor allem durch die Erweiterung der Falldefinition begründet [5].

Der klinische Verlauf ist sehr unterschiedlich: Sowohl die chronische als auch die akute Form kann (phasenweise) asymptomatisch verlaufen beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen (Appetitlosigkeit, Gelenkschmerzen, Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen und Fieber) beginnen. Die HBV-Infektion kann im Verlauf zu einer Dunkelfärbung des Urins, einem Ikterus, einer Leberzirrhose oder einem Leberversagen führen und / oder sich als entzündliche Lebererkrankung manifestieren. Insbesondere bei der chronischen Form kann ein erhöhtes Risiko für hepatozelluläre Karzinome (HCC) festgestellt werden. Neuinfektionen bei Erwachsenen heilen meist aus und führen zu Immunität. Neuinfektionen bei Kindern, Neugeborenen, Patienten unter Immunsuppression oder Chemotherapie sowie Menschen mit Immundefizienz werden eher chronisch. Von einer Chronifizierung wird gesprochen, wenn das HBV-Oberflächenprotein (HBsAg) länger als 6 Monate serologisch nachweisbar ist [6].

Der Virus wird meist parenteral übertragen. Eine Ansteckungsmöglichkeit besteht unabhängig von Symptomen. Zwischen Infektion und ersten Symptomen können 40 bis 180 Tage liegen [6]. Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten Risiko einer HBV-Infektion sind vor allem Personen mit injizierendem Drogengebrauch, promiskuitive Hetero- oder Homosexuelle, Tätowierte, Empfänger von Blut oder Blutprodukten und Dialysepatienten [1].

In Deutschland wird die Diagnose serologisch nach einem Stufenschema gestellt. Hierbei werden initial HBsAg und Hepatitis-B-Core-Antikörper (Anti-HBc) bestimmt [6]. Zwischen Infektion und Seropositivität können bei Bestimmung von HBsAg rund 4 bis 10 Wochen liegen. Im weiteren Verlauf wird Anti-HBc gebildet. Dieser Wert ist regelhaft auch dann erhöht, wenn HBsAg nicht mehr nachweisbar ist [1,7]. Hierzulande werden Schwangere daher durch die Bestimmung von HBsAg gescreent [8].

Eine Impfung gegen Hepatitis B ist möglich und wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Säuglinge und Kinder, für Menschen mit Immundefizienz bzw. -suppression, für Menschen mit erhöhtem Expositionsrisiko und vor einer Reise in ein gefährdetes Land empfohlen. 32,9 % der erwachsenen Deutschen haben in ihrem Leben mindestens eine Impfdosis erhalten [9].



Da 95 bis 99 % der akuten HBV-Infektionen spontan ausheilen, wird bei Erwachsenen in der Regel keine antivirale Therapie empfohlen. Patienten mit chronischer Hepatitis B sollten grundsätzlich antiviral therapiert werden [6]. Für die HBV-Behandlung stehen derzeit Alpha-Interferon und Nukleotid-/Nukleosidanaloga zur Verfügung. Die Interferon-Therapie scheint bei etwa einem Drittel der Fälle eine Serokonversion zu erreichen [10], bedingt allerdings in etwa 20 bis 30 % der Patienten unerwünschte Ereignisse wie beispielsweise Müdigkeit, grippeähnliche Symptome, Anämie und Depression [11]. Nukleotid-/Nukleosidanaloga scheinen besser verträglich und sind im Regelfall dauerhaft einzunehmen [6,7,11].

Angesichts des häufig symptomarmen Verlaufs, der Spätfolgen sowie der Verfügbarkeit von Behandlungsmöglichkeiten bei einer chronischen HBV-Infektion sind möglicherweise Vorteile durch eine Früherkennung der Infektion zu erwarten: Ein Screening auf Hepatitis B bei asymptomatischen Personen könnte die Infektion zu einem frühen Zeitpunkt identifizieren und so womöglich die Ausbildung von Leberschäden verhindern. Durch eine kurative Therapie könnten zudem die Anzahl infektiöser Personen reduziert und Neuinfektionen verhindert werden. Im Zusammenspiel mit weiteren bevölkerungsmedizinischen Maßnahmen könnte womöglich sogar eine Eradikation der Hepatitis B erreicht werden.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Screenings auf Hepatitis B im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei asymptomatischen Personen. Nicht primär betrachtet werden Risikogruppen, die nach derzeitigem medizinischem Standard in Deutschland ohnehin bereits regelhaft auf eine HBV-Infektion getestet werden (zum Beispiel medizinisches Fachpersonal).

### **3 Projektverlauf**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.09.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf Hepatitis B beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 29.09.2016 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

## **4 Methoden**

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patienten-relevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [12]. Ist eine Nutzenbewertung auf Basis dieser nicht möglich, werden im Rahmen dieser Fragestellung auch nicht randomisierte Interventionsstudien hinzugezogen.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zur Therapie und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines früheren gegenüber eines späteren Therapiebeginns wird erfasst und die diagnostische Güte untersucht. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass die Vorverlagerung der Therapie einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest entsprechend der Gegenüberstellung eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

## **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette in die Untersuchung**

### **4.1.1 Population**

Die Zielpopulation bilden asymptomatische Personen. Nicht betrachtet werden Personen, die in Deutschland gegen Hepatitis B geimpft wurden.

### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis B. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HBV-Infektion, wird die Bestimmung der Serumspiegel von Leberenzymen.

Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [Sustained virologic Response, SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich betrachtet wird die Inzidenz von HBV-Infektionen im zeitlichen Verlauf.

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

#### **4.1.4 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 oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher primär RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Es erscheint erwartbar, dass zu dieser Fragestellung hochwertige Kohortenstudien (beispielsweise prospektiver Vergleich zweier Regionen) und große Effekte vorliegen. Daher werden auch nicht randomisierte prospektiv geplante Interventionsstudien der gesamten Screeningkette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### **4.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

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

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Screeningkette)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
INS2	Prüfintervention: Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
INS5	RCTs; nicht randomisierte, prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe
INS6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [13] oder TREND-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## 4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung

Studien zur Therapievorverlagerung werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn Studien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen. Studien mit Randomisierung von Patienten auf einen frühen oder späten Behandlungsbeginn können kaum erwartet werden. Daher werden Studien betrachtet, die im Idealfall Therapieeffekte bei im Screening detektierten HBV-Infizierten mit den Therapieeffekten bei HBV-Infizierten, die nicht über ein Screening erkannt wurden, vergleichen (Therapiestudien mit Subgruppenanalysen bezüglich des Merkmals „Detektion über ein Screening“). Der Nutzen einer Therapievorverlagerung kann durch den Nachweis höherer Therapieeffekte bei im Screening identifizierten im Vergleich zu nicht im Screening identifizierten HBV-Infizierten aufgezeigt werden. Ersatzweise werden Studien berücksichtigt, die Therapieeffekte bei Patienten mit frühem (d. h. mit einem der Screeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn vergleichen mit den Therapieeffekten bei Patienten mit spätem (d. h. mit einem der Nichtscreeningsituation entsprechenden) Behandlungsbeginn.

### 4.2.1 Population

Die Zielpopulation bilden Patienten mit HBV-Infektion (nicht betrachtet werden Personen, die in Deutschland gegen Hepatitis B geimpft wurden). Ein Teil der randomisierten Patienten muss über ein Screening identifiziert worden sein oder Merkmale aufweisen, die einen frühen (auf die Screeningsituation übertragbaren) Behandlungsbeginn ausreichend sicher indizieren.

#### **4.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet eine Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard.

Als Vergleichsintervention gelten eine Therapie der Hepatitis B, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht, sowie Placebo.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

#### **4.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (zum Beispiel Leberzirrhose, HCC, Lebertransplantation sowie dauerhaftes virologisches Ansprechen [SVR] als ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt HCC),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

#### **4.2.4 Studientypen**

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 oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.2.2 genannten Interventionen und alle unter 4.2.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **4.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur Therapievorverlagerung)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patienten mit einer HBV-Infektion (dabei ein Teil der randomisierten Patienten über Screening erkannt oder vergleichbares Merkmal) (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
INT2	Prüfintervention: Therapie der Hepatitis B nach aktuellem Behandlungsstandard (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechende Therapie der Hepatitis B oder Placebo (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.3 formuliert
INT5	RCTs
INT6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [15] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statement [13] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HBV: Hepatitis-B-Virus; ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

### 4.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung

Studien zur diagnostischen Güte werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn auf Basis von Studien zur Therapievorverlagerung ein Nutzen gezeigt werden konnte.

#### 4.3.1 Population

Die Zielpopulation bilden asymptomatische Personen. Nicht betrachtet werden Personen, die in Deutschland gegen Hepatitis B geimpft wurden.

#### 4.3.2 Indextest

Indextest ist ein virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis B. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Der eingesetzte Test muss auf die Diagnosestellung in den Studien zur Therapievorverlagerung übertragbar sein. Nicht betrachtet, da unspezifisch für eine HBV-Infektion, wird die Erhebung von Leberwerten.



### 4.3.3 Referenztest

Referenztest ist der Nachweis von HBV-DNA zeitgleich zum Indextest.

### 4.3.4 Zielgrößen

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung der Hepatitis B ableitbar sind.

### 4.3.5 Studientypen

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von Hepatitis B möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht werden. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Personen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

### 4.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### 4.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
D1	asymptomatische Personen (siehe auch Abschnitt 4.3.1)
D2	Indextest: virologisch-serologisches Screening auf Hepatitis B (siehe auch Abschnitt 4.3.2)
D3	Referenztest: Nachweis von HBV-DNA (siehe auch Abschnitt 4.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt 4.3.4)
D5	Studien zur Testgüte im Querschnittsdesign
D6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [16] oder STROBE-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>HBV-DNA: Erbgut des Hepatitis-B-Virus; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### 4.4 Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung werden in einem ersten Schritt hochwertige und aktuelle systematische Übersichten gesucht, die der Fragestellung des Berichts entsprechen (siehe Abschnitt 4.7). Die Kriterien für den Einschluss dieser systematischen Übersichten orientieren sich dabei an den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Screeningkette und zur Therapievorverlagerung (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2) und beziehen sich auf die in den systematischen Übersichten für die Studienselektion verwendeten Einschlusskriterien.

In den folgenden beiden Tabellen sind die Kriterien aufgelistet, die systematische Übersichten erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen und hinsichtlich relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Screeningkette beziehen

<b>Einschlusskriterien</b>	
SRa1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: asymptomatische Personen
SRa2	Als Prüflintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Screening auf Hepatitis B
SRa3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: kein Screening auf Hepatitis B
SRa4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRa5	Systematische Übersichten von RCTs und nicht randomisierten prospektiv geplanten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen
SRa6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRa7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRa8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [18] genügt.            PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht</p>	

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss systematischer Übersichten, die sich auf Studien zur Therapievorverlagerung beziehen

<b>Einschlusskriterien</b>	
SRb1	Als Zielpopulation wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Personen mit einer HBV-Infektion ohne Einschränkung auf bestimmte Subgruppen
SRb2	Als Prüfintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: alle derzeit zugelassenen Medikamente des aktuellen Behandlungsstandards, die zum Zeitpunkt der Reviewerstellung zugelassen waren
SRb3	Als Vergleichsintervention wird in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Therapie, die nicht dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht
SRb4	Als patientenrelevante Endpunkte werden in den Einschlusskriterien der SÜ definiert: Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie sämtliche in Abschnitt 4.2.3 aufgeführten Morbiditätsendpunkte
SRb5	Systematische Übersichten von RCTs
SRb6	Publikationszeitraum: letzte 5 Jahre
SRb7	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
SRb8	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht, der den Kriterien des PRISMA-Statements [18] genügt.            HBV: Hepatitis-B-Virus; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;            RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SÜ: systematische Übersicht</p>	

#### 4.5 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

#### 4.6 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das

Einschlusskriterium INS3, INT3 und D3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie, beziehungsweise Referenztest bei Diagnosestudien).

#### **4.7 Informationsbeschaffung**

Weder im Rahmen der Vorabrecherche noch in einer ersten Sichtung von relevanten systematischen Übersichtsarbeiten konnten vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.1). Daher kann angenommen werden, dass eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erforderlich sein wird. Da auch keine RCTs, die den Nutzen eines früheren gegenüber dem eines späteren Therapiebeginns untersuchen (Therapiestudien mit eingebettetem Interaktionsdesign; siehe Abschnitt 4.2), im Rahmen der Vorabrecherche identifiziert werden konnten, wird angestrebt, den Aufwand bei der Informationsbeschaffung zu begrenzen. Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung und Nutzung bereits vorliegender wissenschaftlicher Evidenz auf höchster Evidenzstufe wird daher in einem 1. Schritt eine fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten durchgeführt. Ziel ist es, eine oder ggf. mehrere hochwertige und aktuelle systematische Übersicht(en) auszuwählen, deren Primärstudien extrahiert und dann selektiert werden. Bei diesem Vorgehen wird von der verwendeten systematischen Übersicht allein das Rechercheergebnis, nicht aber die Bewertung der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion übernommen. In einem 2. Schritt erfolgt dann eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird. Der Zulassungsstatus der in den systematischen Übersichten berücksichtigten Medikamente wird dabei beachtet.

##### **4.7.1 Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten**

Es erfolgt eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database mit Einschränkung auf den Publikationszeitraum der letzten 5 Jahre und den Publikationssprachen Englisch und Deutsch.

##### **4.7.2 Informationsbeschaffung zu Primärstudien**

###### **4.7.2.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den Zeitraum, der nicht durch die systematische Übersicht(en) abgedeckt wird, wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

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

#### **4.7.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

#### **4.7.2.3 Dokumente von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten.

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- Bristol-Myers Squibb,
- Gilead Sciences,
- GlaxoSmithKline,
- Roche Pharma,
- Novartis Pharma.

#### **4.7.3 Weitere Suchquellen**

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

#### **4.7.3.1 Websites des G-BA und des IQWiG**

Die Websites des G-BA und des IQWiG werden nach früheren IQWiG-Berichten und Dossierbewertungen, öffentlich zugänglichen Herstellerunterlagen (zum Beispiel Module 1 bis 4 der Dossiers zu frühen Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V) sowie nach Beschlüssen des G-BA daraufhin gesichtet, ob dort Studien genannt werden, die den Einschlusskriterien der Bewertung entsprechen.

#### **4.7.3.2 Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.7.3.3 Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

#### **4.7.4 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der fokussierten Recherche nach systematischen Übersichten**

Die im Rahmen der fokussierten Recherche identifizierten systematischen Übersichten werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle Bewertungen sowie die Extraktion und Selektion der eingeschlossenen Primärstudien aus systematischen Übersichten erfolgen durch einen Reviewer.

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

Die durch die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten sowie durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen**

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

- öffentlich zugängliche Studienregister.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Dokumente von Herstellerfirmen,
- Websites des G-BA und des IQWiG,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **4.8 Informationsbewertung**

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

### **4.8.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

#### **Datenextraktion**

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

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

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

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

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

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

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

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

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

### **4.8.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte**

#### **Datenextraktion**

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



## **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [19]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

## **4.9 Informationssynthese und -analyse**

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

### **4.9.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

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

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [21].

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

### **4.9.2 Meta-Analysen**

#### **4.9.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-

Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Auswahl der Modelle für Meta-Analysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden [12] genannt sind. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [22].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [23]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt, und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.9.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.9.5).

#### **4.9.2.2 Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [24] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Meta-Analyse durchgeführt [25]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [26,27]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen

Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [28].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

#### **4.9.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)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 (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen und ihrer Wahrscheinlichkeit zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzensaussage abgeleitet.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

#### 4.9.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

#### 4.9.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.9.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effekt-

modifikatoren. Es ist vorgesehen, zusätzlich zu den im Rahmen der Studien zur Therapievorverlagerung berücksichtigten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.2), folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe,
- Art des Risikos.

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

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

## 5 Literatur

1. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2016.
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12): 2212-2219.
3. Robert Koch-Institut. Virushepatitis B und D im Jahr 2014 [online]. 20.07.2015 [Zugriff: 24.10.2016]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 29/2015). URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/29\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/29_15.pdf?__blob=publicationFile).
4. Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Berlin: RKI; 2016. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile).
5. Robert Koch-Institut. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014 [online]. 07.12.2015 [Zugriff: 24.10.2016]. (Epidemiologisches Bulletin; Band 49/2015). URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/49\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/49_15.pdf?__blob=publicationFile).
6. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol* 2011; 49(7): 871-930.
7. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1118-1129.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) [online]. 21.04.2016 [Zugriff: 08.11.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL\\_2016-04-21\\_2016-07-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1223/Mu-RL_2016-04-21_2016-07-20.pdf)
9. Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 845–857.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57(1): 167-185.
11. Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351: h4263.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
14. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
15. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
16. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
17. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
19. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
20. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
21. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
22. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
23. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
24. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.

25. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
26. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
27. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
28. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.