

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 83

Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen?

Rapid Report

Auftrag: V10-01
Version: 1.0
Stand: 23.03.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen?

Auftraggeber:

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags:

16.08.2010

Interne Auftragsnummer:

V10-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang D dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Dr. med. Michaela Eikermann
Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
- Maren Walgenbach, Dipl.-Gesundheitsökonomin
Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke
- Christoph Mosch, Dipl.-Gesundheitsökonom
Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM)
Universität Witten/Herdecke

Externes Review des Rapid Reports

- Dr. med. Annette Zentner, MPH
Fachgebiet Management im Gesundheitswesen
Technische Universität Berlin

Kurzfassung

Hintergrund

In der Europäischen Union (EU) werden Krankheiten als selten eingestuft, wenn sie mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10 000 Einwohner auftreten. Häufig handelt es sich um lebensbedrohliche Krankheiten oder um solche mit schwerem chronischen Verlauf. Es gibt schätzungsweise 5000 bis 8000 verschiedene seltene Krankheiten, sodass in Deutschland bis zu 4 Millionen Menschen an einer seltenen Krankheit erkrankt sind, in der EU insgesamt ca. 27 Millionen bis 36 Millionen Menschen.

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche nationale, europäische oder internationale Initiativen, um die Wahrnehmung der seltenen Krankheiten in der Öffentlichkeit zu stärken und die gesundheitliche Versorgung der Betroffenen zu verbessern. In ihrer Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16.12.1999 stellen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union fest, dass „Patienten mit solchen [seltenen] Leiden (...) denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln [haben] wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“ Der Forschungsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ aus dem Jahr 2009 geht davon aus, dass mithilfe von Therapieleitlinien bzw. Patientenpfaden die Behandlungsqualität im Bereich seltener Erkrankungen verbessert werden kann. Gleichzeitig stellt der Bericht die Frage, ob die Erstellung von Leitlinien für seltene Krankheiten aufgrund der oftmals schlechten Evidenzlage möglich bzw. sinnvoll ist.

Fragestellung

Dem vorliegenden Rapid Report liegt die Frage zugrunde, wie Leitlinienersteller und Health-Technology-Assessment(HTA)-Agenturen mit der Aufarbeitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen für die Erstellung von Leitlinien bzw. von HTA-Berichten umgehen.

Ziel des Vorhabens waren daher die systematische Suche nach vorhandenen Vorgehensweisen zur Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen für Leitlinien und die zusammenfassende Darstellung der identifizierten Methoden. Dies erfolgt auf Basis von a.) Manualen zur Leitlinienerstellung, b.) Methodenpapieren relevanter HTA-Agenturen sowie auf Basis von c.) Leitlinien zu beispielhaft ausgesuchten seltenen Erkrankungen.

Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob an Leitlinien für seltene Erkrankungen andere Anforderungen an die Evidenzbasis gestellt werden als an andere Leitlinien.

Methoden

Es wurde eine systematische Recherche nach Leitlinienmanualen in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie auf den Internetseiten fachübergreifender und fachspezifischer Leitlinienanbieter durchgeführt. Weiterhin erfolgte

eine systematische Recherche nach HTA-Manualen bei den Mitgliedsorganisationen bzw. Partnern des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), Health Technology Assessment International (HTAi) sowie des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) über die jeweiligen Internetseiten <http://www.htai.org>, <http://www.inahta.org> und <http://www.eunetha.net>.

Es erfolgte zudem eine Recherche nach Leitlinien zu 21 ausgewählten seltenen Erkrankungen in den Leitliniendatenbanken der AWMF, des G-I-N und des NGC. Ergänzend erfolgte eine orientierende, krankheitsunspezifische Recherche nach Leitlinien zu seltenen Erkrankungen über die Internetseite www.orpha.net.

Die Recherchen wurden im Zeitraum Oktober 2010 bis Januar 2011 durchgeführt.

Die extrahierten Informationen zum Umgang mit der Evidenz bei der Erstellung von Leitlinien und HTA-Berichten zu seltenen Erkrankungen wurden deskriptiv zusammengefasst und analysiert. Vorab wurden folgende Analysebereiche festgelegt:

- Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen
- Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche
- Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen
- Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung
- Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese
- Informationen zur Formulierung von Empfehlungen

Ergebnisse

Insgesamt wurden 125 Dokumente in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen: 62 Leitlinienmanuale, 24 HTA-Manuale sowie 39 Leitlinien zu seltenen Erkrankungen.

Aus den Leitlinien- und HTA-Manualen waren sehr wenige Informationen zu der dem Rapid Report zugrunde liegenden Fragestellung zu entnehmen. Insbesondere explizite Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen wurden nur vereinzelt gefunden. Diese konnten in 7 Leitlinienmanualen und 5 HTA-Manualen identifiziert werden. Darüber hinaus konnten in 9 Leitlinienmanualen und 3 HTA-Manualen thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise identifiziert werden, z. B. Informationen zur Berücksichtigung der Prävalenz oder allgemein zum Umgang mit kleinen Populationen. Ein Manual der Haute Autorité de santé (HAS) behandelte speziell die Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten.

Aus den Leitlinien ließen sich für die vorliegende Fragestellung keine Informationen entnehmen. Nur wenige Leitlinien machten überhaupt Angaben zur Methodik. Dies waren die Leitlinien des HAS, die den größten Teil der identifizierten Leitlinien bildeten. Diese

Dokumente wurden im Rahmen des nationalen französischen Programms zu seltenen Erkrankungen entwickelt und verwiesen in der Regel auf das entsprechende Manual der HAS zur Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten.

Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

In 11 Manualen konnten Informationen zur Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- bzw. HTA-Themen identifiziert werden. In den meisten Manualen war die Prävalenz ein Kriterium für die Themenfindung und / oder Priorisierung von Themen für die Erstellung von Leitlinien oder HTA, meistens im Sinne einer bevorzugten Berücksichtigung von Erkrankungen mit höherer Prävalenz. In 2 Manualen wurde die Gefahr der Benachteiligung von Gruppen aufgrund der Prävalenz bzw. der Seltenheit einer Erkrankung thematisiert, ohne jedoch ein konkretes Vorgehen vorzuschlagen.

Methoden der Literaturrecherche

Zwei Manuale enthielten Informationen zur Literaturrecherche. Diese bezogen sich auf die Möglichkeit der Handsuche zur Identifikation kleiner Studien sowie den Einbezug grauer Literatur zur Identifikation unpublizierter Studien. Spezifische Recherchestrategien für die Suche nach Evidenz / Informationen zu seltenen Erkrankungen wurden nicht beschrieben.

Festlegung der relevanten Studientypen

Fünf Manuale machten Angaben zur Festlegung relevanter Studientypen bei seltenen Erkrankungen. Fall-Kontroll-Studien wurden als sinnvoller Studientyp insbesondere für ätiologische Fragestellungen für seltene Erkrankungen bzw. für kleine Populationen beschrieben, weiterhin wurden auch Fallberichte bzw. Fallserien genannt. In einem Manual wurde explizit betont, dass eine kleine betroffene Population, wie z. B. bei seltenen Erkrankungen, nicht grundsätzlich ein Argument sei, von der Evidenzhierarchie abzuweichen, und dass auch Patienten mit extrem seltenen Krankheiten einen Anspruch auf sichere Informationen zu Behandlungsoptionen haben. Für den Fall, dass parallel vergleichende Studien nicht möglich sind, besteht die Möglichkeit einer adäquaten Dokumentation des Erkrankungs- und Behandlungsverlaufs.

Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung

In 8 Manualen konnten Informationen zur Qualität von Studien mit kleinen Fallzahlen oder Hinweise zum Studiendesign und zur Auswertung identifiziert werden. So wurde die verminderte Aussagekraft der Evidenz von Studien mit kleinen Populationen angesprochen, unter anderem aufgrund der geringeren Präzision einer Effektschätzung, der verminderten statistischen Power, der Schwierigkeit, unerwünschte Ereignisse zu erfassen, sowie der Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulation trotz Randomisierung. Als zusätzliche Problematik wurde angesprochen, dass für nicht randomisiert kontrollierte Studien (RCT) in der Regel (aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung) größere Patientenzahlen benötigt werden als für RCT. Darüber hinaus wurden in einem Manual die Betrachtung

(valider) Surrogatendpunkte sowie das Akzeptieren größerer p-Werte als 5 % für den Nachweis der statistischen Relevanz als möglicherweise sinnvoll beschrieben.

Methoden der Evidenzsynthese

Zu den Methoden der Evidenzsynthese konnten nur wenige Informationen identifiziert werden, die sich speziell auf seltene Erkrankungen oder kleine Populationen beziehen. Generell wurde in 2 Manualen die metaanalytische Zusammenfassung kleinerer Studien empfohlen. Darüber hinaus wurde in einem Manual die stärkere Gewichtung von größeren und qualitativ hochwertigen Studien im Vergleich zu kleineren und in Bezug auf ihre Aussagekraft schwächeren Studien beschrieben, ohne dass dies konkret auf seltene Krankheiten bezogen wurde.

Formulierung von Empfehlungen

Sieben Manuale machten Angaben zur Formulierung von Empfehlungen für seltene Erkrankungen oder kleine Populationen. Kein Manual machte jedoch konkrete detaillierte Vorgaben. Insbesondere wurden keine Unterschiede zur Formulierung von Empfehlungen zu häufigen Krankheiten dargelegt. Ein Manual nannte Aspekte, die bei Kosten-Nutzen-Abwägungen berücksichtigt werden sollen. Weiterhin wurde in 2 Manualen die Bedeutung des Konsensusprozesses bei Schwächen der Evidenz aus klinischen Studien hervorgehoben. In einem Manual wurde darauf hingewiesen, dass die mögliche Schwäche der Evidenzbasis explizit dargelegt werden soll.

Seltene Erkrankungen werden in Leitlinien- und HTA-Manualen bisher kaum thematisiert. Insbesondere enthalten die Dokumente keine strukturierten und ausführlichen Anleitungen zum Umgang mit Evidenz für seltene Krankheiten im Rahmen der Leitlinienerstellung. Auch die analysierte Leitlinienstichprobe zu seltenen Krankheiten enthielt keine detaillierten methodischen Hintergrundinformationen zu dieser Thematik. Aufgrund der unzureichenden Informationsgrundlage konnten weiterführende methodische Fragen nicht beantwortet werden.

Fazit

Der Umgang mit Evidenz zu seltenen Krankheiten wurde bisher in Manualen zur Leitlinien- oder HTA-Erstellung sowie in den Leitlinien kaum thematisiert. Es finden sich nur wenige isolierte Hinweise zum methodischen Vorgehen. Aus diesen können jedoch keine einheitlichen methodischen Vorgaben zur Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten abgeleitet werden. Es lassen sich aber aus den Dokumenten auch keine Informationen ableiten, die eine grundsätzlich andere Vorgehensweise und Evidenzbasis für die Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten nahelegen.

Schlagwörter: seltene Krankheiten, Systematische Übersicht, Methoden Leitlinienerstellung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	3
3 Projektbearbeitung	4
4 Methoden	5
4.1 Seltene Erkrankungen	5
4.2 Informationsbeschaffung	5
4.2.1 Manuale zur Leitlinienerstellung	5
4.2.2 Methodenpapiere relevanter HTA-Agenturen	6
4.2.3 Leitlinien zu seltenen Erkrankungen	7
4.2.4 Auswahl seltener Krankheiten für die Leitlinienrecherche	8
4.3 Zusammenfassung und Aufbereitung der identifizierten Informationen	9
5 Ergebnisse	11
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
5.1.1 Ergebnis der Recherche nach Leitlinienmanualen	11
5.1.2 Ergebnis der Recherche nach HTA-Manualen	11
5.1.3 Ergebnis der Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen.....	24
5.2 Resultierender Publikationspool	32
5.3 Informationssynthese	33
5.3.1 Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen	34
5.3.2 Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche	34
5.3.3 Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen	34
5.3.4 Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung	35
5.3.5 Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese	36
5.3.6 Informationen zur Formulierung von Empfehlungen.....	36
5.3.7 Weiterführende Darstellungen.....	37
5.4 Zusammenfassung	38
6 Diskussion	41
7 Fazit	45
8 Tabellarische Darstellung der extrahierten Informationen	46

9	Liste der eingeschlossenen Dokumente	67
10	Literatur	82
	Anhang A – Suchstrategien	96
	Anhang B – Liste aller durchsuchten Leitlinien- / HTA-Anbieter bzw. Datenbanken ...	99
	Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....	123
	Anhang D – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin.....	130

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinienmanualen	5
Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von HTA-Manualen.....	7
Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinien.....	8
Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale	14
Tabelle 5: Eingeschlossene HTA-Manuale.....	21
Tabelle 6: Ausgewählte Erkrankungen und Rechercheergebnis der Leitlinienrecherche.....	24
Tabelle 7: Eingeschlossene Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen	27
Tabelle 8: Ergänzend aus Orphanet eingeschlossene Leitlinien	29
Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen.....	46
Tabelle 10: Methoden der Literaturrecherche	51
Tabelle 11: Festlegung der relevanten Studientypen	52
Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung	56
Tabelle 13: Methoden der Evidenzsynthese.....	62
Tabelle 14: Formulierung von Empfehlungen	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Recherche und Screening Leitlinien- oder HTA-Manuale 13

Abbildung 2: Recherche und Screening Leitlinien 26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACAP	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AADE	American Association of Diabetes Educators
AAO	American Academy of Otolaryngology
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V.
ACP	American College of Physicians
ACR	American College of Radiology
ADA	American Dietetic Association
ÄZQ	Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung
AHA	American Heart Association
AIH	Autoimmunhepatitis
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALD	Affections de longue durée
AOA	American Optometric Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASERNIP-S	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures –Surgical
ASLD	Association for the Study of Liver Diseases
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BIQG	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	British Society of Gastroenterology
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CARI	Caring for Australasians with Renal Impairment

Abkürzung	Bedeutung
CCMG	Canadian College of Medical Geneticists
CCO	Cancer Care Ontario
CDG	Carbohydrate deficient glycoproteine
CMA	Canadian Medical Association
CoA	Coenzym A
CoCan	Coordination of Cancer
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CTS	Canadian Thoracic Society
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
DGNR	Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation
DGSMP	Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DGVU	Deutsche gesetzliche Unfallversicherung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
G-I-N	Guidelines International Network
GNP	Gesellschaft für Neuropädiatrie
GöG	Gesundheit Österreich GmbH
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
HAS	Haute Autorité de santé
HCL	Haarzellenleukämie
HIQA	Health Information and Quality Authority
HTA	Health Technology Assessment
HTAi	Health Technology Assessment international
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten

Abkürzung	Bedeutung
ICSI	Institute for Clinical Systems Integration
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JBI	Joanna Briggs Institute
JMML	Juvenile myelomonozytische Leukämie
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
LBI	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment
MoH-Bra	Brazil Ministry of Health Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NICS	National Institute of Clinical Studies
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NZGG	New Zealand Guidelines Group
PEBC	Program in evidence-based care
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SHS	Singapore Health Service
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	Society of Interventional Radiology
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
WCPT	World Confederation of Physical Therapy
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat mit Schreiben vom 16.08.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports mit der Frage „Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen?“ beauftragt.

Seltene Erkrankungen

Der Begriff „seltene Krankheit“ (orphan disease, rare disease) ist nicht einheitlich definiert. Während sich der Begriff „rare diseases“ von der Definition seltener Erkrankungen über die Prävalenz ableitet, zielt der Begriff „orphan diseases“ stärker auf die zum Teil mit seltenen Krankheiten einhergehende „verwaiste“ Versorgung ab und entwickelte sich beispielsweise im Zusammenhang mit den besonderen Begünstigungen der Arzneimittelzulassung für seltene Erkrankungen („orphan drugs“) [1]. Definitionen, die auf Prävalenzen basieren, schwanken zwischen 1 und 7,5 pro 10 000 Einwohner [2]. In der Europäischen Union (EU) werden Krankheiten als selten eingestuft, wenn sie mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 pro 10 000 Einwohner auftreten [2,3]. Oftmals handelt es sich um lebensbedrohliche Krankheiten oder um solche mit schwerem chronischen Verlauf [4,5]. Bei schätzungsweise 5000 bis 8000 der derzeit bekannten 30 000 Krankheiten handelt es sich um seltene Krankheiten. In Deutschland sollen bis zu 4 Millionen Menschen an einer seltenen Krankheit erkrankt sein, in der EU sind insgesamt circa 27 Millionen bis 36 Millionen Menschen hiervon betroffen [4,6]. Für die Untergruppe der sehr seltenen Krankheiten (ultra-orphan diseases) gibt es keine EU-weit einheitliche Definition. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) fasst hierunter Krankheiten mit einer Prävalenz von weniger als 1 pro 50 000 Einwohner zusammen [7], der Rat der Europäischen Union nennt in einer Empfehlung eine Prävalenz von 1 pro 100 000 Einwohner [8]. Aktuell wird auf der Grundlage neuer wissenschaftlicher Untersuchungen eine genauere Definition für seltene Erkrankungen ausgearbeitet, die sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz berücksichtigt [8]. Seltene Erkrankungen bilden eine heterogene Gruppe von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern, beispielsweise im Hinblick auf Manifestationszeitpunkt, betroffene Organsysteme, Behandlungsbedürftigkeit, Therapier- und Heilbarkeit oder Lebenserwartung [4].

In den vergangenen Jahren gab es zahlreiche nationale, europäische oder internationale Initiativen, um die Wahrnehmung der seltenen Krankheiten in der Öffentlichkeit zu stärken und die gesundheitliche Versorgung der Betroffenen zu verbessern. In ihrer Verordnung (EG) Nr. 141/2000 vom 16. Dezember 1999 stellen das Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union fest, dass „Patienten mit solchen [seltenen] Leiden (...) denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln [haben] wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen“ [3]. Der Forschungsbericht des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“ geht davon aus, dass mithilfe von Therapieleitlinien bzw. Patientenfaden die Behandlungsqualität im Bereich seltener Erkrankungen verbessert werden kann [4]. Gleichzeitig stellt der Bericht die Frage, ob die

Erstellung von Leitlinien für seltene Krankheiten aufgrund der oftmals schlechten Evidenzlage möglich bzw. sinnvoll ist.

Leitlinien und Health Technology Assessment (HTA)

Für den vorliegenden Rapid Report wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [9].

Darüber hinaus sind evidenzbasierte Leitlinien gemäß den Empfehlungen des Europarates aus dem Jahre 2001 folgendermaßen definiert: „Evidenzbasierte Leitlinien werden auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erstellt. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur, werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer“ [10,11].

Health Technology Assessment (HTA) bezeichnet eine umfassende und systematische Bewertung neuer oder bereits auf dem Markt befindlicher Technologien der medizinischen Versorgung (Medikamente, Medizinprodukte, Prozeduren, Organisationssysteme etc.) hinsichtlich ihrer vor allem medizinischen, sozialen und finanziellen Auswirkungen. Die zentrale Aufgabe von HTA-Berichten besteht in der Bereitstellung von Informationen zur Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen [12].

Als Leitlinienmanuale bzw. HTA-Manuale werden für den vorliegenden Rapid Report Anleitungen zur Erstellung einer Leitlinie bzw. eines HTA-Berichtes bezeichnet.

2 Ziel der Untersuchung

Die Fragestellung „Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen?“ wurde für den vorliegenden Rapid Report folgendermaßen operationalisiert:

Ziel waren die systematische Suche nach vorhandenen Vorgehensweisen zur Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen für die Erstellung von Leitlinien und die zusammenfassende Darstellung der identifizierten Methoden. Dies erfolgte auf Basis von a.) Manualen zur Leitlinienerstellung, b.) Methodenpapieren relevanter HTA-Agenturen (im Folgenden HTA-Manuale genannt) sowie auf Basis von c.) Leitlinien zu beispielhaft ausgesuchten seltenen Erkrankungen.

Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob an Leitlinien für seltene Erkrankungen andere Anforderungen an die Evidenzbasis gestellt werden als an Leitlinien für andere (häufigere) Erkrankungen.

3 Projektbearbeitung

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat mit Schreiben vom 16.08.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports mit der Frage „Welche Evidenz wird für die Erstellung von Leitlinien für seltene Erkrankungen derzeit herangezogen?“ beauftragt.

Basierend auf einer Projektskizze wurde ein vorläufiger Rapid Report in Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen erstellt. Zur Ermittlung möglicher Kriterien für die Auswahl der Erkrankungen für die krankheitsspezifischen Leitlinien erfolgte am 26.10.2010 ein Treffen mit Vertretern der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen e. V. (ACHSE).

Der vorläufige Rapid Report wurde extern begutachtet. Anschließend erfolgte die Übermittlung der endgültigen Fassung des Rapid Reports an das BMG und 4 Wochen später die Veröffentlichung auf der Internetseite des IQWiG.

4 Methoden

4.1 Seltene Erkrankungen

Für diesen Rapid Report wurde die in der Europäischen Union (EU) verwendete Definition für seltene Erkrankungen zugrunde gelegt. Nach dieser Definition gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10 000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind [3].

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Manuale zur Leitlinienerstellung

Leitlinienmanuale werden ebenso wie Leitlinien häufig ausschließlich über die Websites der erstellenden Organisation veröffentlicht. Daher erfolgte eine systematische Recherche nach Leitlinienmanualen in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie auf den Internetseiten fachübergreifender und fachspezifischer Leitlinienanbieter.

Die jeweilige Suchstrategie richtete sich nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der Internetseiten. Leitliniendatenbanken ermöglichen in der Regel eine Suche nach Schlagwörtern und / oder eine Freitextsuche. Die Suchbegriffe wurden in Deutsch, Englisch und Französisch verwendet. Fachübergreifende und fachspezifische Leitlinienanbieter ermöglichen oftmals keine Suche mit Schlagwörtern. Zudem sind die Möglichkeiten der Freitextsuche auf diesen Internetseiten oftmals eingeschränkt. Daher wurde bei diesen Anbietern in der Regel die gesamte Liste der themenrelevanten Publikationen geprüft.

Die Einschlusskriterien für Leitlinienmanuale umfassten die in Tabelle 1 genannten Aspekte.

Tabelle 1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinienmanualen

Einschlusskriterien Leitlinienmanuale	
E1	Es handelt sich um ein Manual zur Leitlinienerstellung ^a .
E2	Es existiert keine aktualisierte Version des Manuals.
E3	Die Veröffentlichungssprache ist Deutsch, Englisch oder Französisch.
E4	Der Publikationszeitpunkt ist ab 2000.
E5	Es ist eine Vollpublikation verfügbar ^b .
a: Die Manuale müssen einen anleitenden Charakter zur Leitlinienerstellung besitzen. Checklisten oder politische Statements der jeweiligen Leitlinien erstellenden Organisation werden nicht berücksichtigt.	
b: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Version eines Leitlinienmanuals verstanden.	

Bei der Recherche nach Leitlinienmanualen im Internet wurde zunächst anhand der Einschlusskriterien die Themenrelevanz der Dokumente geprüft. Diese Recherche wurde

durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Der Pool der hierüber identifizierten potenziell relevanten Dokumente wurde anschließend im Volltext durch 2 Reviewer unabhängig voneinander gesichtet.

Es wurde geprüft, inwieweit die identifizierten Manuale Informationen zum Umgang mit Evidenz zu seltenen Erkrankungen beinhalten. Hierbei wurden ausgehend vom Inhaltsverzeichnis relevante Abschnitte, bei denen ein Bezug zu den Analysefragen wahrscheinlich war, identifiziert und geprüft. Ergänzend wurden die Dokumente mithilfe der Suchfunktion nach Indikatorbegriffen durchsucht. Die verwendeten Indikatorbegriffe sind in Anhang A aufgeführt. Vorhandene Informationen wurden aus den Leitlinienmanualen extrahiert.

4.2.2 Methodenpapiere relevanter HTA-Agenturen

Es erfolgte eine systematische Recherche nach relevanten HTA-Manualen bei den Mitgliedsorganisationen bzw. Partnern des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), des Health Technology Assessment International (HTAi)¹ sowie des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) über die jeweiligen Internetseiten (<http://www.htai.org>, <http://www.inahta.org>, <http://www.eunetha.net>)². Die jeweilige Suchstrategie richtete sich nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der Internetseiten. In der Regel erfolgten eine Suche nach Schlagwörtern und / oder eine Freitextsuche. Die Suchbegriffe wurden in Deutsch, Englisch und Französisch verwendet. Darüber hinaus wurde die gesamte Liste der themenrelevanten Publikationen auf methodische Publikationen zur Aufarbeitung von Evidenz für HTA geprüft.

Die Einschlusskriterien für methodische Publikationen umfassten die in Tabelle 2 genannten Aspekte.

¹ Es wurde bei den „Organizational members: not-for-profit“ des HTAi recherchiert.

² Als „HTA-Agentur“ bzw. „HTA erstellende Organisation“ wurden für den vorliegenden Bericht alle Mitglieder und Partner der HTA-Organisationen (INAHTA, HTAi und EUnetHTA) bezeichnet. Es erfolgte keine Prüfung, ob sich die Organisationen selbst als HTA-Agentur bezeichnen oder ob ihre Produkte als HTA bezeichnet werden.

Tabelle 2: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von HTA-Manualen

Einschlusskriterien HTA-Methodenpapiere	
E1	Es handelt sich um eine methodische Publikation mit Angaben zur Aufbereitung von Evidenz für HTA ^a .
E2	Es existiert keine aktualisierte Version des Manuals.
E3	Die Veröffentlichungssprache ist Deutsch, Englisch oder Französisch.
E4	Der Publikationszeitpunkt ist ab 2000.
E5	Es ist eine Vollpublikation verfügbar ^b .
a: Die Manuale müssen einen anleitenden Charakter zur Erstellung von HTA besitzen. Checklisten oder politische Statements der jeweiligen HTA erstellenden Organisation werden nicht berücksichtigt.	
b: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Version eines HTA-Manuals verstanden.	

Bei der Recherche nach HTA-Manualen im Internet wurde zunächst anhand der Einschlusskriterien die Themenrelevanz der Dokumente geprüft. Diese Recherche wurde durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Der Pool der hierüber identifizierten potenziell relevanten Dokumente wurde anschließend im Volltext durch 2 Reviewer unabhängig voneinander gesichtet.

Die identifizierten HTA-Manuale wurden geprüft, inwieweit sie Informationen zur Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen beinhalten. Hierbei wurden ausgehend vom Inhaltsverzeichnis relevante Abschnitte, bei denen ein Bezug zu den Analysefragen wahrscheinlich war, identifiziert und geprüft. Ergänzend wurden die Dokumente mithilfe der Suchfunktion nach Indikatorbegriffen durchsucht. Die verwendeten Indikatorbegriffe sind in Anhang A aufgeführt. Vorhandene Informationen wurden aus den HTA-Manualen extrahiert.

4.2.3 Leitlinien zu seltenen Erkrankungen

Es erfolgte eine Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen über die Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Networks (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) (siehe zur Auswahl der Erkrankungen Abschnitt 4.2.4). Die jeweilige Suchstrategie richtete sich nach dem Aufbau und den Möglichkeiten der Datenbank. In der Regel erfolgten eine Suche nach Schlagwörtern und / oder eine Freitextsuche. Die Suchbegriffe wurden in Deutsch, Englisch und Französisch verwendet.

Um das Spektrum der Leitlinien zu erweitern, erfolgte eine ergänzende krankheitsunspezifische Recherche nach Leitlinien zu seltenen Erkrankungen über die Internetseite <http://www.orpha.net>. Orphanet ist eine unter anderem von der Europäischen Union unterstützte Internet-Datenbank, die Informationen über seltene Krankheiten und Orphan Drugs für die allgemeine Öffentlichkeit zur Verfügung stellt.

Tabelle 3 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in den Rapid Report.

Tabelle 3: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinien

Einschlusskriterien Leitlinienrecherche	
E1	Es handelt sich um den Publikationstyp Leitlinie ^a .
E2	Die Leitlinie wurde spezifisch für eine seltene Erkrankung entwickelt ^b .
E3	Der Publikationszeitpunkt ist ab 2000.
E4	Die Publikationssprache ist Deutsch, Englisch oder Französisch.
E5	Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten).
E6	Es handelt sich um eine Vollpublikation ^c der Leitlinie.
E7	Es handelt sich um keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen.
a: Hier werden Leitlinien von z. B. systematischen Übersichtsarbeiten und HTAs abgegrenzt.	
b: Gemäß dem in 4.2.4 beschriebenen Auswahlprozess oder über die Internetseite http://www.orpha.net identifiziert.	
c: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.	

Bei der Recherche nach Leitlinien im Internet wurde zunächst anhand der Einschlusskriterien die Themenrelevanz der Leitlinien geprüft. Diese Recherche wurde durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Der Pool der hierüber identifizierten potenziell relevanten Leitlinien wurde anschließend im Volltext durch 2 Reviewer unabhängig voneinander gesichtet.

Anschließend wurde geprüft, ob die Leitlinien z. B. in ihrem Methodenteil Informationen zur Vorgehensweise bei der Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen durch die Leitlinienautoren beinhalten. Vorhandene Informationen wurden aus den Leitlinien extrahiert.

4.2.4 Auswahl seltener Krankheiten für die Leitlinienrecherche

Anhand der Art der Erkrankung wurden folgende 7 Kategorien für seltene Erkrankungen gebildet. Es handelt sich hierbei um eine Kategorisierung zum Zwecke des Berichtes, da in bestehenden Systemen zur Kategorisierung von Erkrankungen z. B. im ICD-System seltene Erkrankungen bisher nicht ausreichend abgebildet werden. Anhand der vorhandenen Kategorisierungen seltener Erkrankungen im Orphanet wurden folgende Kategorien gebildet:

1. Genetische Erkrankungen
2. Entwicklungsdefekte während der Embryogenese
Teratologische Erkrankungen
3. Seltene Tumore (auch hämatologisch oder lymphoid)
4. Systemische und rheumatologische Erkrankungen
Immunologische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen

5. Infektionskrankheiten
6. Endokrine Krankheiten
Metabolische Krankheiten
7. Sonstige

Anhand der Prävalenz wurden für diesen Bericht für jede der 7 Kategorien jeweils 3 Untergruppen gebildet:

- $\geq 10 / 100\ 000$
- $< 10 / 100\ 000$ bis $\geq 2 / 100\ 000$
- $< 2 / 100\ 000$

Für jede der 3 Untergruppen der 7 Kategorien wurde eine Krankheit (insgesamt 21) ausgewählt.

Die Auswahl seltener Krankheiten für die krankheitsspezifische Recherche nach Leitlinien erfolgte durch eine gestufte Zufallsstichprobe auf Basis der Orphanet-Berichtsreihe „Prävalenzen seltener Krankheiten“ [13]. Es wurde eine Randomisierungsliste der Erkrankungen erstellt, die eine Prävalenzangabe hatten. Erkrankungen, bei denen nur eine Anzahl an Fällen bzw. betroffene Familien angegeben war, wurden nicht berücksichtigt. Die Erkrankungen wurden in der zufälligen Reihenfolge einer der vorab festgelegten Kategorien zugeordnet. Wenn das für die Erkrankung zutreffende Feld bereits belegt war, wurde keine weitere Zuordnung durchgeführt. Die Zuordnung wurde beendet, nachdem alle 21 Felder, die sich aus den Erkrankungskategorien und der Prävalenz ergeben hatten, belegt waren.

Basis für die Zuordnung zu einer der 7 Kategorien war die Zuordnung der Erkrankungen in der Klassifikation des Orphanet [14]. Für Erkrankungen, die mehreren Kategorien zugeordnet waren, wurde folgendes Vorgehen gewählt: Da es sich bei dem Großteil der seltenen Krankheiten um genetisch bedingte Krankheiten handelt, wurde die Kategorie „genetische Erkrankung“ nur vergeben, wenn die jeweilige Erkrankung in der Klassifikation des Orphanets keiner anderen (spezifischeren) Kategorie zugeordnet werden konnte. Die Kategorie „sonstige“ wurde vergeben, wenn keine der vorab festgelegten Kategorien zutraf. Bei diesen Erkrankungen waren in der Klassifikation des Orphanet lediglich organbezogene Klassifikationen zugeordnet.

4.3 Zusammenfassung und Aufbereitung der identifizierten Informationen

Die extrahierten Informationen zum Umgang mit der Evidenz bei der Erstellung von Leitlinien und HTA zu seltenen Erkrankungen wurden deskriptiv zusammengefasst und analysiert. Vorab wurden folgende Analysebereiche festgelegt:

- Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

- Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche
- Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen
- Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung
- Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese
- Informationen zur Formulierung von Empfehlungen

Es sollten, wenn möglich, einheitliche Vorgehensweisen bei der Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen sowie Unterschiede dargestellt werden. Soweit aus den extrahierten Textpassagen ableitbar, sollte ebenfalls dargestellt werden, ob für Leitlinien oder HTA zu seltenen Krankheiten andere Maßstäbe an die Qualität der Evidenz gestellt werden als in den methodischen Vorgaben der Agentur zu nicht seltenen Erkrankungen und wie dies begründet wird.

Bei der Zusammenfassung und Aufbereitung sollte, sofern möglich, zudem dargestellt werden, inwieweit sich die Vorgehensweisen regional unterscheiden (Deutschland, Europäische Union oder außereuropäische Länder) und ob es Ansätze gibt, die je nach Prävalenz der seltenen Erkrankung oder anhand des thematisierten Versorgungsbereiches (z. B. Diagnose / Screening, Therapie) andere Anforderungen an die Evidenz und deren Aufbereitung stellen.

Alle eingeschlossenen Leitlinienmanuale und HTA-Manuale sowie Leitlinien wurden dahingehend überprüft, ob sie Informationen zum Umgang mit der Evidenz bei seltenen Krankheiten enthielten. Es wurden sowohl spezifische Hinweise, d. h. explizite Informationen, mit direktem Bezug zu seltenen Erkrankungen extrahiert und analysiert als auch thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise (z. B. Informationen zu Methoden bei kleinen Populationen oder Informationen zur Berücksichtigung der Prävalenz).

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Recherche nach Leitlinienmanualen

Die Recherche nach Leitlinienmanualen wurde zwischen dem 02.11.2010 und dem 02.01.2011 durchgeführt. Insgesamt wurden 416 Internetseiten von Leitlinien erstellenden Institutionen durchsucht. Es wurden auf den jeweiligen Internetseiten eine Schlagwort- und / oder Freitextsuche nach Leitlinienmanualen durchgeführt. Sofern vorhanden, wurden zusätzlich die Listen der Methodenpublikationen der jeweiligen Leitlinienanbieter durchsucht. Eine Übersicht aller durchsuchten Leitliniendatenbanken bzw. -anbieter befindet sich in Anhang B. Die Suchbegriffe sind in Anhang A aufgelistet.

Insgesamt wurden nach dem Screening der Titel und Abstracts 109 Dokumente als potenziell relevant erachtet. Es wurde 1 Dublette identifiziert. Die verbleibenden 108 Dokumente wurden im Volltext überprüft. Nach dem Screening der Volltexte verblieben 62 relevante Leitlinienmanuale, die in den Rapid Report eingeschlossen wurden (Tabelle 4). Die Manuale sind in deutsche, europäische und außereuropäische Dokumente unterteilt. Die Reihenfolge innerhalb dieser Kategorien ergibt sich aus der alphabetischen Reihenfolge der Abkürzung (in der Regel die offizielle Abkürzung der herausgebenden Organisation) und dem Erscheinungsjahr. Darüber hinaus befindet sich in Anhang C eine Liste der im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Dokumente, gelistet unter dem jeweiligen nicht erfüllten Einschlusskriterium.

5.1.2 Ergebnis der Recherche nach HTA-Manualen

Die Recherche nach HTA-Manualen wurde zwischen dem 18.10.2010 und dem 15.12.2010 durchgeführt. Insgesamt wurden 113 Internetseiten von Institutionen durchsucht, die HTA-Berichte oder vergleichbare Produkte erstellen. Es wurden eine Schlagwort- und / oder Freitextsuche durchgeführt. Sofern vorhanden, wurden zusätzlich die Listen der Methodenpublikationen der jeweiligen HTA-Agentur durchsucht. Eine Übersicht aller durchsuchten HTA erstellenden Organisationen befindet sich in Anhang B. Die Suchbegriffe sind in Anhang A aufgelistet.

Insgesamt wurden, nach dem Screening des Titels und Abstracts, 37 Dokumente als potenziell relevant erachtet. Es wurden 2 Dubletten identifiziert. Die verbleibenden 35 Dokumente wurden im Volltext überprüft. Nach dem Screening der Volltexte verblieben 23 relevante HTA-Manuale, die in den Rapid Report eingeschlossen wurden (Tabelle 5). Ein weiteres HTA-Manual wurde durch die Recherche nach Leitlinienmanualen identifiziert und in den Publikationspool der HTA-Manuale eingeschlossen [15], sodass dieser insgesamt aus 24 Dokumenten bestand. Die Manuale sind in deutsche, europäische und außereuropäische Dokumente unterteilt. Die Reihenfolge innerhalb dieser Kategorien ergibt sich aus der alphabetischen Reihenfolge der Abkürzung (in der Regel die offizielle Abkürzung der herausgebenden Organisation) und dem Erscheinungsjahr. Darüber hinaus befindet sich in

Anhang C eine Liste der im Volltext gesichteten, aber ausgeschlossenen Dokumente, gelistet unter dem jeweiligen nicht erfüllten Einschlusskriterium.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Recherche nach Leitlinien- und HTA-Manualen.

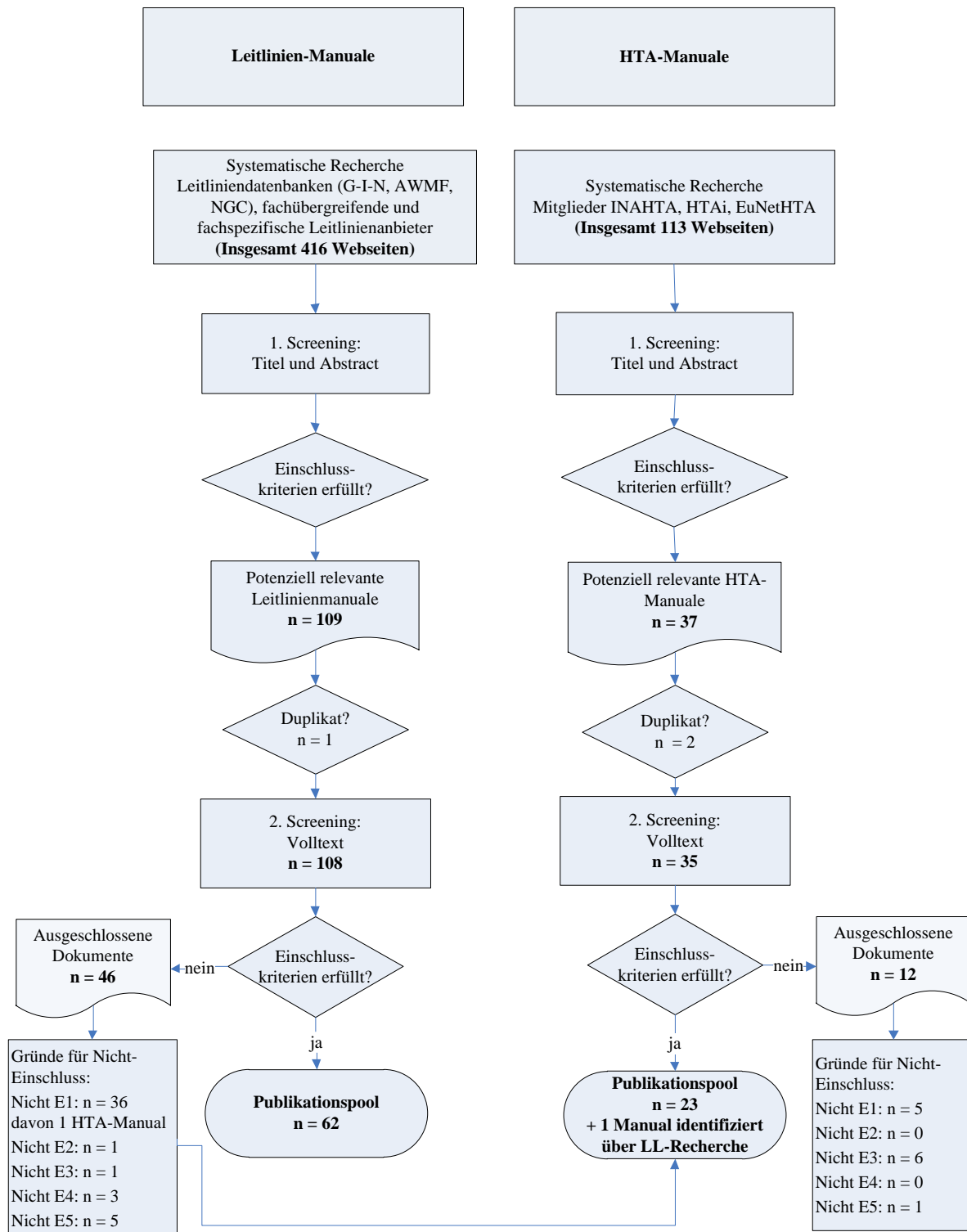


Abbildung 1: Recherche und Screening Leitlinien- oder HTA-Manuale

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Deutsche Leitlinienmanuale				
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik [16]	2009	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) / Deutschland	AkdÄ 2009	nein ^a
Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ [17]	2001	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ) / Deutschland	AWMF / ÄZQ 2001	nein
Methodische Empfehlungen zur Leitlinienerstellung [18]	2004	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) / Deutschland	AWMF 2004	nein
Gemeinsame Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der AWMF und der DGvU in Zusammenarbeit mit der DGAUM und der DGSMP bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten [19]	2009	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGvU), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) / Deutschland	AWMF 2009	nein
Autorenmanual „Levels of Evidence“ [20]	2000	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) / Deutschland	DEGAM 2000	nein
Methodik der Leitlinienentwicklung der DGU [21]	2008	Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) / Deutschland	DGU 2008	nein
Methodik der Leitlinien-Entwicklung der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation [22]	2009	Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR) / Deutschland	DGNR 2009	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Deutsche Leitlinienmanuale				
Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien [23]	2006	Leitliniengruppe Hessen, PMV Forschungsgruppe an der Universität zu Köln, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) / Deutschland	Hessen 2006	nein ^a
Allgemeiner Leitlinienreport [24]	2009	Leitliniengruppe Hessen	Hessen 2009	nein ^a
Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien. Methoden-Report. 4. Auflage [25]	2010	Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) / Deutschland	NVL 2010	nein ^a
Europäische Leitlinienmanuale				
Advise on the production of guidelines for the British Society of Gastroenterology [26]	2010	British Society of Gastroenterology (BSG) / Großbritannien	BSG 2010	nein
Recommendations for guidelines production [27]	2010	European Society of Cardiology (ESC) / International	ESC 2010	nein
Metaleitlinie, Methode zur Entwicklung und Evaluierung von Bundesqualitätsleitlinien gemäß Gesundheitsqualitätsgesetz [28]	2010	Gesundheit Österreich GmbH (GÖG), Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG) / Österreich	GÖG / BIQG 2010	ja
Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [29]	2000	Haute Autorité de Santé (HAS) / Frankreich	HAS 2000	ja
Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé [30]	2006	Haute Autorité de Santé (HAS) / Frankreich	HAS 2006a	nein
Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare. Guide méthodologique [31]	2006	Haute Autorité de Santé (HAS) / Frankreich	HAS 2006b	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Europäische Leitlinienmanuale				
Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes. Guide méthodologique [32]	2007	Haute Autorité de Santé (HAS) / Frankreich	HAS 2007a	nein
Méthode d'élaboration des guides d'affections de longue durée (ALD) à destination des médecins et des listes des actes et prestations [33]	2007	Haute Autorité de Santé (HAS) / Frankreich	HAS 2007b	nein (Verweis auf HAS 2006b)
CoCanADAPTE Manual: Processes and Toolkit [34]	2009	Haute Autorité de Santé (HAS), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / International	CoCan2009	nein ^a
The guidelines manual [35]	2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Großbritannien	NICE 2009	nein ^a
A guide for patients and carers: contributing to a NICE clinical guideline [36]	2006	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Großbritannien	NICE 2006	nein
Development of RCOG green-top guidelines: Policies and processes (Clinical Governance Advice) [37]	2000	Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) / Großbritannien	RCOG 2000	nein
A guideline developer's handbook [38]	2008	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) / Großbritannien	SIGN 2008	nein
Framework for clinical guideline development in physiotherapy [39]	2004	European Region of the World Confederation of Physical Therapy (WCPT) / International	WCPT 2004	nein
Clinical guideline development programmes in the european region of WCPT. Adopted clinical guideline programs in the europe region of WCPT. General meeting of the europe region of the WCPT [40]	2010	European Region of the World Confederation of Physical Therapy (WCPT) / International	WCPT 2010	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Außereuropäische Leitlinienmanuale				
Instructions for authors of AACAP practice parameters [41]	2008	American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) / USA	AACAP 2008	nein
Protocol for standardized production of clinical practice guidelines [42]	2010	American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / USA	AACE 2010	ja
AADE position statements [43]	2009	American Association of Diabetes Educators (AADE) / USA	AADE 2009	nein
Clinical Practice Guidelines: A Manual for Developing Evidence-Based Guidelines to Facilitate Performance Measurement and Quality Improvement [44]	2006	American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation (AAO) / USA	AAO 2006	nein
Process Procedure for topic selection / nomination [45]	2009	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) / USA	AAOS 2009a	nein
Process procedure for chair and committee selection [46]	2009	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) / USA	AAOS 2009b	nein
Process procedure for understanding the evidence [47]	2009	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) / USA	AAOS 2009c	nein
Introductory information for work group members participating in guideline development as a chair or vice-chair person [48]	2009	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) / USA	AAOS 2009d	nein
Introductory information for work group members participating in guideline development [49]	2009	American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) / USA	AAOS 2009e	nein
Methodology manual and policies. From the ACCF/AHA task force on practice guidelines [50]	2010	American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) / USA	ACCF AHA 2010	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinien-Manuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Außereuropäische Leitlinienmanuale				
ACCP evidence-based guideline development. A successful and transparent approach addressing conflict of interest, funding, and patient-centered recommendations [51]	2006	American College of Chest Physicians (ACCP) / USA	ACCP 2006a	nein
ACCP evidence-based guidelines – the next generation. Considering resource use and evolution to a single grading system [52]	2006	American College of Chest Physicians (ACCP) / USA	ACCP 2006b	nein
Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines [53]	2006	American College of Chest Physicians (ACCP) / USA	ACCP 2006c	nein
Strategies for incorporating resource allocation and economic considerations: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [54]	2008	American College of Chest Physicians (ACCP) / USA	ACCP 2008	nein
The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods [55]	2010	American College of Physicians (ACP) / USA	ACP 2010	nein ^a
Practice guidelines and technical standards handbook [56]	2010	American College of Radiology (ACR) / USA	ACR 2010	nein
Evidence analysis manual – steps in the evidence analysis process [57]	2010	American Dietetic Association (ADA) / USA	ADA 2010	nein
American Society of Clinical Oncology guideline procedures manual [58]	2008	American Society of Clinical Oncology (ASCO) / USA	ASCO 2008	nein ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Außereuropäische Leitlinienmanuale				
CARI guidelines. A guide for writers [59]	2009	Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) / International	CARI 2009a	nein
CARI guidelines. Model CARI guideline [60]	2009	Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) / International	CARI 2009b	nein
Cancer Care Ontario's program in evidence-based care's (PEBC) [61]	2009	Cancer Care Ontario (CCO) / Kanada	CCO 2009	ja
Handbook on Clinical Practice Guidelines [62]	2007	Canadian Medical Association (CMA) / Kanada	CMA 2007	nein
Guideline production manual [63]	2010	Canadian Thoracic Society (CTS) / Kanada	CTS 2010	nein
Evidence grading system [64]	2003	Institute for Clinical Systems Integration (ICSI) / USA	ICSI 2003	nein
Development and revision process for guidelines, order sets and protocols. Scientific document overview [65]	2007	Institute for Clinical Systems Integration (ICSI) / USA	ICSI 2007	nein
How NASPGHAN develops clinical practice guidelines [66]	2005	North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGHAN) / International	NASPGHAN 2005	nein
NASPGHAN policy on clinical practice guidelines and related statements [67]	2008	North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGHAN) / International	NASPGHAN 2008	nein ^a
Guidance for clinical practice guideline development, adaptation and endorsement [68]	2008	National and Gulf Centre for Evidence Based Medicine (NGCEBM) / International	NGCEBM 2008	nein
How to use the evidence: assessment and application of scientific. Handbook series on preparing clinical practice guidelines [69]	2000	National Health and Medical Research Council (NHMRC) / Australien	NHMRC 2000	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Eingeschlossene Leitlinienmanuale (Fortsetzung)

Titel des Leitlinienmanuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Außereuropäische Leitlinienmanuale				
How to compare the costs and benefits: evaluation of economic evidence. Handbook series on preparing clinical practice guidelines [70]	2001	National Health and Medical Research Council (NHMRC) / Australien	NHMRC 2001	ja
Using socioeconomic evidence in clinical practice guidelines (Toolkit 6) [71]	2002	National Health and Medical Research Council (NHMRC) / Australien	NHMRC 2002	nein
Standards and procedures for externally developed guidelines. Handbook series on preparing clinical practice [72]	2007	National Health and Medical Research Council (NHMRC) / Australien	NHMRC 2007	nein
National Institute of Clinical Studies. NICS guidelines research program [73]	2008	National Health and Medical Research Council (NHMRC) / Australien	NHMRC 2008	nein
Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines [74]	2003	New Zealand Guidelines Group (NZGG) / Neuseeland	NZGG 2003	nein
Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines [75]	2003	Society of Interventional Radiology (SIR) / USA	SIR 2003	nein
Guidelines for WHO guidelines [76]	2003	World Health Organisation (WHO) / International	WHO 2003	nein
Handbook for guideline development [77]	2008	World Health Organisation (WHO) / International	WHO 2008	nein
a: Manual enthält thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3)				

Tabelle 5: Eingeschlossene HTA-Manuale

Titel des HTA-Manuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Deutsche HTA-Manuale				
Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten [78]	2008	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) / Deutschland	DIMDI 2008	nein
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden 3.0 [79]	2008	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Deutschland	IQWiG 2008	ja
Europäische HTA-Manuale				
Prozesshandbuch für Health Technology Assessment [80]	2010	Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG) / Österreich	BIQG 2010a	nein
Methodenhandbuch für Health Technology Assessment (Vorab Version) [81]	2010	BIQG Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen (BIQG) / Österreich	BIQG 2010b	ja
Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [82]	2009	Centre for Reviews and Dissemination (CRD) / Großbritannien	CRD 2009	nein ^a
Health Technology Assessment Handbook [83]	2007	Danish Centre for Health Technology Assessment. National Board of Health (DACEHTA) / Dänemark	DACEHTA 2007	ja
Rapid assessment method for assessing medical and surgical procedures [84]	2007	Haute Autorité de santé (HAS) / Frankreich	HAS 2007a	nein
General method for assessing health technologies [85]	2007	Haute Autorité de santé (HAS) / Frankreich	HAS 2007b	nein
Guidelines for the budget impact analysis of health technologies in Ireland [86]	2010	Health Information and Quality Authority (HIQA) / Irland	HIQA 2010a	nein
Guidelines for the economic evaluation of health technologies in Ireland [87]	2010	Health Information and Quality Authority (HIQA) / Irland	HIQA 2010b	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Eingeschlossene HTA-Manuale (Fortsetzung)

Titel des HTA-Manuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Europäische HTA-Manuale				
Process notes. Search for Evidence and critical appraisal: Health Technology Assessment (HTA) [88]	2007	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) / Belgien	KCE 2007	nein
(Externes) Manual Selbstverständnis und Arbeitsweise [89]	2007	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI) / Österreich	LBI 2007	nein
(Internes) Manual Abläufe und Methoden [90]	2008	Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI) / Österreich	LBI 2008	ja
National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines. Guide to the methods of technology appraisals [91]	2008	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Großbritannien	NICE 2008	ja
National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines. Guide to the single technology appraisal process [92]	2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Großbritannien	NICE 2009a	nein
National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines. Guide to the multiple technology appraisal process [93]	2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Großbritannien	NICE 2009b	nein
Außereuropäische HTA-Manuale				
Australian safety and efficacy register of new interventional procedures - surgical. ASERNIP-S systematic review process [94]	2003	Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S) / Australien	ASERNIP-S 2003	nein ^a
Methodological guidelines for the elaboration of technical-scientific opinion for the Ministry of Health [95]	2007	Brazil Ministry of Health, Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs Department of Science and Technology / Brasilien	MoH-Bra 2007	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Eingeschlossene HTA-Manuale (Fortsetzung)

Titel des HTA-Manuals	Jahr	Herausgeber / Land	Verwendete Abkürzung	Hinweis zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Außereuropäische HTA-Manuale				
Guidelines for Authors of CADTH Health Technology Assessment Reports [96]	2003	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Kanada	CADTH. 2003	nein
Reviewers' Manual 2008 edition [15]	2008	Joanna Briggs Institute (JBI)	JBI 2008	nein ^a
Funding for new medical technologies and procedures: application and assessment guidelines [97]	2005	Medical Services Advisory Committee (MSAC) / Australien	MSAC 2005	nein
Guidelines for the assessment of diagnostic technologies [98]	2007	Medical Services Advisory Committee (MSAC) / Australien	MSAC 2007	nein
Economics Section of the MSAC Guidelines [99]	2008	Medical Services Advisory Committee (MSAC) / Australien	MSAC 2008	nein
Singapore Health Service. Handbook of Health Technology Assessment [100]	nach 2004	Singapore Health Service (SHS) / Singapur	SHS 2004	nein
a: Manual enthält thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise (siehe Abschnitt 4.3)				

5.1.3 Ergebnis der Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen

Für die Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen in Leitliniendatenbanken wurden folgende 21 Krankheiten durch eine Zufallsstichprobe identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.4) und den vorab definierten Kriterien zugeordnet (Tabelle 6).

Die Recherche nach Leitlinien in Leitliniendatenbanken zu den in Tabelle 6 genannten seltenen Erkrankungen wurde zwischen dem 15.12.2010 und dem 21.12.2010 durchgeführt. In den Leitliniendatenbanken des G-I-N, der AWMF und des NGC erfolgte eine Freitextsuche nach potenziell relevanten Leitlinien. Die jeweiligen Suchbegriffe sind in Anhang A gelistet.

Zu den in der Tabelle fett gedruckten Erkrankungen wurden durch die Recherche Leitlinien identifiziert. Die jeweilige Anzahl der identifizierten Leitlinien ist in Klammern angegeben.

Tabelle 6: Ausgewählte Erkrankungen und Rechercheergebnis der Leitlinienrecherche

Erkrankungsgruppen nach Art der Erkrankung	Prävalenz		
	≥ 10 / 100.000	< 10 / 100.000 bis ≥ 2 / 100.000	< 2 / 100.000
Genetische Erkrankungen	X-chromosomale Ichthyose	Primäre Zilien-Dyskinesie	Hereditäre Thrombophilie aufgrund kongenitalen Proteins C-Mangel
Entwicklungsdefekte während der Embryogenese Teratologische Erkrankungen	Morbus Hirschsprung	Morbus Rendu-Osler-Weber (n = 1)	CDG-Syndrom (n = 1)
Seltene Tumore (auch hämatologisch oder lymphoid)	Haarzelleukämie	Anaplastisches großzelliges Lymphom (n = 2)	Juvenile myelomonozytische Leukämie
Systemische und rheumatologische Erkrankungen Immunologische Erkrankungen / Autoimmunerkrankungen	Marfan-Syndrome (n = 1)	Pemphigus vulgaris	Chronische autoimmune Hepatitis (n = 2)
Infektionskrankheiten	Cryptosporidiosis	Bakterielles Toxic-Shock-Syndrom	Botulismus
Endokrine Krankheiten Metabolische Krankheiten	Fragiles X-Syndrome (n = 2)	Akatalasämie	Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
sonstige	Atopische Keratokonjunktivitis (n = 1)	Akute interstitielle Pneumonie	Erworbene Hämophilie (n = 1)

Insgesamt wurden nach Screening der Titel und Abstracts 11 Leitlinien als potenziell relevant erachtet. Nach dem Volltextscreening wurden diese 11 Leitlinien in den Rapid Report eingeschlossen. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Sortierung erfolgte nach Prävalenz und Art der Erkrankung.

Die ergänzende Recherche nach Leitlinien in der Datenbank des Orphanet wurde zwischen dem 15.12.2010 und dem 16.12.2010 durchgeführt. Es wurden 32 Leitlinien identifiziert. Zwei der Leitlinien waren bereits über die Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen identifiziert worden (Dubletten). Von 2 weiteren Manualen waren durch die Recherche nach Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen bzw. im Orphanet selbst aktuellere Versionen gefunden worden, sodass nur die aktuelleren Versionen in den Rapid Report eingeschlossen wurden. Es wurden daher 28 Leitlinien in den Rapid Report eingeschlossen, die durch die ergänzende Recherche in der Datenbank des Orphanet identifiziert wurden. Diese sind in Tabelle 8 dargestellt.

Insgesamt wurden in den Rapid Report somit 39 Leitlinien eingeschlossen.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Recherche nach Leitlinien.

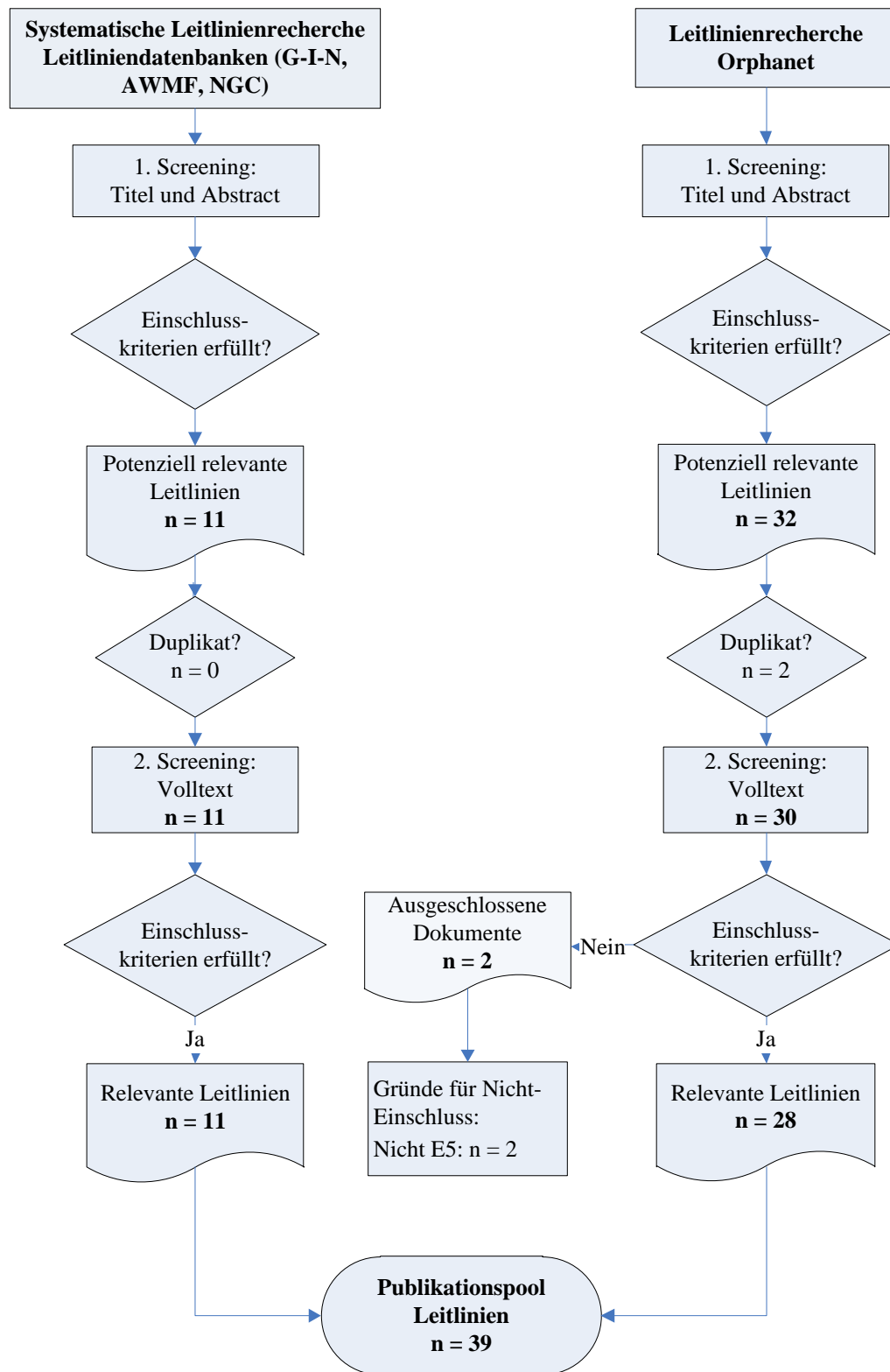


Abbildung 2: Recherche und Screening Leitlinien

Tabelle 7: Eingeschlossene Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen

Titel der Leitlinie	Jahr	Herausgeber	Verwendete Abkürzung	Spezifische Methoden zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Prävalenz ≥ 10 / 100 000				
Marfan-Syndrom				
Syndromes de Marfan et apparentés [101]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Marfan 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Fragiles X-Syndrom				
Molekulargenetische Diagnostik: Fragiles-X und Fragiles-X assoziiertes Tremor / Ataxie Syndrom [102]	2009	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	GfH 2009	nein
Fragile X testing in obstetrics and gynaecology in Canada [103]	2008	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)	SOGC 2008	nein
Atopische Keratokonjunktivitis				
Care of the patient with conjunctivitis [104]	2002	American Optometric Association (AOA)	AOA 2002	nein
Prävalenz < 10 / 100 000 bis ≥ 2 / 100 000				
Morbus Rendu-Osler-Weber / hämorrhagische hereditäre Teleangiektasie				
Maladie de Rendu-Osler [105]	2009	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS HHT 2009	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Anaplastisches großzelliges Lymphom				
Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte [106]	2009	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS ALC 2009	nein
Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma [107]	2005	National Health and Medical Research Council (NHMRC)	NHMRC 2005	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Eingeschlossene Leitlinien zu ausgewählten seltenen Erkrankungen (Fortsetzung)

Titel der Leitlinie	Jahr	Herausgeber	Verwendete Abkürzung	Spezifische Methoden zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Prävalenz < 2 / 100 000				
CDG-Syndrom/ kongenitales Kohlenhydrat-defizientes Glykoprotein-Syndrom				
Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neurodegenerative oder neurometabolische Krankheit [108]	2007	Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	GNP 2007	nein
Chronische Autoimmunhepatitis				
Autoimmunhepatitis (AIH) [109]		Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)	GPGE 2007	nein
Diagnosis and management of autoimmune hepatitis [110]	2010	Association for the Study of Liver Diseases (ASLD)	ASLD 2010	nein
Erworbene Hämophilie / Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper – Vermehrung von Anti-VIIIa				
Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves [111] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare ▪ Liste des actes et prestations sur Hémophilie et affections constitutionnelles de l'hémostase graves 	2010	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Hem 2010	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]

Tabelle 8: Ergänzend aus Orphanet eingeschlossene Leitlinien

Titel der Leitlinie	Jahr	Herausgeber	Verwendete Abkürzung	Spezifische Methoden zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Mucoviscidose [112]	2006	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS CF 2006	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Hypertension artérielle pulmonaire [113]	2007	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Hypertension 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Maladie de Gaucher [114]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Gaucher 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Mucopolysaccharidose de Type I [115]	2007	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS MPS I 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Sclérose latérale amyotrophique [116]	2007	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS SLA 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Vascularités nécrosantes systémiques [117]	2007	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS VNS 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Xeroderma Pigmentosum [118]	2007	Haute Autorité de Santé (HAS)	HAS XP 2007	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Cardiopathies congénitales complexes. Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire [119]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS CCC 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Cardiopathies congénitales complexes. Transposition simple des gros vaisseaux [120]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS TGV 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Maladie de Wilson [121]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Wilson 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Sclérodermie systémique [122]	2008	Haute Autorité de Santé (HAS)	HAS ScS 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergänzend aus Orphanet eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

Titel der Leitlinie	Jahr	Herausgeber	Verwendete Abkürzung	Spezifische Methoden zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen
Syndrome de Cushing [123]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS Cushing 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Syndrome de Turner [124]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS ST 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Syndrome néphrotique idiopathique [125]	2008	Haute Autorité de Santé (HAS)	HAS NI 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires [126]	2008	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS TM 2008	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Anémies hémolytiques auto-immunes [127]	2009	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS AHAI 2009	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Aplasies Medullaires [128]	2009	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS AM 2009	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited [129]	2009	Morava et al.	Morava 2009	nein
Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations [130]	2009	Dequeker et al.	Dequeker 2009	nein
Management of Angelman Syndrome [131]	2009	Angelman Syndrome Guideline Development Group	Angelman 2009	nein
Management of Williams Syndrome [132]	2009	Williams Syndrome Guideline Development Group	WILLIAMS 2009	nein
Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte [133]	2009	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS PTI 2009	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Vascular Disorders of the Liver [134]	2009	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)	AASLD 2009	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ergänzend aus Orphanet eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis	2010	European Respiratory Society (ERS)	ERS LAM 2010	nein
Lupus érythémateux systémique [135]	2010	Haute Autorité de santé (HAS)	HAS LE 2010	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]
Management of Kabuki Syndrome [136]	2010	Kabuki Syndrome Guideline Development Group	KABUKI 2010	nein
Management of Noonan Syndrome [137]	2010	Noonan Syndrome Guideline Development Groop	NOONAN 2010	nein
Phénylcétonurie [138]	2010	Haute Autorité de Santé (HAS)	HAS PKU 2010	Verweis auf das Leitlinienmanual HAS 2006b [31]

5.2 Resultierender Publikationspool

Insgesamt wurden 125 Dokumente in den vorliegenden Rapid Report eingeschlossen. Dabei handelt es sich um 62 Leitlinienmanuale, 24 HTA-Manuale und 39 Leitlinien.

Leitlinienmanuale

Von den identifizierten 62 Leitlinienmanualen wurden 10 von deutschen Organisationen publiziert, 15 von europäischen Organisationen sowie die verbleibenden 37 von außereuropäischen Organisationen. Die außereuropäischen Leitlinienmanuale wurden insbesondere von Organisationen aus Nordamerika oder Australien erstellt. Leitlinienmanuale stehen vor allem von den fachübergreifenden Leitlinienentwicklern sowie von großen Fachgesellschaften zur Verfügung, während die meisten fachspezifischen Leitlinienanbieter keine eigenen Manuale publizieren. Einige Organisationen haben mehrere Manuale publiziert. Dabei handelt es sich meist um Dokumente, die spezifische methodische oder organisatorische Aspekte der Leitlinienerstellung in einzelnen Texten darstellen und nicht zu einem Gesamtdokument zusammenfassen. Ein Manual der HAS wurde im Rahmen des nationalen französischen Programms zu seltenen Erkrankungen speziell für die Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten entwickelt (HAS 2006b) [31].

Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen konnten in 7 Leitlinienmanualen identifiziert werden. Es handelt sich um die Manuale GÖG / BIQG 2010 [28], HAS 2000 [29], HAS 2006b [31], AACE 2010[42], ACCF / AHA 2010 [50], CCO 2009 [61] und NHMRC 2001 [70]. Darüber hinaus konnten in 9 Leitlinienmanualen thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Manuale AKdÄ 2009 [16], Hessen 2006 [23], Hessen 2009 [24], NVL 2010 [25], CoCan 2009 [34], NICE 2009 [35], ACP 2010 [55] ASCO 2008 [58] und NASPGHAN 2008 [67]. Eine Übersicht ist in Tabelle 4 dargestellt.

HTA-Manuale

Von den identifizierten 24 HTA-Manualen wurden 2 von deutschen Organisationen publiziert, 14 von europäischen Organisationen sowie die verbleibenden 8 von außereuropäischen Organisationen. Diese außereuropäischen Organisationen stammen überwiegend aus Australien. Einige Organisationen haben mehrere Manuale publiziert. Dabei handelt es sich meist um Dokumente, die spezifische methodische oder organisatorische Aspekte der HTA-Erstellung in einzelnen Texten darstellen und nicht zu einem Gesamtdokument zusammenfassen.

Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen konnten in 5 HTA-Manualen identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Manuale IQWiG 2008 [79], BIQG 2010b [81], DACEHTA 2007 [83], LBI 2008 [90] und NICE 2008 [91] Darüber hinaus konnten in 3 HTA-Manualen thematisch naheliegende oder indirekte Methoden-

hinweise identifiziert werden. Dies war in folgenden Manualen ASERNIP-S [94], CRD 2009 [82] und JBI 2008 [15] der Fall. Eine Übersicht ist in Tabelle 5 dargestellt.

Leitlinien

Von den identifizierten 39 Leitlinien wurden 24 von der Haute Autorité de santé (HAS) herausgegeben. Fast alle Leitlinien, die von der HAS herausgegeben wurden, sind im Rahmen des nationalen französischen Programms zu seltenen Erkrankungen erstellt worden, sodass diese auf das entsprechende Methodenpapier zur Leitlinienerstellung Bezug nehmen (HAS 2006b) [31].

Darüber hinaus konnten in keiner Leitlinie Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen identifiziert werden. Ebenso wenig konnten thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise identifiziert werden (Tabelle 7 und Tabelle 8). Daher sind in der nachfolgenden Informationssynthese ausschließlich Informationen aus den Leitlinien- und HTA-Manualen enthalten.

5.3 Informationssynthese

In der folgenden Synthese werden die aus den Leitlinien- und HTA-Manualen extrahierten Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen sowie thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise zusammenfassend dargestellt.

Die der nachfolgenden Analyse zugrunde liegenden Extraktionstabellen (Tabelle 9 bis Tabelle 14) befinden sich in Kapitel 8 dieses Rapid Reports. Sie enthalten ausschließlich Originaltexte in der Originalsprache (Deutsch, Englisch oder Französisch), um subjektive Interpretationen bei der Übersetzung zu vermeiden. Für die Fragestellung nicht relevante Passagen wurden aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Rapid Reports gekürzt. Diese Kürzungen sind durch „[...]“ gekennzeichnet. Besonders relevante Textpassagen sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Die Darstellung erfolgt, entsprechend den festgelegten Analysebereichen, unterteilt in die folgenden Themengebiete:

- Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen (siehe Abschnitt 5.3.1 und Tabelle 9)
- Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche (siehe Abschnitt 5.3.2 und Tabelle 10)
- Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen (siehe Abschnitt 5.3.3 und Tabelle 11)
- Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (siehe Abschnitt 5.3.4 und Tabelle 12)

- Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese (siehe Abschnitt 5.3.5 und Tabelle 13)
- Informationen zur Formulierung von Empfehlungen (siehe Abschnitt 5.3.6 und Tabelle 14)

5.3.1 Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

In 11 Manualen wurden Informationen zur Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen identifiziert (AKdÄ 2009, Hessen 2006, Hessen 2009, NVL 2010, GÖG / BIQG 2010, CoCan 2009, NICE 2009, ACP 2010, ASCO 2008, NASPGHAN 2005, HAS 2006b). Meist handelt es sich um indirekte Hinweise, nur ein Manual thematisiert explizit seltene Erkrankungen (GÖG / BIQG 2010).

In den meisten dieser Manuale dient die Prävalenz als Kriterium für die Themenfindung und / oder Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen, meistens im Sinne einer bevorzugten Berücksichtigung von Erkrankungen mit höherer Prävalenz. Lediglich GÖG / BIQG 2010 und NICE 2009 thematisieren die Gefahr einer Benachteiligung von Gruppen aufgrund ihrer Seltenheit bzw. Prävalenz. Das Manual des GÖG / BIQG 2010 erwähnt hierbei explizit seltene Erkrankungen. Es wird jedoch kein konkretes Vorgehen zur Berücksichtigung dieses Aspektes im Prozess der Themenfindung und Priorisierung vorgeschlagen.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 9.

5.3.2 Informationen zu den Methoden der Literaturrecherche

In 2 Manualen wurden Informationen zur Literaturrecherche identifiziert (LBI 2008, HAS 2006b).

Im Manual des Ludwig Boltzmann Institutes (LBI 2008) wird auf die Möglichkeit einer Handsuche hingewiesen, um kleinere Studien zu identifizieren. Es handelt sich um einen allgemeinen Hinweis, nicht um einen expliziten Hinweis zur Identifikation von Studien zu seltenen Erkrankungen. Im Manual HAS 2006b wird neben formalen Aspekten wie Recherchezeiträumen beschrieben, dass insbesondere auch nach Therapieempfehlungen aus anderen Ländern recherchiert werden sollte. Weiterhin wird die Möglichkeit einer Recherche in grauer Literatur, beispielsweise zur Identifizierung von unveröffentlichten Studien, angesprochen. Auch in diesem Manual wird keine konkrete spezifische Recherchestrategie für seltene Erkrankungen beschrieben.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 10.

5.3.3 Informationen über die Festlegung der relevanten Studientypen

In 5 Manualen wurden Informationen zur Festlegung der relevanten Studientypen bei seltenen Erkrankungen identifiziert (HAS 2000, IQWiG 2008, BIQG 2010b, DACEHTA 2007, LBI 2008). Alle Manuale beziehen sich hierbei explizit auf seltene Erkrankungen, jedoch sind nur

im Manual des IQWiG etwas ausführlichere Informationen zu finden. Für die Identifizierung von Informationen zu seltenen Erkrankungen werden in den Manualen insbesondere für ätiologische Fragestellungen vor allem Fall-Kontroll-Studien beschrieben. Im Methodenpapier des IQWiG wird darüber hinaus betont, dass eine kleine betroffene Population, wie es bei seltenen Erkrankungen der Fall ist, nicht grundsätzlich ein Argument sei, von der Evidenzhierarchie abzuweichen. Weiterhin wird betont, dass auch Patienten mit extrem seltenen Erkrankungen einen Anspruch auf eine möglichst sichere Information über Behandlungsoptionen haben. Nichtsdestotrotz wird darauf hingewiesen, dass es im Falle extrem seltener Krankheiten unangemessen sein kann, parallel vergleichende Studien zu fordern. Es wird aber auf die Möglichkeit einer adäquaten Dokumentation des Erkrankungs- und Behandlungsverlaufs hingewiesen. Für die Beschreibung neuer oder seltener Erkrankungen werden in 2 Manualen (LBI 2008, BIQG 2010b) auch Fallberichte bzw. Fallserien als Informationsquelle genannt.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 11.

5.3.4 Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung

In 8 Manualen wurden Informationen zu Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung identifiziert (AACE 2010, ACP 2010, HAS 2006b, IQWiG 2008, CRD 2009, LBI 2008, NICE 2008, ASERNIP-S 2003), in einem Manual (AACE 2010) allerdings nur im Glossar zur Erläuterung von „Bayesian statistics“. Explizit thematisiert werden seltene Erkrankungen in 4 Manualen (HAS 2006b, IQWiG 2008, CRD 2009, NICE 2008). In dem Manual der HAS für die Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Erkrankungen (HAS 2006b) werden keine spezifischen Methoden und Kriterien für die Evidenzbewertung bei seltenen Erkrankungen genannt. So entspricht die dargestellte Tabelle zum Grading der Evidenz den üblichen Evidenzgraduierungstabellen. In Bezug auf das methodische Vorgehen bei der Evidenzbewertung wird auf ein allgemeines Methodenpapier für die Erstellung von Leitlinien verwiesen. In 6 Manualen wird die verminderte Aussagekraft der Evidenz von Studien mit kleinen Populationen angesprochen (ACP 2010, IQWiG 2008, CRD 2009, LBI 2008, NICE 2009, ASERNIP-S 2003). Es werden insbesondere die geringere Präzision einer Effektschätzung, die verminderte statistische Power, die Schwierigkeit, unerwünschte Ereignisse zu erfassen, sowie Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulation angesprochen. Weiterhin wird in den IQWiG-Methoden ausgeführt, dass für non-RCT in der Regel (aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung) größere Patientenzahlen benötigt werden als für RCT. Darüber hinaus werden im IQWiG-Methodenpapier die Betrachtung (validier) Surrogatendpunkte sowie das Akzeptieren größerer p-Werte als 5 % für den Nachweis der statistischen Signifikanz als möglicherweise sinnvoll für Studien in kleinen Populationen beschrieben, auch wenn hierdurch die Unsicherheit grundsätzlich erhöht wird.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 12.

5.3.5 Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese

In 3 Manualen sind Informationen zu Methoden der Evidenzsynthese enthalten (ADA 2010, CRD 2009, IQWiG 2008). Nur das IQWiG-Methodenpapier enthält spezifische Angaben zu seltenen Erkrankungen. Im IQWiG-Methodenpapier sowie in CRD 2009 wird die metaanalytische Zusammenfassung kleinerer Studien empfohlen. Darüber hinaus wurde im Manual ADA 2010 die stärkere Gewichtung von größeren und qualitativ hochwertigen Studien im Vergleich zu kleineren und in Bezug auf ihre Aussagekraft schwächeren Studien beschrieben, ohne dass dies konkret auf seltene Krankheiten bezogen wurde.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 13.

5.3.6 Informationen zur Formulierung von Empfehlungen

In 7 Manualen wurden Informationen zur Formulierung von Empfehlungen für seltene Erkrankungen bzw. für kleine Populationen identifiziert (ACCF / AHA 2010, CADTH 2003, CCO 2009, HAS 2006b, JBI 2008, NICE 2008, NHMRC 2001), 4 davon geben spezifische Informationen zu seltenen Erkrankungen (ACCF / AHA 2010, CCO 2009, HAS 2006b, NHMRC 2001). Kein Manual macht konkrete detaillierte Vorgaben zur Formulierung von Empfehlungen bei seltenen Krankheiten, es werden lediglich einzelne Aspekte dieses Prozesses angesprochen. Im Manual CADTH 2003 werden ethische Faktoren genannt, die bei der Formulierung von Empfehlungen allgemein berücksichtigt werden sollen. Diese sind nicht speziell für Patienten mit seltenen Erkrankungen formuliert, könnten aber für diese Patienten relevant sein (z. B. Zugang zur Versorgung, Abwägung zwischen großem Nutzen für eine kleine Population und kleinem Nutzen für eine große Population, alternativlose Interventionen). Das NHMRC-Manual bezieht sich auf die Evaluation von ökonomischen Fragestellungen. Hierbei werden die Seltenheit einer Erkrankung sowie fehlende medizinische Alternativen als Aspekte genannt, die bei einer Kosten-Nutzen-Abwägung berücksichtigt werden sollten. Zwei Manuale gehen auf die Bedeutung des Konsensusprozesses bei schwacher Evidenz aus klinischen Studien ein (CCO 2009 und HAS 2006b). So sollte bei seltenen Erkrankungen ein formaler Konsensusprozess sorgfältig umgesetzt werden. Empfehlungen zu seltenen Erkrankungen können bei Limitationen der Evidenz primär von Konsensus bzw. Expertenmeinung abgeleitet werden (CCO 2009). Im Manual NICE 2008 wird das explizite Darlegen der Limitationen von Studien bzw. der Schwäche der Evidenzbasis aufgrund kleiner Fallzahlen empfohlen. Im HAS-Manual 2006b wird eine Evidenzklassifizierungstabelle angegeben. Diese entspricht den üblichen Evidenztabellen.

Das Manual ACCF / AHA 2010 beschäftigt sich in einem Abschnitt mit der Konsistenz der Empfehlungen innerhalb der Leitlinie, insbesondere bei neu hinzukommenden Empfehlungen im Rahmen einer Aktualisierung. Hierbei wird für neue Empfehlungen zu einer seltenen Erkrankung bzw. zu einem Orphan-Medikament festgelegt, dass diese ausnahmsweise von einer anderen bestehenden Empfehlung abweichen dürfen.

Die extrahierten Informationen finden sich in Tabelle 14.

5.3.7 Weiterführende Darstellungen

Ursprünglich war geplant – sofern möglich – darzustellen, ob einheitliche Vorgehensweisen bei der Aufbereitung von Evidenz zu seltenen Erkrankungen identifiziert werden können, inwieweit diese vom Vorgehen zur Erstellung von Leitlinien oder HTA zu anderen Krankheiten abweichen, ob regional unterschiedliche Herangehensweisen existieren und inwieweit die Prävalenz einer seltenen Erkrankung oder unterschiedliche Versorgungsbereiche jeweils andere Anforderungen an die Evidenz und deren Aufbereitung stellen.

Aufgrund fehlender Informationen in den identifizierten Manualen und Leitlinien konnte eine differenzierte Beantwortung dieser Fragen nicht erfolgen.

5.4 Zusammenfassung

Durch eine systematische Recherche wurden 62 Leitlinienmanuale, 24 HTA-Manuale sowie 39 Leitlinien zu seltenen Erkrankungen identifiziert. Die Dokumente wurden mit dem Ziel analysiert, Informationen zum Umgang mit der Evidenz für Leitlinien zu seltenen Krankheiten zu identifizieren. Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob an Leitlinien für seltene Erkrankungen andere Anforderungen an die Evidenzbasis gestellt werden als an andere Leitlinien.

Aus den Leitlinien- und HTA-Manualen waren nur sehr wenige Informationen zu der dem Rapid Report zugrunde liegenden Fragestellung zu entnehmen. Insbesondere explizite Informationen zu seltenen Krankheiten wurden nur vereinzelt gefunden. Explizite Hinweise oder Anleitungen zum Umgang mit Evidenz bei seltenen Erkrankungen konnten in 7 Leitlinienmanualen und 5 HTA-Manualen identifiziert werden. Darüber hinaus konnten in 9 Leitlinienmanualen und 3 HTA-Manualen thematisch naheliegende oder indirekte Methodenhinweise identifiziert werden, z. B. Informationen zur Berücksichtigung der Prävalenz oder allgemein zum Umgang mit kleinen Populationen.

Aus den Leitlinien ließen sich für die vorliegende Fragestellung keine Informationen entnehmen. Nur wenige Leitlinien machten überhaupt Angaben zur Methodik. Dies waren die Leitlinien des HAS, die auf ein allgemeines Methodenpapier des nationalen französischen Programms für seltene Erkrankungen verwiesen (HAS 2006b) [31].

Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

In 11 Manualen konnten zu diesem Kriterium Informationen zur Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- bzw. HTA-Themen identifiziert werden. In den meisten Manualen war die Prävalenz ein Kriterium für die Themenfindung und / oder Priorisierung von Themen für die Erstellung von Leitlinien oder HTA, meistens im Sinne einer bevorzugten Berücksichtigung von Erkrankungen mit höherer Prävalenz. In 2 Manualen wurde die Gefahr der Benachteiligung von Gruppen aufgrund der Prävalenz oder der Seltenheit einer Erkrankung thematisiert, ohne jedoch ein konkretes Vorgehen vorzuschlagen.

Methoden der Literaturrecherche

Zwei Manuale enthielten Informationen zur Literaturrecherche. Diese bezogen sich auf die Möglichkeit der Handsuche zur Identifikation kleiner Studien sowie den Einbezug grauer Literatur zur Identifikation unpublizierter Studien. Spezifische Recherchestrategien für die Suche nach Evidenz oder Informationen zu seltenen Erkrankungen wurden nicht beschrieben.

Festlegung der relevanten Studientypen

Fünf Manuale machten Angaben zur Festlegung relevanter Studientypen bei seltenen Erkrankungen. Fall-Kontroll-Studien wurden als sinnvoller Studientyp insbesondere für ätiologische Fragestellungen für seltene Erkrankungen bzw. für kleine Populationen beschrieben, weiterhin wurden auch Fallberichte bzw. Fallserien genannt. Im Methodenpapier

des IQWiG wurde darüber hinaus jedoch betont, dass eine kleine betroffene Population, wie es bei seltenen Erkrankungen der Fall ist, nicht grundsätzlich ein Argument sei, von der Evidenzhierarchie abzuweichen, und dass auch Patienten mit extrem seltenen Krankheiten einen Anspruch auf sichere Informationen zu Behandlungsoptionen haben. Für den Fall, dass parallel vergleichende Studien nicht möglich sind, besteht die Möglichkeit einer adäquaten Dokumentation des Erkrankungs- und Behandlungsverlaufs.

Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung

In 8 Manualen konnten Informationen zur Qualität von Studien mit kleinen Fallzahlen oder Hinweise zum Studiendesign und zur Auswertung identifiziert werden. So wurde die verminderte Aussagekraft der Evidenz von Studien mit kleinen Populationen angesprochen, unter anderem aufgrund der geringeren Präzision einer Effektschätzung, der verminderten statistischen Power, der Schwierigkeit, unerwünschte Ereignisse zu erfassen, sowie der Unterschiede in den Charakteristika der Studienpopulation trotz Randomisierung. Als zusätzliche Problematik wurde angesprochen, dass für non-RCT in der Regel (aufgrund der Notwendigkeit einer Adjustierung) größere Patientenzahlen benötigt werden als für RCT. Darüber hinaus wurden in einem Manual die Betrachtung (validier) Surrogatendpunkte sowie das Akzeptieren größerer p-Werte als 5 % für den Nachweis der statistischen Relevanz als möglicherweise sinnvoll beschrieben.

Methoden der Evidenzsynthese

Zu diesem Analysekriterium konnten nur wenig Informationen identifiziert werden, die sich speziell auf seltene Erkrankungen oder kleine Populationen beziehen. Generell wurde in 2 Manualen die metaanalytische Zusammenfassung kleinerer Studien empfohlen. Darüber hinaus wurde im Manual ADA 2010 die stärkere Gewichtung von größeren und qualitativ hochwertigen Studien im Vergleich zu kleineren und in Bezug auf ihre Aussagekraft schwächeren Studien beschrieben, ohne dass dies konkret auf seltene Krankheiten bezogen wurde.

Formulierung von Empfehlungen

Sieben Manuale machten Angaben zur Formulierung von Empfehlungen für seltene Erkrankungen oder kleine Populationen. Kein Manual machte jedoch konkrete detaillierte Vorgaben. Insbesondere wurden keine Unterschiede zur Formulierung von Empfehlungen zu häufigen Krankheiten dargelegt. Ein Manual nannte Aspekte, die bei Kosten-Nutzen-Abwägungen berücksichtigt werden sollen. Weiterhin wurde in 2 Manualen die Bedeutung des Konsensusprozesses bei Schwächen der Evidenz aus klinischen Studien hervorgehoben. Im NICE-Manual wurde darauf hingewiesen, dass die mögliche Schwäche der Evidenzbasis explizit dargelegt werden soll.

Seltene Erkrankungen wurden in Leitlinien- und HTA-Manualen kaum thematisiert. Insbesondere enthielten die Dokumente keine strukturierten und ausführlichen Anleitungen zum Umgang mit Evidenz für seltene Krankheiten im Rahmen der Leitlinienerstellung. Auch

die analysierte Leitlinienstichprobe zu seltenen Krankheiten enthielt keine detaillierten methodischen Hintergrundinformationen zu dieser Thematik. Aufgrund der unzureichenden Informationsgrundlage konnten weiterführende methodische Fragen nicht beantwortet werden.

6 Diskussion

Die Bedeutung seltener Erkrankungen wird in den letzten Jahren in Europa zunehmend wahrgenommen und schlägt sich z. B. in den Prioritäten der Gesundheits- und Forschungsprogramme der EU nieder [8], wie auch in nationalen Programmen zu seltenen Erkrankungen, insbesondere in Frankreich [31].

In Deutschland stellt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2003 Fördermittel speziell für Forschungsprojekte zu seltenen Erkrankungen zur Verfügung, seit 2007 besteht ein entsprechender Förderschwerpunkt. Die im Jahr 2009 veröffentlichte, vom BMG beauftragte Studie zu „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen“ von Eidt et al. [4] hatte das Ziel, die Versorgungssituation dieser Patienten zu analysieren, prioritäre Handlungsfelder abzuleiten und Lösungsszenarien in Abstimmung mit der Entwicklung auf EU-Ebene abzuleiten. Weiterhin sollte eine mögliche Implementierung eines Nationalen Aktionsforums und eines Nationalen Aktionsplans für seltene Erkrankungen in Deutschland analysiert und bewertet werden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Versorgung durch eine verstärkte Koordination, Kooperation und Vernetzung von Forschung, medizinischer Versorgung, Patienten und Angehörigen verbessert werden kann. Die Gründung des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) stellt eine Umsetzung der Ergebnisse dieser Studie dar [139].

Betrachtet man den Bereich der medizinischen Leitlinien, war ein Ergebnis der Studie von Eidt et al., dass die Entwicklung und Einhaltung von Therapieleitlinien bzw. Patientenzugängen ein hohes Potenzial für eine Erhöhung der Behandlungsqualität im Bereich seltener Erkrankungen aufweisen [4].

Ziel des vorliegenden Rapid Reports im Auftrag des BMG war es zu analysieren, welche Informationen zum Umgang mit Evidenz bei der Leitlinienerstellung für seltene Erkrankungen in Manualen zur Leitlinien- und HTA-Erstellung vorhanden sind und falls möglich einen Vergleich zum Umgang mit der Evidenz bei nicht seltenen Erkrankungen durchzuführen.

Insgesamt konnten nur wenige Informationen zu der Fragestellung identifiziert werden. Seltene Erkrankungen werden bisher in der Leitlinienerstellung außerhalb von speziellen Programmen wie z. B. des HAS kaum beachtet. Der Mangel an Informationen sowie die Unwissenheit über das Vorhandensein von Informationsmöglichkeiten für Patienten waren ebenfalls ein Kritikpunkt der Studie von Eidt et al. [4].

Die schwierige und häufig langwierige Diagnosestellung sowie die Tatsache, dass es für viele Erkrankungen nur wenige Spezialisten gibt, bereiten nach wie vor Probleme in der Versorgung der Patienten [4,140]. Obwohl von bestimmten Krankheiten nur wenige bis einzelne Patienten betroffen sind, sind durch die hohe Anzahl der Krankheiten in der Summe viele Patienten betroffen, sodass die Strukturierung und Verbesserung der Versorgung dieser Patienten ein wichtiges Thema darstellt und durchaus Systemrelevanz aufweist.

Leitlinien und Leitlinienprogramme für seltene Erkrankungen können ein wichtiges Mittel sein um Experten zu vernetzen, vorhandenes Wissen zusammenzutragen und zur Verfügung zu stellen, standardisierte Vorgehensweisen festzulegen sowie Forschungsbedarf zu identifizieren. Sowohl Leistungserbringer als auch Patienten und Angehörige können so eine gewisse Sicherheit erlangen, dass die Versorgung dem aktuellen Wissensstand entspricht. Dies ist umso wichtiger, da der einzelne (nicht spezialisierte) Arzt schwierig eigene Erfahrung in Bezug auf Diagnose und Therapie seltener Erkrankungen ausbilden kann, wird er doch in seiner beruflichen Laufbahn nur selten mit diesen Krankheiten konfrontiert. Darüber hinaus ist eine Informationsrecherche für den einzelnen Arzt oft schwierig und mit hohem Aufwand verbunden. Dies ist insbesondere problematisch, da diese Informationen nur selten eingesetzt werden können. Die Entwicklung strukturierter und langfristig angelegter Leitlinienprogramme stellt – trotz aller Schwierigkeiten insbesondere aufgrund fehlender oder schwacher Evidenz – eine wichtige Möglichkeit zur Verbesserung der Wissenszusammensetzung und -verbreitung und somit möglicherweise der Versorgungsqualität für Patienten mit seltenen Erkrankungen dar. Dies gilt insbesondere, wenn sie Materialien in einer patientengerechten Form beinhalten. Dies sollte von den Leitlinienentwicklern in ihrem Themenfindungs- und Priorisierungsprozess berücksichtigt werden und von Politik und Gesellschaft weiter gefordert und unterstützt werden.

Grundsätzlich stellt ein Mangel an klinischen Studien ebenso wenig ein Hindernis für die Entwicklung von Leitlinien dar wie die Seltenheit einer Erkrankung bzw. die geringe Größe einer Population. Hier könnte ein Stufenschema entwickelt werden, das zunächst ein formalisiertes Konsensusverfahren zur Leitlinienerstellung vorsehen könnte. In diesem Verfahren könnten Diagnose- und Therapieschemata zusammengetragen und standardisiert werden. Weiterhin könnte Forschungsbedarf identifiziert und priorisiert werden. Als nächste Stufe könnten hieraus klinische Studien und / oder Register entwickelt werden, um Evidenz zu generieren und so langfristig auch für seltene Erkrankungen Leitlinien zu entwickeln, die auf der bestmöglichen Evidenz beruhen. Ein solches Stufenschema könnte ähnlich den in der Onkologie verbreiteten Vorgehensweisen gesehen werden, in denen die standardisierten Behandlungsprotokolle der Therapieoptimierungsstudien häufig den Versorgungsstandard festlegen, woraus im nächsten Schritt klinische Leitlinien entwickelt werden können. Darüber hinaus könnten diese Leitlinien so konzipiert werden, dass sie einem kontinuierlichen Aktualisierungsprozess unterliegen (z. B. im Sinne einer „living guideline“) und so einen fortlaufenden Erfahrungsaustausch der Experten abbilden. Die stärkere Einbindung von Patienten als Experten für ihre Krankheit könnte für den Bereich der seltenen Erkrankungen von besonderer Bedeutung sein.

Ein Grund für die bisher auffallend schwache Berücksichtigung seltener Krankheiten in Leitlinien ist möglicherweise die häufig geringe oder fehlende Evidenz. Die Problematik der fehlenden oder geringen hochwertigen Evidenz ist jedoch nicht beschränkt auf seltene Krankheiten, sondern trifft häufig auch auf Teilbereiche von häufigen Erkrankungen zu (z. B. diagnostische Fragestellungen). Auch dies spiegelt sich häufig in Leitlinien wider. Auch der aktuelle Trend zu einer als individualisiert bezeichneten Medizin könnte in Zukunft dazu führen, dass Populationen, die von häufigen Erkrankungen betroffen sind, in immer kleinere

Subgruppen geteilt werden. Dies wird mit hoher Wahrscheinlichkeit sowohl für die Planung klinischer Studien als auch für die Formulierung von Leitlinienempfehlungen zu ähnlichen Herausforderungen führen. Methodisch hochwertige Studien zu seltenen Krankheiten durchzuführen ist jedoch dringend notwendig, wenn man den Patienten eine hochwertige Versorgung ermöglichen möchte. In der EU-Verordnung 141/2000 [3] wird im 7. Erwägungsgrund Folgendes explizit formuliert: „Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.“ Dies deutet darauf hin, dass die EU hier keine anderen (geringeren) Ansprüche an den Wirksamkeitsnachweis von Arzneimitteln für die Behandlung von seltenen Erkrankungen stellt.

Viele seltene Krankheiten treten bezogen auf die Gesamteinwohnerzahl in einer Häufigkeit auf, die klinische Studien, auch RCT, durchaus möglich machen. Auch länderübergreifende Studien können eine sinnvolle Lösung sein, um hochwertige Evidenz zu generieren, ebenso wie Kompromisse in der Studienplanung z. B. in Bezug auf Endpunkte oder Signifikanzgrenzen [2] oder die Erfassung in Registern. Es sollte ein Bewusstsein dafür entwickelt werden, dass die Seltenheit einer Erkrankung nicht die Wahl eines geeigneten (randomisierten) Designs beeinträchtigt, sondern allenfalls die Power bzw. Präzision einer entsprechenden Studie [141].

Die Entwicklung länderübergreifender Konzepte auf Basis der bestehenden europäischen Programme zur Verbesserung der Versorgung seltener Erkrankungen bietet die Möglichkeit, sowohl für die Generierung von Evidenz als auch für die Synthese dieser Evidenz z. B. in Form von Leitlinien größere Patienten- und Expertengruppen einzubeziehen. In diesem Zusammenhang stellt sich das Problem, dass die unter dem Begriff „seltene Krankheiten“ zusammengefasste Gruppe von Erkrankungen in sich heterogen ist, z. B. in Bezug auf Prävalenz (50 / 100 000 bis hin zu Einzelfällen) oder auf die Erkrankungsart. Darüber hinaus sind die Begriffe „seltene Krankheiten“ und „sehr seltene Krankheiten“ in verschiedenen Regionen unterschiedlich definiert, was einen Vergleich zusätzlich erschwert. Eine internationale Vereinheitlichung wäre wünschenswert und für klinische Studien wie auch für die Entwicklung von Leitlinien hilfreich.

Für den Rapid Report wurden Manuale von Leitlinien und HTA erstellenden Organisationen sowie Leitlinien zu seltenen Erkrankungen analysiert. Nicht recherchiert wurde nach Informationen, die z. B. auf den Internetseiten der Anbieter zu finden waren. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass hier zusätzliche Informationen zu finden gewesen wären.

Es wurden aufgrund des engen Zeitfensters keine unveröffentlichten internen Dokumente bei den Leitlinienerstellern oder HTA-Agenturen angefragt. Weiterhin wurden nur HTA-Agenturen mit Mitgliedschaft in internationalen Organisationen betrachtet. Im Falle von HTAi wurden nur die Manuale der „non-for-profit“-Mitglieder analysiert. Ob bei der Berücksichtigung weiterer HTA-Agenturen zusätzliche berichtsrelevante Informationen insbesondere zur Leitlinienerstellung hätten identifiziert werden können, ist unklar. Dies erscheint aufgrund der durchgeführten Analyse jedoch als eher unwahrscheinlich.

Die Auswahl der Krankheiten, zu denen Leitlinien recherchiert werden sollten, erfolgte durch eine Zufallsstichprobe. Diese war nach klinischen und epidemiologischen Aspekten gegliedert. Ziel war es nicht, eine präzise repräsentative Stichprobe zu erzielen, sondern lediglich eine willkürliche oder selektive Auswahl an Krankheiten zu vermeiden. Hier wäre auch eine andere Festlegung von Kategorien bzw. andere Auswahlverfahren denkbar gewesen, die z. B. gesundheitssystemrelevante Aspekte stärker berücksichtigt hätten. Aufgrund der Zielstellung des Berichtes sowie der Verfügbarkeit der Daten, insbesondere vor dem Hintergrund des zur Verfügung stehenden Zeitrahmens, erschien das hier durchgeführte Verfahren jedoch sinnvoll.

Durch die Analyse der krankheitsspezifischen Leitlinien, insbesondere der über das Orphanet identifizierten, sind größtenteils Leitlinien des HAS gefunden worden. Diese beziehen sich in ihrem Methodenteil auf ein allgemeines Methodenpapier des Programms zur Entwicklung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten. Möglicherweise ist das der Grund, warum aus den Leitlinien selber keine methodischen Informationen zu entnehmen waren. Grundsätzlich sollte das Ergebnis der Leitlinienrecherche und -analyse nicht verallgemeinert werden, da nur eine Recherche über Leitliniendatenbanken durchgeführt wurde, nicht jedoch bei den einzelnen Leitlinienanbietern selber. Ob eine umfangreichere Recherche oder eine größere Stichprobe zu anderen Ergebnissen geführt hätte, lässt sich nicht sicher sagen. Dies wird jedoch unter Berücksichtigung der gesamten Recherche für diesen Rapid Report als unwahrscheinlich eingestuft.

Bei der Erstellung von Leitlinien zu seltenen Erkrankungen werden zunächst wahrscheinlich Kompromisse notwendig sein, insbesondere was die Evidenzbasis der Empfehlungen angeht, z. B. wenn diese in Ermangelung von methodischen hochwertigen Studien ausschließlich auf Konsensus beruhen. Trotzdem kann dies ein erster Schritt sein, um Wissen zusammenzufassen, Diagnose- und Behandlungskonzepte zu standardisieren sowie weitere klinische Forschung zu initiieren, mit dem Ziel, auch für seltene Krankheiten zuverlässige Informationen zur Verfügung zu stellen. Die im Rahmen solcher Programme gesammelten Erfahrungen können langfristig auch vor dem Hintergrund „individualisierter“ Therapiekonzepte von Nutzen sein.

7 Fazit

Der Umgang mit Evidenz zu seltenen Krankheiten wurde bisher in Manualen zur Leitlinien- oder HTA-Erstellung sowie in den Leitlinien kaum thematisiert. Es finden sich nur wenige isolierte Hinweise zum methodischen Vorgehen. Aus diesen können jedoch keine einheitlichen methodischen Vorgaben zur Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten abgeleitet werden. Es lassen sich aber aus den Dokumenten auch keine Informationen ableiten, die eine grundsätzlich andere Vorgehensweise und Evidenzbasis für die Erstellung von Leitlinien zu seltenen Krankheiten nahelegen.

8 Tabellarische Darstellung der extrahierten Informationen

Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
AkdÄ 2009 (Leitlinienmanual)	–	–	Themenauswahl [...] Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und / oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). [...]	2
Hessen 2006 (Leitlinienmanual)	–	–	Zurzeit werden die Themen der hausärztlichen Leitlinien nach folgenden Kriterien gewählt: [...] 4. Ist das Thema praxisnah und tritt es in der Allgemeinpraxis auch häufig auf? Spezifische Themen, die selten in der Allgemeinarztpraxis vorkommen , sollten entsprechend spezialisierten Fachkreisen überlassen werden.	21f

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
Hessen 2009 (Leitlinienmanual)	–	–	Warum hausärztliche Leitlinien? Es gibt zwar gegenwärtig bereits eine Vielzahl an Leitlinien, dennoch fehlt es vielfach an Handlungsempfehlungen, die sich auf häufige und typische Behandlungsanlässe beim Hausarzt beziehen. Aus diesem Grund wurde [...] die »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« in Zusammenarbeit mit der PMV Forschungsgruppe, Universität zu Köln, gegründet.	6
NVL 2010 (Leitlinienmanual)	–	–	Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin. [...]	3
			Themenauswahl / Priorisierung [...] <p>Prioritär ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Verbesserungspotential durch NVL“. Zu berücksichtigen sind weiterhin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ „Sektorenübergreifender Behandlungsbedarf“; ▪ „Häufigkeit der Erkrankung“ und ▪ „Krankheitslast“. 	6

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
GÖG / BIQG 2010 (Leitlinienmanual)	Priorisierungskriterien zur Beurteilung von organisatorischen Themen [...] Praxisvariation – Unter- / Über- / Fehlversorgung: Ausmaß der bestehenden Defizite, Variabilität, signifikante Unterschiede in der Inanspruchnahme / Durchführung von Leistungen, benachteiligte Gruppen (rare diseases , spezielle Bevölkerungsgruppen), keine Parallelstrukturen	Anhang 3	Priorisierungskriterien zur Beurteilung von organisatorischen Themen [...] Epidemiologie Morbidität: (Inzidenz, Prävalenz), Krankheitslast (Mortalität, funktionelle Beeinträchtigung, Lebensqualität)	Anhang 3
CoCan 2009 (Leitlinienmanual)	–	–	Topic selection with following optional criteria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervention ▪ Diagnostics ▪ Prevalence of a disease ▪ Quality assurance ▪ Cost comparison of different interventions 	9
NICE 2009 (Leitlinienmanual)	–	–	Box 2.3.Factors to consider when identifying key clinical issues and drafting the scope: [...] Potential for avoiding unlawful discrimination and reducing health inequalities: [...] <ul style="list-style-type: none"> ▪ Are there inequalities in prevalence, risk factors, severity or likely benefit that need to be addressed in the scope? 	23

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
ACP 2010 (Leitlinienmanual)	–	–	<p>Selection of Topics [...] In selecting a topic, the Clinical Guidelines Committee considers the following criteria: effect of the condition on morbidity and mortality, prevalence of the condition, whether effective health care is available, areas of uncertainty and evidence that current performance does not meet best practices, cost of the condition, relevance to internal medicine, and the likelihood that evidence is available to develop recommendations.</p>	195
ASCO 2008 (Leitlinienmanual)	–	–	<p>ASCO Call for Evidence-Based Clinical Practice Guideline Topics Is the burden / importance of the condition / health care intervention large enough to warrant guideline / technology assessment development? Please provide some estimate of the burden (e.g. incidence, prevalence, costs)</p>	Appendix 1-A

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Themenfindung und Priorisierung von Leitlinien- oder HTA-Themen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
NASPGHAN 2008 (Leitlinienmanual)	–	–	<p>Development of new guidelines and related official statements. [...]</p> <p>In determining the feasibility and desirability of a new guideline or official statement, conference criteria may include, but not be limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ common disorders for which the standard of care is poorly defined; ▪ common problems with widespread clinical / social consequences; ▪ the availability of new diagnostic and / or new treatment modalities; ▪ controversial, complex, and / or challenging diagnostic, treatment or policy issues. 	1
NHMRC 2001 (Leitlinienmanual)	–	–	<p>Identify and quantify the target population [...]</p> <p>Quantification of a target population requires the following steps:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ define the scope of the guideline; ▪ identify the size of the general population; ▪ estimate the prevalence of the health condition in the population to be covered by the guideline; ▪ identify and quantify demographic features within the target population; and ▪ calculate the number of people covered by the guideline. 	72f

Tabelle 10: Methoden der Literaturrecherche

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
HAS 2006 b (Leitlinienmanual)	<p>La recherche bibliographique a pour objet d'identifier :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ les recommandations et conférences et conférences de consensus déjà existantes sur 10 ans ; ▪ les revues systématiques de la littérature et des méta-analyses sur 5 ans ; ▪ et les articles sur l'analyse de la décision médicale sur 5 ans. <p>Une recherche sera plus particulièrement menée sur les stratégies de prise en charge médicale dans les pays étrangers.</p> <p>L'étape de recherche documentaire est primordiale pour la qualité des propositions de recommandations de prise en charge de la maladie rare. La stratégie de recherche doit être validée avec le chef de projet Has. Le service documentation de la Has apportera son soutien et si nécessaire réalisera la recherche documentaire.</p> <p>La stratégie de recherche documentaire est explicitée et décrite dans l'argumentaire au même titre que ses résultats et les documents retenus. La « littérature grise » c'est à dire littérature non indexée dans les catalogues officiels d'édition (congrès, études non publiées....) est elle aussi décrite.</p>	4	–	–
LBI 2008 (HTA-Manual)	–	–	<p>3.2 Literatursuche [...]</p> <p>Eine manuelle Literatursuche kann zusätzlich kleinere Studien identifizieren. Jene Studien, die bei dieser Methode nicht gefunden werden, sind Arbeiten, die kaum in der Literatur zitiert werden. Es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Studien Resultate und Schlussfolgerungen wesentlich verändern würden.</p>	50

Tabelle 11: Festlegung der relevanten Studientypen

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
HAS 2000 (Leitlinienmanual)	Type de protocole préférentiellement propose pour une question donnée (à titre indicatif): PRONOSTIC Maladie rare: PROTOCOLE Étude cas-témoin	15	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Festlegung der relevanten Studientypen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
IQWiG 2008 (HTA-Manual)	Für den Fall extrem seltener Erkrankungen oder extrem spezifischer Krankheitskonstellationen kann die Forderung nach (parallel) vergleichenden Studien unangemessen sein [383]. Nichtsdestotrotz sind auch hier zumindest adäquate Dokumentationen des Verlaufs solcher Patienten einschließlich der Erwartung an den Verlauf ohne die ggf. zu prüfende Intervention (z. B. anhand historischer Patientenverläufe) möglich und bewertbar.	41f	–	–
	Nutzen in kleinen Populationen Es gibt kein überzeugendes Argument, bei kleinen Populationen (z. B. Patienten mit seltenen Erkrankungen oder Untergruppen häufiger Erkrankungen) grundsätzlich von der Hierarchie der Evidenzgrade abzuweichen. Auch Patienten mit sehr seltenen Erkrankungen haben einen Anspruch auf eine möglichst sichere Information über Behandlungsoptionen.	42f		
	6.2. Qualitätsbewertung von Einzelstudien 6.2.1 Bezug zwischen Studientyp / -art und Fragestellung [...] Weitere grundlegende klassische Studientypen der Epidemiologie sind Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Expositionen und seltenen Erkrankungen und Kohortenstudien zur Erforschung des Effekts von Expositionen im Zeitverlauf. [...] Grundsätzlich sind prospektive Studien retrospektiven Designs vorzuziehen. Allerdings sind zum Beispiel Fall-Kontroll-Studien häufig die einzige praktikable Möglichkeit, Informationen über Zusammenhänge zwischen Expositionen und seltenen Erkrankungen zu gewinnen. [...]	90		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Festlegung der relevanten Studientypen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
BIQG 2010b (HTA-Manual)	Überblick über Vor- und Nachteile verschiedener Studiendesigns Fallbericht / Fallserie: Vorteil: [...] Geeignet für Lehr- und Forschungszwecke bei neuen und / oder seltenen Erkrankungen ; Nebenwirkungen Nachteil: geringe externe Validität, kein Hypothesenbeweis	29	–	–
	Fall-Kontroll-Studien sind besonders aufschlussreich, wenn die untersuchte Krankheit sehr selten ist, oder sich langsam entwickelt. [...]	51		
	Präventionsstudien: Präventionsstudien werden nach dem gleichen Design durchgeführt wie therapeutische Studien. Um Bias und Confounding zu minimieren, gilt der RCT als das beste Studiendesign. Die gemessenen Endpunkte beziehen sich auf die zu vermeidende Erkrankung oder auf Risikofaktoren, die damit in Zusammenhang stehen. Bei Präventionsmaßnahmen für Erkrankungen, die selten auftraten , werden auch kontrollierte Beobachtungsstudien eingesetzt. Die Vor- und Nachteile dieser Studiendesigns entsprechen denen von therapeutischen Studien. [...]	63		

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Festlegung der relevanten Studientypen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
DACETHA 2007 (HTA-Manual)	Preferred study designs for different research questions Causality: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Purpose of study: Determine whether a presumed detrimental effect (e.g. air pollution) increases the risk of development of disease ▪ Preferred study design: A cohort or case-control study depending on whether the disease is common or rare. 	95	–	–
LBI 2008 (HTA-Manual)	Studienglossar: Fallberichte (Case reports) Ein Fallbericht beschreibt den Krankheitsverlauf eines / einer bestimmten Patienten/in (Krankheit auf individueller Ebene). Fallberichte beschreiben häufig neue oder seltene Krankheiten . Fallberichte können auch wichtig für die Darstellung von seltenen Nebenwirkungen von Medikamenten oder anderen Interventionen sein.	25	–	–

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
AACE 2010 (Leitlinienmanual)	Appendix x: Glossary of Terms: Bayesian statistics. Method in which new assumptions about parameters are continually revised on the basis of new sample data and a synthesis of information about previous assumptions (“prior distribution”). “Degrees of belief” or levels of certainty—which are subject to change as more evidence emerges—that a hypothesis is correct are used instead of numerical frequencies, which are used in non-Bayesian statistics. The use of Bayesian statistics is important during evaluation, for example, of the probability that a positive test result is a false positive, which is critically important in determining the utility of a diagnostic test for a rare disease.	282	–	–
ACP 2010 (Leitlinienmanual)	–	–	Moderate-Quality Evidence Evidence is considered moderate quality when it is obtained from RCTs with important limitations—for example, biased assessment of the treatment effect, large loss to follow-up, lack of blinding, unexplained heterogeneity (even if it is generated from rigorous RCTs), indirect evidence originating from similar (but not identical) populations of interest, and RCTs with a very small number of participants or observed events. [...]	197

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
HAS 2006b (Leitlinienmanual)	<p>L'objectif de l'analyse de la littérature est d'évaluer l'évidence scientifique disponible concernant le diagnostic et la prise en charge médicale de la maladie rare concernée.</p> <p>[...]</p> <p>L'analyse de la littérature sera réalisée selon le « Guide méthodologique de l'ANAES : analyse de la littérature et gradation des recommandations [...]</p> <p>Cette analyse vise à établir la qualité de l'information fournie par la littérature sélectionnée. Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthodologie employée, puis le résultat, ce qui permet d'affecter à chaque étude un niveau de preuve scientifique et à chaque recommandation un grade.</p> <p>[Es folgt eine Tabelle zum Grading der Evidenz.]</p>	4f	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
IQWiG 2008 (HTA-Manual)	<p>Nutzen in kleinen Populationen</p> <p>[...] Allerdings kann es aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung manchmal unmöglich sein, so viele Patienten in eine Studie einzuschließen, dass diese eine ausreichende statistische Macht besitzt. Eine meta-analytische Zusammenfassung kleinerer Studien kann in solchen Fällen besonders sinnvoll sein. Im Allgemeinen führen kleinere Stichproben zu einer geringeren Präzision einer Effektschätzung und damit einhergehend zu breiteren Konfidenzintervallen. Aufgrund der Bedeutung des vermuteten Effektes einer Intervention, seiner Größe, der Verfügbarkeit von Alternativen und der Häufigkeit und Schwere potenzieller therapiebedingter Schäden kann es durchaus sinnvoll sein, bei kleinen Stichproben, ähnlich wie für andere problematische Konstellationen empfohlen, größere p-Werte als 5 % (z. B. 10 %) für den Nachweis statistischer Signifikanz zu akzeptieren und somit die quantitative Unsicherheit zu erhöhen. Dies muss aber ex ante geschehen und nachvollziehbar begründet werden. Ebenso kann bei kleineren Stichproben eher die Notwendigkeit bestehen, einen zu selten auftretenden patientenrelevanten Endpunkt durch Surrogate zu ersetzen. Solche Surrogatparameter müssen allerdings auch bei kleinen Stichproben valide sein.</p>	41f	–	–
	<p>[...].</p> <p>Nicht randomisierte Studien benötigen aufgrund der Notwendigkeit der Adjustierung nach Störgrößen größere Patientenzahlen als randomisierte Studien.</p>	41f.	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
CRD 2009 (HTA-Manual)	The quality of the reporting of adverse effects in primary studies Many RCTs are large enough to evaluate the beneficial effects of the intervention, but the majority are not adequately powered to detect statistically significant differences for most adverse effects, except very common ones. This may lead to overinterpreting the absence of adverse effects especially when the sample size is small .	188		
	–	–	2.2.6.1 Assessment of statistical heterogeneity Threshold effect A source of heterogeneity unique to test accuracy studies, which requires careful assessment, arises from the choice of the threshold used to define a positive result. Even when different thresholds are not explicitly defined, variation in interpretation by observers may result in implicit variation in threshold. This can be assessed visually using a ROC space plot and statistically by measuring the correlation between sensitivity and specificity. However, statistical tests may be unreliable where studies in a systematic review have small sample sizes ; threshold effect may be present but undetected by statistical tests. A ROC space plot is a plot of the ‘true positive rate’ (sensitivity) from each study against the ‘false positive rate’ (1 - specificity). If a threshold effect exists then the plot will show a curve (as the threshold decreases the sensitivity will increase and the specificity will decrease). This curve follows the operating characteristics of the test at varying thresholds.	129

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
LBI 2008 (HTA-Manual)	–	–	Kriterien für die Beurteilung von RCT [...] Eine adäquate Randomisierung führt zu Studiengruppen, die sich in allen Aspekten ähnlich sind (bekannte und unbekannte Confounder). Bei kleinen Studien können Zufallsfehler (random errors) allerdings dazu führen, dass sich einzelne Charakteristika zwischen den Studiengruppen auch bei gut durchgeführter Randomisierung unterscheiden. Eine Beurteilung der Charakteristika der Studiengruppen sollte daher in erster Linie die klinische Relevanz von Unterschieden beurteilen und sich nicht auf statistische Resultate verlassen.	33
NICE 2008 (HTA-Manual)	Appraising cost effectiveness [...] When the evidence on key parameters used to estimate cost effectiveness (for example, clinical effectiveness and effect on HRQL) has serious limitations and / or when a variety of assumptions have been necessary in the cost-effectiveness modelling, the additional uncertainty this generates is a key factor in underpinning the judgements of the Committee. The Committee is aware that the evidence base will necessarily be weaker for some technologies, such as technologies used to treat patients with very rare diseases . Taking this into account, the Appraisal Committee is likely to consider more favourably technologies for which evidence on cost effectiveness is underpinned by the best-quality clinical data than those for which supporting evidence is dependent to a large extent on theoretical modelling alone.	57	Indirect and mixed treatment comparisons [...] There may be circumstances in which data from head-to-head RCTs are less than ideal (for example, the sample size may be small or there may be concerns about the external validity). In such cases additional evidence from mixed treatment comparisons can be considered. In these cases, mixed treatment comparisons should be presented separately from the reference-case analysis and a rationale for their inclusion provided. [...]	37

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Methoden und Kriterien der Evidenzbewertung (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
ASERNIP –S 2003 (HTA-Manual)	–	–	<p>Explanation of the ASERNIP-S classification system:</p> <p>Evidence Rating</p> <p>The evidence for ASERNIP-S systematic reviews is classified as Good, Average or Poor, based on the quality and availability of this evidence. [...]</p> <p>Average: [...]</p> <p>An inconclusive systematic review based on small randomised controlled trials that lack the power to detect a difference between interventions and randomised controlled trials of moderate or uncertain quality may attract a rating of average.</p>	6

Tabelle 13: Methoden der Evidenzsynthese

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
IQWiG 2008 (HTA-Manual)	Nutzen in kleinen Populationen [...] Allerdings kann es aufgrund der Seltenheit einer Erkrankung manchmal unmöglich sein, so viele Patienten in eine Studie einzuschließen, dass diese eine ausreichende statistische Macht besitzt. Eine meta-analytische Zusammenfassung kleinerer Studien kann in solchen Fällen besonders sinnvoll sein.	41 f.		
ADA 2010 (Leitlinienmanual)	–	–	In most instances, the studies that have strong research designs, positive quality ratings and / or large numbers of participants will be more important for writing the evidence summary than smaller samples and weaker studies.	52
CRD 2009 (HTA-Manual)			Reasons for meta-analysis [...] Thus, in any group of small trials addressing similar questions, although a few may have demonstrated statistically significant results by chance alone, most are likely to be inconclusive. However, combining the results of studies in a meta-analysis provides increased numbers of participants, reduces random error, narrows confidence intervals, and provides a greater chance of detecting a real effect as statistically significant (i.e. increases statistical power).[...]	54f

Tabelle 14: Formulierung von Empfehlungen

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
ACCF AHA 2010 (Leitlinienmanual)	Writing Recommendations [...] Furthermore, newly crafted recommendations that overlap with and are directly related to existent recommendations and address the exact same disease states, patient populations or treatments should be concordant with the “older” recommendations unless there is a compelling reason not to do so. The only instances where two recommendations are allowed to be discordant is when there is a special consideration such as new evidence, an orphan drug / population or a very specific sub-set of the general patient population. [...]	36	–	–
CADTH 2003 (HTA-Manual)	–	–	Ethical / Equity and Psychosocial Issues Efficiency versus equity [...] Consider other ethical / equity issues. Examples: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Are there concerns about equal access to care for equal need? ▪ For the same resources, is there a large gain for a small number of individuals or a small gain for a large number of individuals? ▪ Does the technology address unmet needs of certain disadvantaged groups, e.g. telehealth for those in remote locations? ▪ Is the technology responsive to those with greatest need for which there is no alternative treatment, i.e. “rule of rescue”? 	24

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Formulierung von Empfehlungen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
CCO 2009 (Leitlinienmanual)	The decision to employ a formal consensus process may occur when: <ul style="list-style-type: none"> There is no evidence or when the evidence is very poor and it is unlikely that good quality studies will be conducted in the future (as in the case of a rare disease such as thymoma). 	5	–	–
	Periodic Review [...] Endorsement: A document is endorsed when no update to the recommendations is considered necessary, and the recommendations are still considered valid and relevant for clinical practice. Endorsement can occur in the following three cases. [...] - Second, the recommendations may be derived primarily from consensus and expert opinion regarding a topic area where limited evidence is expected to be available such as for very rare diseases or conditions .	12f		
HAS 2006b (Leitlinienmanual)	Chaque recommandation proposée pour la prise en charge de la maladie doit être étayée. En pratique, l'argumentaire accompagnant le protocole précise en regard de chaque recommandation l'évidence scientifique disponible ainsi que le document source. Un modèle est proposé en annexe I. Une attention toute particulière est portée aux propositions d'actes et prestations qui ne sont pas actuellement remboursés par l'Assurance maladie. Pour ces prestations extralégales, la recherche d'évidence scientifique ou de consensus est particulièrement détaillée.	5	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Formulierung von Empfehlungen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
JBI 2008 (HTA-Manual)	–	–	<p>Recommendations for research / Implications for research</p> <p>All implications for research must be derived from the results of the review, based on identified gaps, or on areas of weakness in the literature such as small sample sizes or methodological weaknesses. Implications for research should avoid generalised statements calling for further research, but should be linked to specific issues.</p>	28, 36, 38
NICE 2008 (HTA-Manual)	–	–	<p>Requirements for evidence [...]</p> <p>5.1.6 There are always likely to be deficiencies in the evidence base available for health technology assessment. For example, small sample sizes may result in some parameters being estimated with a low degree of precision, or evidence on effectiveness might come from outside the UK healthcare system or relate to subgroups of patients other than those of principal interest to the appraisal. Despite such weaknesses in the evidence base, decisions still have to be made about the use of technologies. Therefore, analyses should use the best evidence available, be explicit about data limitations and any attempts to overcome these, and quantify as fully as possible how the limitations of the data are reflected in the uncertainty in the results of the analysis.</p>	28

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Formulierung von Empfehlungen (Fortsetzung)

Publikation	Spezifischer Hinweis „Evidenz bei seltenen Erkrankungen“	Seite	Sonstige thematisch naheliegende bzw. indirekte Methodenhinweise	Seite
NHMRC 2001 (Leitlinienmanual)	<p>Determining the cost-effectiveness of options: Consider other factors: Health care options might require further consideration if they fall in the range \$70,000–\$100,000 per life-year saved and rank highly for evidence on costs and effects, or if they are in the range \$30,000–\$70,000 per life-year saved and rank highly on one but not the other. Factors that may make a health care option more attractive and move the threshold towards a higher price are:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ quality of life as well as survival is improved; ▪ quality of life or functional status is a major factor; ▪ the condition is severe and preventable; ▪ the condition leads to permanent effects in children and young people; ▪ the disease is rare and there are no other health care options; ▪ quality of life for family members is seriously affected; ▪ the option prevents adverse flow-on effects into other sectors; and ▪ there are equity implications. 	S. 67	–	–

9 Liste der eingeschlossenen Dokumente

Eingeschlossene Leitlinienmanuale:

1. Gemeinsame Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V. bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten [online]. 05.10.2009 [Zugriff: 03.11.2010]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/074-empf.pdf.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Instruction for authors of AACAP Practice Parameters [online]. 10.2008 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/WGQIAuthorInstructionOct08_v2.pdf.
3. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for topic selection/nomination [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_1.0_Topic_selection_nomination.pdf.
4. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for chair and comitee selection [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_2.0_Chair_and_committ ee_selection.pdf.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for understanding the evidence [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_5.0_Understanding_the_evidence.pdf.
6. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Introductory information for work group members participating in guideline development [online]. 05.05.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/IntroPktMembers_05_05_09.pdf.
7. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Introductory information for work group members participating in guideline development as a chair or vice-chair person [online]. 05.2009 [Zugriff: 25.02.2011]. URL: <http://www.aaos.org/research/guidelines/IntroPkChair05.09.pdf>.
8. American Association of Diabetes Educators. AADE position statements [online]. 2009 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/resources/pdf/2009PSGuidelines.pdf>.

9. American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 2010; 153(3): 194-199.
10. American College of Radiology. Practice guidelines and technical standards handbook [online]. 2010 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/DevelopmentHandbook.aspx.
11. American Dietetic Association. Evidence analysis manual: steps in the ADA evidence analysis process. Chicago: ADA; 2010. URL: http://www.adaevidencelibrary.com/files/Docs/201001_ADA%20EA%20Manual.pdf.
12. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines [online]. 06.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1279224109481Methodology_Manual%206.2010.pdf.
13. American Society of Clinical Oncology. Guideline procedures manual: expert panel version 3.0 [online]. 17.12.2008 [Zugriff: 09.12.2010]. URL: [http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20\(derivative%20products\)/Methodology%20Manual%2012.17.08-FINAL.pdf](http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20(derivative%20products)/Methodology%20Manual%2012.17.08-FINAL.pdf).
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie: methodische Empfehlungen; "Leitlinie für Leitlinien" [online]. 20.12.2004 [Zugriff: 03.11.2010]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publicationen/methoden.pdf.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik [online]. [Zugriff: 03.11.2010]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Info/Methodik.pdf>.
16. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, PMV Forschungsgruppe, Leitliniengruppe Hessen. Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Norderstedt: Books on Demand; 2006. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/b_handbuch_aeqz.pdf.
17. Baumann MH, Gutterman DD. American College of Chest Physicians evidence-based guidelines: the next generation; considering resource use and evolution to a single grading system. *Chest* 2006; 129(1): 10-12.

18. Baumann MH, Guttermann DD. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129(1): 174-181.
19. Baumann MH, Zelman Lewis S, Guttermann D. Evidence-based guideline development: a successful and transparent approach addressing conflict of interest, funding, and patient-centered recommendations. *Chest* 2006; 132(3): 1015-1024.
20. British Society of Gastroenterology. Advise on the production of guidelines for the British Society of Gastroenterology [online]. 01.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/general/guideline_advice_10.doc.
21. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Methoden-Report: 4. Auflage; Version 1.0 [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf.
22. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Metaleitlinie: Methode zur Entwicklung und Evaluierung von Bundesqualitätsleitlinien gemäß Gesundheitsqualitätsgesetz [online]. 08.2010 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.goeg.at/media/download/Metaleitlinie_1.0.pdf.
23. Canadian Thoracic Society. CTS guideline production manual [online]. 19.05.2010 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/production_manual.pdf.
24. Cancer Care Ontario. Program in Evidence-Based Care handbook [online]. 2009 [Zugriff: 30.12.2010]. URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=50876>.
25. Caring for Australasians with Renal Impairment. A guide for writers [online]. 08.2009 [Zugriff: 10.12.2010]. URL: http://www.cari.org.au/Docs/A_Guide_%20For_Writers_Revised_August_2009.pdf.
26. Caring for Australasians with Renal Impairment. Model CARI guideline [online]. 09.09.2009 [Zugriff: 10.12.2010]. URL: http://www.cari.org.au/Docs/Model_CARI_Guideline_09_%20Sept_2009.pdf.
27. Davis D, Goldman J, Palda VA. Handbook on clinical practice guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007. URL: <http://www.cma.ca/handbook.pdf>.
28. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Autorenmanual „Levels of Evidence“ [online]. 07.2000 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.degam.de/dokumente/S5_amlevels.doc.

29. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Methodik der Leitlinienentwicklung der DGU [online]. 10.12.2010 [Zugriff: 21.12.2010]. URL: <http://www.dgu-online.de/de/leitlinien/methoden.jsp>.
30. European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines production [online]. 20.10.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf>.
31. Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [online]. 01.2000 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>.
32. Haute Autorité de Santé. Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé [online]. 01.2006 [Zugriff: 10.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/base_methodo_CFE.pdf.
33. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare [online]. 03.2006 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methode-elaboration-liste-maladies-rares.pdf>.
34. Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes [online]. 02.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf.
35. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration des guides médecins et des listes des actes et prestations pour les affections de longue durée [online]. 04.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actualisation_methode_guide_et_liste_avril_2007_.pdf.
36. Hoffmann W, Laurence M, Hasenbein U, Rüter A, Kulig M, Mlika-Cabanne N. CoCanADAPTE manual: processes and toolkit; version 1.0 [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 26.01.2011]. URL: <http://www.cocancpg.eu/v1/retournefichier.php?id=438>.
37. Institute for Clinical Systems Integration. Evidence grading system [online]. 11.2003 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.icsi.org/evidence_grading_system_6/evidence_grading_system_pdf.html.
38. Institute for Clinical Systems Integration. Development and revision process for guidelines, order sets and protocols [online]. 14.06.2007 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.icsi.org/document_development_process/new_document_resource_20619.html.
39. Leitliniengruppe Hessen. Allgemeiner Leitlinienreport: Version 3.00 [online]. 30.01.2009 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf.

40. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach FM, Gandjour A, Helou A et al. Das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001; 95(Suppl 1): 1-84.
41. Matchar DB, Mark DB. Strategies for incorporating resource allocation and economic considerations: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2008; 133(6 Suppl): 132S-140S.
42. Mechanick JI, Camacho PM, Cobin RH, Garber AJ, Garber JR, Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for standardized production of clinical practice guidelines: 2010 update. Endocr Pract 2010; 16(2): 270-283.
43. National and Gulf Centre for Evidence Based Medicine. Guidance for clinical practice guideline development, adaptation and endorsement [online]. 2008 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: <http://eapps.ngha.med.sa/ebm/Clinical-P/cpgdoc/NGCEBHC-Draft-3-CPG-Guidance.pdf>.
44. National Health and Medical Research Council. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Canberra: NHMRC; 2000. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp69.pdf.
45. National Health and Medical Research Council. How to compare the costs and benefits: evaluation of economic evidence. Canberra: NHMRC; 2001. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp73.pdf.
46. National Health and Medical Research Council. Using socioeconomic evidence in clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 2003. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp89.pdf.
47. National Health and Medical Research Council. NHMRC standards and procedures for externally developed guidelines [online]. 09.2007 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/nh56.pdf.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence. A guide for patients and carers: contributing to a NICE clinical guideline. London: NICE; 2006. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/guidelinecontribute_how_to_CG.pdf.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual [online]. 22.12.2008 [Zugriff: 10.11.2009]. URL: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp>.
50. National Institute of Clinical Studies. NICS guidelines research program [online]. 04.2008 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/media/nics/nics-guidelines-research-prog.pdf.

51. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001. URL: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf.
52. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Fact Sheet: how NASPGHAN develops clinical practice guidelines [online]. 15.02.2005 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/PressRoom/Fact%20sheet%20-%20guidelines%202-15-05.pdf>.
53. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. NASPGHAN policy on clinical practice guidelines and related statements [online]. 08.2008 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/About%20Us/Guidelines%20Policy%20August%202008.pdf>.
54. Platz T, Quintern J. Methodik der Leitlinien-Entwicklung der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation. Neurologie und Rehabilitation 2009; 15(2): 75-80.
55. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guidelines: a manual for developing evidence-based guidelines to facilitate performance measurement and quality improvement. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135(4 Suppl): S1-S28.
56. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Development of RCOG green-top guidelines: policies and procedures: Clinical Governance Advice no. 1 [online]. 11.2006 [Zugriff: 18.01.2011]. URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/ClinGov1aDevelopmentGreetop2006.pdf>.
57. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
58. Society of Interventional Radiology. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. J Vasc Interv Radiol 2009; 20(7 Suppl): S189-S191.
59. Van der Wees P, Mead J. Framework for clinical guideline development in physiotherapy: adopted at the General Meeting, 13-15 May 2004, Limassol, Cyprus [online]. 09.10.2004 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: <http://www.physio-europe.org/download.php?document=64&downloadarea=17>.
60. World Confederation for Physical Therapy. Clinical guideline development programmes in the European region of WCPT: adopted at the General Meeting 27-29 May 2010, Berlin, Germany [online]. 2010 [Zugriff: 03.01.2011]. URL: <http://www.physio-europe.org/public/File/Update%20after%20the%202010%20GM/PI%20WG/Adopted.%20PI%20WG.%20Updated%20database%20on%20Clinical%20and%20Multidisciplinary%20Guidelines.pdf>.

61. World Health Organisation. Guidelines for WHO guidelines [online]. 10.03.2003

[Zugriff: 10.11.2010]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf.

62. World Health Organisation. WHO Handbook for guideline development [online]. 03.2008

[Zugriff: 18.01.2011]. URL:

http://www.searo.who.int/LinkFiles/RPC_Handbook_Guideline_Development.pdf.

Eingeschlossene HTA-Manuale:

1. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. ASERNIP-S systematic review process [online]. 11.2003 [Zugriff: 24.11.2010]. URL: http://www.surgeons.org/media/17283/Review_Group_Info_Manual2003.pdf.
2. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Prozesshandbuch für Health Technology Assessment. Wien: Gesundheit Österreich; 2010. URL: http://www.goeg.at/cxdata/media/download/berichte/Prozesshandbuch_1.2010.pdf.
3. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Methodenhandbuch für Health Technologie Assessment: Version 1.2010. Wien: Gesundheit Österreich; 2010.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for authors of CADTH health technology assessment reports. Ottawa: CCOHTA; 2003. URL: <http://www.cadth.ca/media/hta/AuthorsGuidelines.doc>.
5. Center for Health Services Research. Handbook of health technology assessment [online]. [Zugriff: 09.03.2011]. URL: <http://www.singhealth.com.sg/Research/HealthServicesResearch/OurServices/HealthTechnologyAssessment/Documents/HandbookofHTAv131008.pdf>.
6. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [online]. 01.2009 [Zugriff: 24.11.2010]. URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>.
7. Cleemput I, Van den Bruel A, Kohn L, Vlayen J, Vinck I, Thiry N et al. Search for evidence & critical appraisal: health technology assessment (HTA) [online]. 27.09.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://kce.fgov.be/Download.aspx?ID=873>.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten: Version: 02_08 [online]. 2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/sammlung/handbuch.pdf>.
9. Haute Autorité de Santé. Rapid assessment method for assessing medical and surgical procedures [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapid_assessment_method_eval_actes.pdf.
10. Haute Autorité de Santé. General method for assessing health technologies [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/general_method_eval techno.pdf.
11. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the budget impact analysis of health technologies in Ireland [online]. 2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: http://www.hiqa.ie/media/pdfs/HTA_Guidelines_for_Budget_Impact_Analysis.pdf.

12. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the economic evaluation of health technologies in Ireland [online]. 2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: http://www.hiqa.ie/media/pdfs/HTA_Economic_Guidelines_2010.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
14. Joanna Briggs Institute. Reviewer's manual: 2008 edition. Adelaide: JBI; 2008. URL: http://www.joannabriggs.edu.au/Documents/JBIRReviewManual_CiP11449.pdf.
15. Kristensen FB, Sigmund H. Health Technology Assessment handbook. Kopenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007. URL: http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/MTV%20metode/HTA_Handbook_net_final.ashx.
16. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. (Externes) Manual: Selbstverständnis und Arbeitsweise; Teil 1 [online]. 01.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Externes%20Manual.pdf>.
17. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. (Internes) Manual: Abläufe und Methoden; Teil 2 [online]. 03.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. (HTA-Projektberichte; Band 006). URL: http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/InternesManual_2.Aufl..pdf.
18. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%20007.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%20007.pdf).
19. Medical Services Advisory Committee. Funding for new medical technologies and procedures: application and assessment guidelines. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/guidelines.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/guidelines.pdf)
20. Medical Services Advisory Committee. Economics section of the MSAC guidelines [online]. 08.2008 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/Economics%20Glines%20-%20FINAL%20at%20Aug%202008%20-%20endorsed%20MSAC%20ESC%20June%202009.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Economics%20Glines%20-%20FINAL%20at%20Aug%202008%20-%20endorsed%20MSAC%20ESC%20June%202009.pdf).
21. Ministry of Health of Brazil. Methodological guidelines for appraisals on Health Technology Assessment for the Ministry of Health of Brazil [online]. 2007 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_ptc_guidelines_appraisal_ingles.pdf.

22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisals. London: NICE; 2008. URL:

<http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>.

23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the multiple technology appraisal process. London: NICE; 2009. URL:

<http://www.nice.org.uk/media/42D/8C/MTAGuideLRFINAL.pdf>.

24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the single technology appraisal process. London: NICE; 2009. URL:

<http://www.nice.org.uk/media/42D/B3/STAGuideLrFinal.pdf>.

Eingeschlossene krankheitsspezifische Leitlinien:

1. American Optometric Association. Care of the patient with conjunctivitis [online]. 2002 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: <http://www.aoa.org/documents/CPG-11.pdf>.
2. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma. Sydney: Cancer Council Australia & Australian Cancer Network; 2005. URL: <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp107/cp107.pdf>.
3. Chitayat D, Wyatt PR, Wilson RD, Johnson JA, Audibert F, Allen V et al. Fragile X testing in obstetrics and gynaecology in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2008; 30(9): 837-846.
4. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Molekulargenetische Diagnostik: Fragiles-X und Fragiles-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom [online]. 01.02.2009 [Zugriff: 25.02.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-007_S1_Molekulargenetische_Diagnostik-_Fragiles-X_und_Fragiles-X_assoziertes_Tremor_Ataxie_Syndrom_02-2009_03-2014.pdf.
5. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neurodegenerative oder neurometabolische Krankheit [online]. 22.03.2007 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-018.html>.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. Autoimmunhepatitis (AIH) [online]. 24.04.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-009_S1_Autoimmunhepatitis_AIH_04-2007_04-2011.pdf.
7. Haute Autorité de Santé. Syndromes de Marfan et apparentés: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/marfanPNDS.pdf>.
8. Haute Autorité de Santé. Maladie de Rendu-Osler: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_RenduOsler.pdf.
9. Haute Autorité de Santé. Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte [online]. 09.2009 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_30_gm_lnh_web.pdf.
10. Haute Autorité de Santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (en dehors des thrombopathies constitutionnelles) [online]. 05.2010 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actulap_hemophilie_web.pdf.

11. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D et al.
Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193-2213.

Eingeschlossene Leitlinien über Orphanet:

1. Angelman Syndrome Guideline Development Group. Management of Angelman syndrome: a clinical guideline [online]. 24.01.2010 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/263_Angelman_Guidelines.pdf.
2. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. AASLD practice guidelines: vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49(5): 1729-1764.
3. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders: updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(1): 51-65.
4. Haute Autorité de Santé. Mucoviscidose: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 11.2006 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/mucoviscidosePNDS.pdf>.
5. Haute Autorité de Santé. Mucopolysaccharidose de type I: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/mucopolysaccharidoseIPNDS.pdf>.
6. Haute Autorité de Santé. Sclérose latérale amyotrophique: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 01.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/SLAPNDS.pdf>.
7. Haute Autorité de Santé. Vascularités nécrosantes systémiques: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 11.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/vascularitesPNDS.pdf>.
8. Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 11.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/htapPNDS.pdf>.
9. Haute Autorité de Santé. Xeroderma Pigmentosum: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/xerodermaPNDS.pdf>.
10. Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/thalasseemiesPNDS.pdf>.
11. Haute Autorité de Santé. Syndrome de Cushing: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 09.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Cushing.pdf.

12. Haute Autorité de Santé. Maladie de Wilson: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2008 [Zugriff: 17.11.2011]. URL:
<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/wilsonPNDS.pdf>.
13. Haute Autorité de Santé. Cardiopathies congénitales complexes: prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire; protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_CardiopathiesCongenitalesComplexes1.pdf.
14. Haute Autorité de Santé. Maladie de Gaucher: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/gaucherPNDS.pdf>.
15. Haute Autorité de Santé. Cardiopathies congénitales complexes transposition simple des gros vaisseaux: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_TranspositionGrosVaisseaux.pdf.
16. Haute Autorité de Santé. Syndrome de Turner: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/turnerPNDS.pdf>.
17. Haute Autorité de Santé. Syndrome néphrotique idiopathique: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 04.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/NephrotiqueIdiopathiquePNDS.pdf>.
18. Haute Autorité de Santé. Sclérodémie systémique: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 07.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_SclerodermieSystemique.pdf.
19. Haute Autorité de Santé. Anémies hémolytiques auto-immunes: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_AnemiesHemolytiquesAutoImmunes.pdf.
20. Haute Autorité de Santé. Aplasies Médullaires: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 02.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_AplasiaMedullaire.pdf.
21. Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL:
http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_PurpuraThrombopeniqueImmunologiqueEnfantAdulte1.pdf.

22. Haute Autorité de Santé. Lupus érythémateux systémique: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Lupuserythemateuxsystemique.pdf.
23. Haute Autorité de Santé. Phénylcétonurie: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 03.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Phenylcetonurie.pdf.
24. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *Eur Respir J* 2010; 35(1): 14-26.
25. Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome: a clinical guideline [online]. 08.03.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelines.pdf.
26. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(9): 1099-1110.
27. Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome: a clinical guideline [online]. 15.02.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf.
28. Williams Syndrome Guideline Development Group. Management of Williams Syndrome: a clinical guideline [online]. 08.05.2009 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/267_DRAFT_16_Dyscerne_website_FINAL.pdf.

10 Literatur

1. European Organisation for Rare Diseases. Rare diseases: understanding this public health priority [online]. 11.2005 [Zugriff: 11.03.2011]. URL: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf.
2. Windeler J, Lange S. Nutzenbewertung in besonderen Situationen: seltene Erkrankungen. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2008; 102(1): 25-30.
3. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 2000; (L18): L18/11-L18/15.
4. Eidt D, Frank M, Reimann A, Wagner TOF, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg JM. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland: Forschungsbericht; Studie im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit [online]. 09.06.2009. URL: <http://www.orpha.net/actor/EuropaNews/2009/doc/seltene-erkrankungen.pdf>.
5. Kommission der Europäischen Gemeinschaften. Mitteilungen der Kommission an den Rat, das europäische Parlament, den europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten: eine Herausforderung für Europa; KOM(2008) 679 endgültig [online]. 2008 [Zugriff: 22.03.2010]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52008PC0726:DE:HTML>.
6. European Medicines Agency. Medicines for rare diseases [online]. [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising orphan drugs [online]. 16.03.2006 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>.
8. Empfehlungen des Rates vom 08. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten. Amtsblatt der Europäischen Union 2009; 52(C151): 7-10.
9. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990.
10. Council of Europe. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices: recommendation rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Strasbourg: Council of Europe Publishing; 2001.

11. Council of Europe. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis: Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum [online]. 2002 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glossar zu den Allgemeinen Methoden 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/Glossar_Version_1_0_zu_den_Allgemeinen_Methoden_Version_3_0.pdf.
13. Orphanet. Prävalenz seltener Krankheiten: bibliographische Angaben; aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle [online]. 11.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. (Orphanet Berichtsreihe; Band 2). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf.
14. Orphanet. Seltene Erkrankungen: Klassifikationen [online]. [Zugriff: 18.02.2011]. URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=DE.
15. Joanna Briggs Institute. Reviewer's manual: 2008 edition. Adelaide: JBI; 2008. URL: http://www.joannabriggs.edu.au/Documents/JBIReviewManual_CiP11449.pdf.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik [online]. [Zugriff: 03.11.2010]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Info/Methodik.pdf>.
17. Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach FM, Gandjour A, Helou A et al. Das Leitlinienmanual von AWMF und ÄZQ. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2001; 95(Suppl 1): 1-84.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie: methodische Empfehlungen; "Leitlinie für Leitlinien" [online]. 20.12.2004 [Zugriff: 03.11.2010]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Publikationen/methoden.pdf.
19. Gemeinsame Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V. bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten [online]. 05.10.2009 [Zugriff: 03.11.2010]. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/074-empf.pdf.

20. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Autorenmanual „Levels of Evidence“ [online]. 07.2000 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.degam.de/dokumente/S5_amlevels.doc.
21. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Methodik der Leitlinienentwicklung der DGU [online]. 10.12.2010 [Zugriff: 21.12.2010]. URL: <http://www.dgu-online.de/de/leitlinien/methoden.jsp>.
22. Platz T, Quintern J. Methodik der Leitlinien-Entwicklung der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation. Neurologie und Rehabilitation 2009; 15(2): 75-80.
23. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, PMV Forschungsgruppe, Leitliniengruppe Hessen. Handbuch zur Entwicklung regionaler Leitlinien. Norderstedt: Books on Demand; 2006. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/b_handbuch_aezq.pdf.
24. Leitliniengruppe Hessen. Allgemeiner Leitlinienreport: Version 3.00 [online]. 30.01.2009 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/allgemein_report.pdf.
25. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Methoden-Report: 4. Auflage; Version 1.0 [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf.
26. British Society of Gastroenterology. Advice on the production of guidelines for the British Society of Gastroenterology [online]. 01.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/general/guideline_advice_10.doc.
27. European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines production [online]. 20.10.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf>.
28. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Metaleitlinie: Methode zur Entwicklung und Evaluierung von Bundesqualitätsleitlinien gemäß Gesundheitsqualitätsgesetz [online]. 08.2010 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.goeg.at/media/download/Metaleitlinie_1.0.pdf.
29. Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [online]. 01.2000 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>.

30. Haute Autorité de Santé. Bases méthodologiques pour l'élaboration de recommandations professionnelles par consensus formalisé [online]. 01.2006 [Zugriff: 10.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/base_methodo_CFE.pdf.
31. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins et de la liste des actes et prestations par le centre de référence d'une maladie rare [online]. 03.2006 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methode-elaboration-liste-maladies-rares.pdf>.
32. Haute Autorité de Santé. Méthode et processus d'adaptation des recommandations pour la pratique clinique existantes [online]. 02.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/method_process_adaptation_rpc_2.pdf.
33. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration des guides médecins et des listes des actes et prestations pour les affections de longue durée [online]. 04.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actualisation_methode_guide_et_liste_avril_2007.pdf.
34. Hoffmann W, Laurence M, Hasenbein U, Rüther A, Kulig M, Mlika-Cabanne N. CoCanADAPTE manual: processes and toolkit; version 1.0 [online]. 17.12.2009 [Zugriff: 26.01.2011]. URL: <http://www.cocancpg.eu/v1/retournefichier.php?id=438>.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual [online]. 22.12.2008 [Zugriff: 10.11.2009]. URL: <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp>.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. A guide for patients and carers: contributing to a NICE clinical guideline. London: NICE; 2006. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/guidelinecontribute_how_to_CG.pdf.
37. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Development of RCOG green-top guidelines: policies and procedures: Clinical Governance Advice no. 1 [online]. 11.2006 [Zugriff: 18.01.2011]. URL: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/ClinGov1aDevelopmentGreetop2006.pdf>.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>.
39. Van der Wees P, Mead J. Framework for clinical guideline development in physiotherapy: adopted at the General Meeting, 13-15 May 2004, Limassol, Cyprus [online]. 09.10.2004 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: <http://www.physio-europe.org/download.php?document=64&downloadarea=17>.

40. World Confederation for Physical Therapy. Clinical guideline development programmes in the European region of WCPT: adopted at the General Meeting 27-29 May 2010, Berlin, Germany [online]. 2010 [Zugriff: 03.01.2011]. URL: <http://www.physio-europe.org/public/File/Update%20after%20the%202010%20GM/PI%20WG/Adopted.%20PI%20WG.%20Updated%20database%20on%20Clinical%20and%20Multidisciplinary%20Guidelines.pdf>.
41. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Instruction for authors of AACAP Practice Parameters [online]. 10.2008 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: http://www.aacap.org/galleries/PracticeParameters/WGQIAuthorInstructionOct08_v2.pdf.
42. Mechanick JI, Camacho PM, Cobin RH, Garber AJ, Garber JR, Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for standardized production of clinical practice guidelines: 2010 update. *Endocr Pract* 2010; 16(2): 270-283.
43. American Association of Diabetes Educators. AADE position statements [online]. 2009 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.diabeteseducator.org/export/sites/aade/resources/pdf/2009PSGuidelines.pdf>.
44. Rosenfeld RM, Shiffman RN. Clinical practice guidelines: a manual for developing evidence-based guidelines to facilitate performance measurement and quality improvement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135(4 Suppl): S1-S28.
45. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for topic selection/nomination [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_1.0_Topic_selection_nomination.pdf.
46. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for chair and committee selection [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_2.0_Chair_and_committee_selection.pdf.
47. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Process procedure for understanding the evidence [online]. 20.11.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineProcessProcedure_5.0_Understanding_the_evidence.pdf.
48. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Introductory information for work group members participating in guideline development as a chair or vice-chair person [online]. 05.2009 [Zugriff: 25.02.2011]. URL: <http://www.aaos.org/research/guidelines/IntroPkChair05.09.pdf>.
49. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Introductory information for work group members participating in guideline development [online]. 05.05.2009 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.aaos.org/research/guidelines/IntroPktMembers_05_05_09.pdf.

50. American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Methodology manual and policies from the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines [online]. 06.2010 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1279224109481Methodology_Manual%206.2010.pdf.
51. Baumann MH, Zelman Lewis S, Guttermann D. Evidence-based guideline development: a successful and transparent approach addressing conflict of interest, funding, and patient-centered recommendations. *Chest* 2006; 132(3): 1015-1024.
52. Baumann MH, Guttermann DD. American College of Chest Physicians evidence-based guidelines: the next generation; considering resource use and evolution to a single grading system. *Chest* 2006; 129(1): 10-12.
53. Baumann MH, Guttermann DD. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129(1): 174-181.
54. Matchar DB, Mark DB. Strategies for incorporating resource allocation and economic considerations: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 132S-140S.
55. American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 2010; 153(3): 194-199.
56. American College of Radiology. Practice guidelines and technical standards handbook [online]. 2010 [Zugriff: 20.12.2010]. URL: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/DevelopmentHandbook.aspx.
57. American Dietetic Association. Evidence analysis manual: steps in the ADA evidence analysis process. Chicago: ADA; 2010. URL: http://www.adaevidencelibrary.com/files/Docs/201001_ADA%20EA%20Manual.pdf.
58. American Society of Clinical Oncology. Guideline procedures manual: expert panel version 3.0 [online]. 17.12.2008 [Zugriff: 09.12.2010]. URL: [http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20\(derivative%20products\)/Methodology%20Manual%2012.17.08-FINAL.pdf](http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20(derivative%20products)/Methodology%20Manual%2012.17.08-FINAL.pdf).
59. Caring for Australasians with Renal Impairment. A guide for writers [online]. 08.2009 [Zugriff: 10.12.2010]. URL: http://www.cari.org.au/Docs/A_Guide_%20For_Writers_Revised_August_2009.pdf.

60. Caring for Australasians with Renal Impairment. Model CARI guideline [online]. 09.09.2009 [Zugriff: 10.12.2010]. URL: http://www.cari.org.au/Docs/Model_CARI_Guideline_09_%20Sept_2009.pdf.
61. Cancer Care Ontario. Program in Evidence-Based Care handbook [online]. 2009 [Zugriff: 30.12.2010]. URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=50876>.
62. Davis D, Goldman J, Palda VA. Handbook on clinical practice guidelines. Ottawa: Canadian Medical Association; 2007. URL: <http://www.cma.ca/handbook.pdf>.
63. Canadian Thoracic Society. CTS guideline production manual [online]. 19.05.2010 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: http://www.respiratoryguidelines.ca/sites/all/files/production_manual.pdf.
64. Institute for Clinical Systems Integration. Evidence grading system [online]. 11.2003 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.icsi.org/evidence_grading_system_6/evidence_grading_system_pdf.html.
65. Institute for Clinical Systems Integration. Development and revision process for guidelines, order sets and protocols [online]. 14.06.2007 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: http://www.icsi.org/document_development_process/new_document_resource_20619.html.
66. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Fact Sheet: how NASPGHAN develops clinical practice guidelines [online]. 15.02.2005 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/PressRoom/Fact%20sheet%20-%20guidelines%20-15-05.pdf>.
67. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. NASPGHAN policy on clinical practice guidelines and related statements [online]. 08.2008 [Zugriff: 29.12.2010]. URL: <http://www.naspghan.org/user-assets/Documents/pdf/About%20Us/Guidelines%20Policy%20August%202008.pdf>.
68. National and Gulf Centre for Evidence Based Medicine. Guidance for clinical practice guideline development, adaptation and endorsement [online]. 2008 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: <http://eapps.ngha.med.sa/ebm/Clinical-P/cpgdoc/NGCEBHC-Draft-3-CPG-Guidance.pdf>.
69. National Health and Medical Research Council. How to use the evidence: assessment and application of scientific evidence. Canberra: NHMRC; 2000. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp69.pdf.
70. National Health and Medical Research Council. How to compare the costs and benefits: evaluation of economic evidence. Canberra: NHMRC; 2001. URL: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp73.pdf.

71. National Health and Medical Research Council. Using socioeconomic evidence in clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 2003. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/synopses/cp89.pdf.
72. National Health and Medical Research Council. NHMRC standards and procedures for externally developed guidelines [online]. 09.2007 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/synopses/nh56.pdf.
73. National Institute of Clinical Studies. NICS guidelines research program [online]. 04.2008 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/media/nics/nics-guidelines-research-prog.pdf.
74. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. Wellington: NZGG; 2001. URL: http://www.nzgg.org.nz/download/files/nzgg_guideline_handbook.pdf.
75. Society of Interventional Radiology. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. J Vasc Interv Radiol 2009; 20(7 Suppl): S189-S191.
76. World Health Organisation. Guidelines for WHO guidelines [online]. 10.03.2003 [Zugriff: 10.11.2010]. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/EIP_GPE_EQC_2003_1.pdf.
77. World Health Organisation. WHO Handbook for guideline development [online]. 03.2008 [Zugriff: 18.01.2011]. URL: http://www.searo.who.int/LinkFiles/RPC_Handbook_Guideline_Development.pdf.
78. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten: Version: 02_08 [online]. 2008 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/hta/methoden/sammlung/handbuch.pdf>.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
80. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Prozesshandbuch für Health Technology Assessment. Wien: Gesundheit Österreich; 2010. URL: http://www.goeg.at/cxdata/media/download/berichte/Prozesshandbuch_1.2010.pdf.
81. Bundesinstitut für Qualität im Gesundheitswesen. Methodenhandbuch für Health Technology Assessment: Version 1.2010. Wien: Gesundheit Österreich; 2010.
82. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [online]. 01.2009 [Zugriff: 24.11.2010]. URL: <http://www.york.ac.uk/inst/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>.

83. Kristensen FB, Sigmund H. Health Technology Assessment handbook. Kopenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment; 2007. URL: http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/MTV%20metode/HTA_Handbook_net_final.ashx.
84. Haute Autorité de Santé. Rapid assessment method for assessing medical and surgical procedures [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapid_assessment_method_eval_actes.pdf.
85. Haute Autorité de Santé. General method for assessing health technologies [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/general_method_eval techno.pdf.
86. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the budget impact analysis of health technologies in Ireland [online]. 2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: http://www.hiqa.ie/media/pdfs/HTA_Guidelines_for_Budget_Impact_Analysis.pdf.
87. Health Information and Quality Authority. Guidelines for the economic evaluation of health technologies in Ireland [online]. 2010 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: http://www.hiqa.ie/media/pdfs/HTA_Economic_Guidelines_2010.pdf.
88. Cleemput I, Van den Bruel A, Kohn L, Vlayen J, Vinck I, Thiry N et al. Search for evidence & critical appraisal: health technology assessment (HTA) [online]. 27.09.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://kce.fgov.be/Download.aspx?ID=873>.
89. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. (Externes) Manual: Selbstverständnis und Arbeitsweise; Teil 1 [online]. 01.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: <http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/Externes%20Manual.pdf>.
90. Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment. (Internes) Manual: Abläufe und Methoden; Teil 2 [online]. 03.2007 [Zugriff: 06.12.2010]. (HTA-Projektberichte; Band 006). URL: http://hta.lbg.ac.at/media/pdf/InternesManual_2.Aufl..pdf.
91. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisals. London: NICE; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the single technology appraisal process. London: NICE; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/media/42D/B3/STAGuideLrFinal.pdf>.
93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the multiple technology appraisal process. London: NICE; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/media/42D/8C/MTAGuideLRFINAL.pdf>.

94. Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures-Surgical. ASERNIP-S systematic review process [online]. 11.2003 [Zugriff: 24.11.2010]. URL: http://www.surgeons.org/media/17283/Review_Group_Info_Manual2003.pdf.
95. Ministry of Health of Brazil. Methodological guidelines for appraisals on Health Technology Assessment for the Ministry of Health of Brazil [online]. 2007 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/diretrizes_ptc_guidelines_appraisal_ingles.pdf.
96. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for authors of CADTH health technology assessment reports. Ottawa: CCOHTA; 2003. URL: <http://www.cadth.ca/media/hta/AuthorsGuidelines.doc>.
97. Medical Services Advisory Committee. Funding for new medical technologies and procedures: application and assessment guidelines. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/guidelines.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/guidelines.pdf)
98. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%2007.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Diag%20Guidelines%20Sept%202005%20updated%2021%20may%2007.pdf).
99. Medical Services Advisory Committee. Economics section of the MSAC guidelines [online]. 08.2008 [Zugriff: 06.12.2010]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/\\$File/Economics%20Glines%20-%20FINAL%20at%20Aug%202008%20-%20endorsed%20MSAC%20ESC%20June%202009.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/D81BE529B98B3DB6CA2575AD0082FD1B/$File/Economics%20Glines%20-%20FINAL%20at%20Aug%202008%20-%20endorsed%20MSAC%20ESC%20June%202009.pdf).
100. Center for Health Services Research. Handbook of health technology assessment [online]. [Zugriff: 09.03.2011]. URL: <http://www.singhealth.com.sg/Research/HealthServicesResearch/OurServices/HealthTechnologyAssessment/Documents/HandbookofHTAv131008.pdf>.
101. Haute Autorité de Santé. Syndromes de Marfan et apparentés: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/marfanPNDS.pdf>.
102. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik. Molekulargenetische Diagnostik: Fragiles-X und Fragiles-X assoziiertes Tremor/Ataxie Syndrom [online]. 01.02.2009 [Zugriff: 25.02.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-007_S1_Molekulargenetische_Diagnostik-_Fragiles-X_und_Fragiles-X_assoziertes_Tremor_Ataxie_Syndrom_02-2009_03-2014.pdf.

103. Chitayat D, Wyatt PR, Wilson RD, Johnson JA, Audibert F, Allen V et al. Fragile X testing in obstetrics and gynaecology in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30(9): 837-846.

104. American Optometric Association. Care of the patient with conjunctivitis [online]. 2002 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: <http://www.aoa.org/documents/CPG-11.pdf>.

105. Haute Autorité de Santé. Maladie de Rendu-Osler: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_RenduOsler.pdf.

106. Haute Autorité de Santé. Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte [online]. 09.2009 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/ald_30_gm_lnh_web.pdf.

107. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of lymphoma. Sydney: Cancer Council Australia & Australian Cancer Network; 2005. URL: http://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/file/publications/synopses/cp107/cp107.pdf.

108. Gesellschaft für Neuropädiatrie. Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf neurodegenerative oder neurometabolische Krankheit [online]. 22.03.2007 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-018.html>.

109. Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. Autoimmunhepatitis (AIH) [online]. 24.04.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-009_S1_Autoimmunhepatitis_AIH_04-2007_04-2011.pdf.

110. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6): 2193-2213.

111. Haute Autorité de Santé. Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves (en dehors des thrombopathies constitutionnelles) [online]. 05.2010 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/actulap_hemophilie_web.pdf.

112. Haute Autorité de Santé. Mucoviscidose: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 11.2006 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/mucoviscidosePNDS.pdf>.

113. Haute Autorité de Santé. Hypertension artérielle pulmonaire: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 11.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/htapPNDS.pdf>.

114. Haute Autorité de Santé. Maladie de Gaucher: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/gaucherPNDS.pdf>.
115. Haute Autorité de Santé. Mucopolysaccharidose de type I: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/mucopolysaccharidoseIPNDS.pdf>.
116. Haute Autorité de Santé. Sclérose latérale amyotrophique: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 01.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/SLAPNDS.pdf>.
117. Haute Autorité de Santé. Vascularités nécrosantes systémiques: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 11.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/vascularitesPNDS.pdf>.
118. Haute Autorité de Santé. Xeroderma Pigmentosum: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2007 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/xerodermaPNDS.pdf>.
119. Haute Autorité de Santé. Cardiopathies congénitales complexes: prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire; protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_CardiopathiesCongenitalesComplexes1.pdf.
120. Haute Autorité de Santé. Cardiopathies congénitales complexes transposition simple des gros vaisseaux: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_TranspositionGrosVaisseaux.pdf.
121. Haute Autorité de Santé. Maladie de Wilson: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2008 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/wilsonPNDS.pdf>.
122. Haute Autorité de Santé. Sclérodémie systémique: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 07.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_SclerodemieSystemique.pdf.
123. Haute Autorité de Santé. Syndrome de Cushing: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 09.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Cushing.pdf.
124. Haute Autorité de Santé. Syndrome de Turner: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/turnerPNDS.pdf>.

125. Haute Autorité de Santé. Syndrome néphrotique idiopathique: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 04.2008 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/NephrotiqueIdiopathiquePNDS.pdf>.
126. Haute Autorité de Santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 06.2008 [Zugriff: 17.11.2011]. URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/thalassemiesPNDS.pdf>.
127. Haute Autorité de Santé. Anémies hémolytiques auto-immunes: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_AnemiesHemolytiquesAutoImmunes.pdf.
128. Haute Autorité de Santé. Aplasies Médullaires: protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare [online]. 02.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_AplasiaMedullaire.pdf.
129. Morava E, Guillard M, Lefeber DJ, Wevers RA. Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(9): 1099-1110.
130. Dequeker E, Stuhrmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders: updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(1): 51-65.
131. Angelman Syndrome Guideline Development Group. Management of Angelman syndrome: a clinical guideline [online]. 24.01.2010 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/263_Angelman_Guidelines.pdf.
132. Williams Syndrome Guideline Development Group. Management of Williams Syndrome: a clinical guideline [online]. 08.05.2009 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/267_DRAFT_16_Dyscerne_website_FINAL.pdf.
133. Haute Autorité de Santé. Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 10.2009 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_PurpuraThrombopeniqueImmunologiqueEnfantAdulte1.pdf.
134. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. AASLD practice guidelines: vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49(5): 1729-1764.
135. Haute Autorité de Santé. Lupus érythémateux systémique: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 01.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Lupuserythemateuxsystemique.pdf.

136. Kabuki Syndrome Guideline Development Group. Management of Kabuki Syndrome: a clinical guideline [online]. 08.03.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/264_Kabuki_Guidelines.pdf.
137. Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome: a clinical guideline [online]. 15.02.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf.
138. Haute Autorité de Santé. Phénylcétonurie: protocole national de diagnostic et de soins [online]. 03.2010 [Zugriff: 17.01.2011]. URL: http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/PNDS_Phenylcetonurie.pdf.
139. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Allianz chronischer seltener Erkrankungen. Startschuss für das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) [online]. 28.06.2010 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: http://www.bmbf.de/_media/press/pm_20100308-038.pdf.
140. Allianz chronischer seltener Erkrankungen. Warum ACHSE? [online]. [Zugriff: 17.02.2011]. URL: http://www.achse-online.de/cms/die_achse/warumachse/warumachse.php.
141. Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. Lancet 2008; 371(9629): 2051-2055.

Anhang A – Suchstrategien

Zur Identifikation von Leitlinien- und HTA-Manualen auf den Websites von Leitliniendatenbanken, fachübergreifenden sowie fachspezifischen Leitlinienanbietern sowie auf den Websites von HTA-Agenturen mittels Freitextsuche wurde mit folgenden Suchbegriffen gesucht.

- Methoden, methods, methode, methodological, methodisch, methodologique
- Handbuch, handbook, manual, manuel
- guideline, guidance, recommendation, guide, protocole
- Development, Entwicklung, développement
- HTA, Health technology assessment
- systematic review, review
- assessment, appraisal
- Leitlinie, guideline, recommendation, liste des actes, consensus, statement, CPG
- Rare, rare disease, Orphan, orphan disease, maladie rare, maladie orpheline

Innerhalb der Manuale wurde nach folgenden Indikatorbegriffen gesucht: selten, rare, orphan, orpheline, Prävalenz, prevalence, prévalence, klein, small, sample size, Fallzahl, population.

Die Leitlinien zu 21 ausgewählten seltenen Erkrankungen wurden anhand folgender Krankheitsbezeichnungen recherchiert. Die Synonyme entstammen in der Regel den Angaben im Orphanet [14]:

- X-linked ichthyosis, Steroid sulfatase deficiency, X-chromosomale Ichthyose, Steroidsulfatase-Mangel, Ichthyose liée à l'X, Déficit en Stéroïde sulfatase
- Primary ciliary dyskinesia, Immotile cilia syndrome, Primäre Zilien-Dyskinesie, Syndrom der immotilen Zilien, Dyskinésie ciliaire primitive, Syndrome d'immotilité ciliaire, Kartagener-Syndrom
- Hereditary thrombophilia due to congenital protein C deficiency, Kongenitaler Protein-C-Mangel, Thrombophilie héréditaire due au déficit congénital en protéine C

- Hirschsprung disease, Hirschsprung-Krankheit, Maladie de Hirschsprung, Megacolon congenitum, angeborenes Megakolon, aganglionotisches Megakolon congenital aganglionic megacolon
- Rendu-Osler-Weber disease, Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT, Rendu-Osler-Weber-Krankheit, Morbus Osler, hämorrhagische hereditäre Teleangiektasie, Maladie de Rendu-Osler, Télangiectasie hémorragique héréditaire
- CDG syndrome, Carbohydrate deficient glycoprotein syndrome, Congenital Disorders of Glycosylation, CDG-Syndrom, Glykosylierungs-Krankheit/kongenitale Kohlenhydrat-defizientes Glykoprotein-Syndrom Syndrome CDG, Syndrome des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone
- Hairy cell leukaemia, HCL, Leukemic Reticuloendotheliosis, Haarzell-Leukämie, Haarzellenleukämie, Leucémie à tricholeucocytes
- Anaplastic large cell lymphoma, ALCL, Ki1-positive lymphoma, T-cell diffuse large cell lymphoma, T-cell immunoblastic lymphoma, Anaplastisches großzelliges Lymphom/ Ki1-positives Lymphom, Lymphome anaplasique à grandes cellules, Lymphome Ki1-positif, Lymphome T diffus à grandes cellules, Lymphome T immunoblastique, ALC-Lymphom,
- Juvenile myelomonocytic leukaemia, Juvenile chronic myelomonocytic leukaemia, Juvenile myelomonozytische Leukämie, Chronische juvenile myelomonozytische Leukämie, JMML, Leucémie myélomonocytaire juvenile, Leucémie myélomonocytaire chronique juvenile
- Marfan syndrome, Marfan-Syndrom, Syndrome de Marfan
- Pemphigus vulgaris, Pemphigus vulgaire, Pemphigus profond
- Chronic autoimmune hepatitis, autoimmune hepatitis, autoimmune chronische Hepatitis, autoimmune Hepatitis, Autoimmunhepatitis Hépatite chronique auto-immune, Hépatite auto-immune
- Cryptosporidiosis, Kryptosporidiose, Cryptosporidium-Infektion, Cryptosporidiose
- Bacterial toxic-shock syndrome, Toxisches Schock-Syndrom, Syndrome du choc toxique bactérien, TSS
- Botulism, Botulismus, Botulisme
- Fragile X syndrome, FRAXA syndrome, Fra-X syndrome, Fragiles X-Syndrom, FRAXA-Syndrom, Fra(X)-Syndrom, Syndrome de l' X fragile, Syndrome FRAXA, Syndrome Fra-X, Martin-Bell-Syndrom (MBS), Marker-X-Syndrom

- Acatalasemia, Catalase deficiency, Akatalasämie, Katalase-Mangel, Acatalasémie, Déficit en catalase
- Isovaleric academia, Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency, Isovalerianazidämie, Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, Acidémie isovalérique, Déficit en Isovaléryl-CoA déshydrogénase, Defekt der Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase, Isovalerianacidurie
- Atopic keratoconjunctivitis, atopische Keratokonjunktivitis, Kératoconjunctivite atopique
- Acute interstitial pneumonia/ Acute interstitial pneumonitis, Hamman-Rich syndrome, interstitielle akute Pneumonie, Hamman-Rich-Syndrom, Pneumopathie interstitielle aiguë, Pneumonite interstitielle aiguë, Syndrome de Hamman-Rich
- Acquired hemophilia, erworbene Hämophilie, Hémophilie acquise, Hämorrhagische Diathese durch Antikoagulanzen und Antikörper-Vermehrung von Anti-VIIIa

Anhang B – Liste aller durchsuchten Leitlinien- / HTA-Anbieter bzw. Datenbanken

Leitliniendatenbanken

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschland
- Guidelines International Network (G-I-N), international
- National Guideline Clearinghouse (NGC), Vereinigte Staaten von Amerika

Fachübergreifende Leitlinienanbieter

- New Zealand Accident Compensation Corporation (ACC), Neuseeland
- Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC), Niederlande
- Akademie für Ethik in der Medizin (AEM), Deutschland
- Québec Government Agency responsible for Health Services and Technology Assessment (AETMIS), Kanada
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Vereinigte Staaten von Amerika
- Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Osservatorio Qualità (ARS), Italien
- AGREE Research Trust, international
- Agency of Health Technology Assessment in Poland I (AHTAPo), Polen
- Ärztekammer Berlin, Deutschland
- Alberta Medical Association / Toward Optimized Practice (AMA / TOP), Kanada
- American Medical Directors Association (AMDA), Vereinigte Staaten von Amerika
- Anatomische Gesellschaft, Deutschland
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutschland
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Deutschland
- Regione Emilia Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna (ASR), Italien
- Ärztekammer Wien, Österreich
- Belgian Centre for Evidence-Based Medicine (CEBAM), Belgien

- Brazilian Medical Association (AMB), Brasilien
- British Columbia Council (BCC), Kanada
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) / Federal Office of Public Health (FOPH), Schweiz
- Bundesärztekammer (BÄK), Deutschland
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG AT), Österreich
- Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ), Spanien
- Canadian Medical Association (CMA), Kanada
- Cancer, Environment and Nutrition' Unit – Centre Léon Bérard (CLB), Frankreich
- Care Management Institute, Kaiser Permanente (KPCMI), Vereinigte Staaten von Amerika
- Center for EBM, Univ. of Lisbon School of Medicine (CEMBE), Portugal
- Center for Health Policies and Services (CPSS), Rumänien
- Central Asian Network of EbM Centers (CAREBMC Network – Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Tajikistan, Turkmenistan)
- Central Directorate of Quality, Internal Auditing and Training of Alexandria University Hospitals (CDQAT-AUHs) AUFM-Center for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (AUFM-CEBCPGs), Ägypten
- Centre d'épidémiologie clinique, Lausanne (CePiC), Schweiz
- Centre for Clinical Effectiveness Monash University (CCE), Australien
- Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria – AUSL di Modena (CEVEAS), Italien
- Chair of Evidence-based Healthcare and Knowledge translation, College of Medicine, King Saud University (EBHC-KT), Saudi-Arabien
- Clinical Ressource Efficiency Support team (CREST), Vereinigte Staaten von Amerika
- Colorada Clinical Guidelines Collaborative (CCGC), Vereinigte Staaten von Amerika
- CRED Foundation – Romanian-Swiss Centre for Health Sector Development (CRED), Rumänien

- Department of Quality Management and Standards of Treatment, Ministry of Health (MS), Moldawien
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, (GMDS), Deutschland
- Deutsche Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (IBS-DR), Deutschland
- Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV), Deutschland
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM), Deutschland
- Die Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung (GQMG), Deutschland
- Division of Health Policy Research and Development, Inst. Of Population Health Sciences, National Health Research Institutes (NHRI), Taiwan
- Duodecim, Finnland
- Estonian Health Insurance Fund (EHIF), Estland
- European Region of the World Confederation of Physical Therapy (WCPT),
- European Union of Medical Specialists (UEMS),
- Evidence.de, Deutschland
- Finnish Office for Health Technology Assessment (Finohta), part of National Institute of Health and Welfare, Finnland
- French National Cancer Institute (INCa), Frankreich
- Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA), Deutschland
- Gesundheit Österreich GmbH (GÖG/BIQG), Österreich
- GRADE-Workinggroup (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
- GuíaSalud-Aragon Institute of Health Sciences (IACS), Spanien
- Guidelines Advisory Committee (GAC), Vereinigte Staaten von Amerika
- Haute Autorité de Santé (HAS), Frankreich
- Health Services Technology Assessments Texts (HSTAT), Vereinigte Staaten von Amerika

- Healthcare Development Institute (IHD), Kasachstan
- HTA Unit, Ministry of Health (HTA-DoH), Malaysia
- Humana Quality Improvement, Vereinigte Staaten von Amerika
- Institut für Qualität und Patientensicherheit (BQS), Deutschland
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), Vereinigte Staaten von Amerika
- Italian Evidence-Based Medicine Group (GIMBE), Italien
- Italian National Institute of Health (ISS), Italien
- Joanna Briggs Institute (JBI), Australien
- Korean Academy of Medical Science (KAMS), Südkorea
- Leitliniengruppe Hessen, Leitlinien vertragsärztlicher Zirkel, Deutschland
- Medical Information Network Distribution Service Center, Japan Council for Quality Health Care (Minds Center), Japan
- Medical Journal of Australia (MJA), Australien
- Ministry of Health (MOH), Singapur
- National and Gulf Center for Evidence Based Medicine (NGCEBM), Saudi-Arabien
- National Agency of Supplementary Health (ANS), Brasilien
- National Board of Health (SST), Dänemark
- National Board of Health and Welfare – Socialstyrelsen (SOS), Schweden
- National Center for Studies in Family Medicine (CNSMF), Rumänien
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), Australien
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Großbritannien
- National Institute of Cancer from Colombia (INC), Kolumbien
- National Institute of Health (NIH), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Reference Center (NRC) Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA), Spanien

- National School of Public Health and Health Services Management (SNSPMS), Rumänien
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL), Deutschland
- New South Wales (NSW) Health, Australien
- New Zealand Guideline Group (NZGG), Neuseeland
- Norwegian Directorate for Health (Shdir), Norwegen
- Norwegian Electronic Health Library (NEHL), Norwegen
- Public Enterprise State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine (MoH), Ukraine
- Regieraad Kwaliteit van Zorg (RKZ), Niederlande
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Großbritannien
- Southern African Regional Programme in Access to Medicines (SARPAM), Südafrika
- Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle (SCHIN), Großbritannien
- Spanish Network for Research on Guidelines (REDEGUIAS), Spanien
- The World Medical Association (WMA)
- Therapeutic Guidelines Limited, Australien
- Trimbos-Institute – Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Niederlande
- Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH), Schweiz
- World Health Organization (WHO)

Fachspezifische Leitlinienanbieter

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Chest Physicians (ACCP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Rheumatology (ACR), Vereinigte Staaten von Amerika

- American College of Surgeons (ACS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Heart Association (AHA), Vereinigte Staaten von Amerika
- AIDSinfo, Vereinigte Staaten von Amerika
- Akademie für Sexualmedizin (ASM), Deutschland
- Alfediam, Frankreich
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Family Physicians (AAFP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Neurology (AAN), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Pain Medicine (AAPM), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Pediatrics (AAP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPMR), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Association for Respiratory Care (AARC), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Association of Diabetes Educators (AADE), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Cardiology (ACC), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Critical Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ACCM / SCCM), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Emergency Physicians (ACEP), Vereinigte Staaten von Amerika

- American College of Gastroenterology (ACG), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Preventive Medicine (ACPM), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College of Radiology (ACR), Vereinigte Staaten von Amerika
- American College Physicians (ACP), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Diabetes Association (ADA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Dietetic Association, Vereinigte Staaten von Amerika
- American Gastroenterological Association (AGA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Geriatrics Society (AGS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Healthways, Vereinigte Staaten von Amerika
- American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Lung Association (ALA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Optometric Association (AOA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Pain Society (APS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Psychiatric Association (APA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Society of Addiction Medicine (ASAM), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Society of Anesthesiologists (ASA), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Society of Hematology (ASH), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Thoracic Society (ATS), Vereinigte Staaten von Amerika
- American Urological Association (AUA), Vereinigte Staaten von Amerika
- Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie (AGH), Deutschland
- Australasia Paediatric Endocrine Group (APEG), Australien

- Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA), Australien
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA), Australien und Neuseeland
- Australian Diabetes Society (ADS), Australien
- BC Cancer Agency, Kanada
- Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA), Deutschland
- British Association of Dermatologists (BAD), Großbritannien
- British Cardiac Society (BCS), Großbritannien
- British Diabetes Association, Großbritannien
- British Orthopaedic Association (BOA), Großbritannien
- British Society for Standards in Haematology (BCSH), Großbritannien
- British Society of Gastroenterology (BSG), Großbritannien
- British Society of Rheumatology (BSR), Großbritannien
- British Thoracic Society (BTS), Großbritannien
- British Transplantation Society (BTS), Großbritannien
- Canadian Anesthesiologists' Society (CAS), Kanada
- Canadian Association of Emergency (CAEP), Kanada
- Canadian Cardiovascular Society (CCS), Kanada
- Canadian Ophthalmological Society (Eyesite/COS), Kanada
- Canadian Paediatric Society (CPS), Vereinigte Staaten von Amerika
- Canadian Partnership Against Cancer (CPACC), Kanada
- Canadian Psychiatric Association (CPA), Kanada
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI), Kanada
- Canadian Society of Allergy and Immunology (CSACI), Kanada
- Canadian Society of Nephrology (CSN), CA

- Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTPHC), Kanada
- Canadian Thoracic Society (CTS), Kanada
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI), Kanada
- Cancer Council Australia, Australien
- Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), AUS
- Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI), AUS
- Center for Disease Control and Prevention (CDC), Vereinigte Staaten von Amerika
- Center for International Rehabilitation (CIR) / Rehabilitation Engineering Research Center (RERC), Vereinigte Staaten von Amerika
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Vereinigte Staaten von Amerika
- College of American Pathologists (CAP), Vereinigte Staaten von Amerika
- College of Physicians and Surgeons of Manitoba (CPSM), Kanada
- Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung (DGAF) Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Genterapie (DG-GT), Deutschland
- Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), Deutschland
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Deutschland
- Deutsche Ärztliche Gesellschaft für Verhaltenstherapie (DÄVT), Deutschland
- Deutsche Atemwegsliga, Deutschland
- Deutsche dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutschland

- Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Ärztliche Hypnose und Autogenes Training (DGÄHAT), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGGG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und –psychotherapie (DGGPP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde (DGGN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ) Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie (DGH), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik / Deutscher Berufsverband Medizinische Genetik (GfH / BVDH), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Immungenetik (DGI), Deutschland

- Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKiC), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Psychotherapie und Psychosomatische Rehabilitation (DGPPR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (DGMM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie (DGMPP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS), Deutschland

- Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neurologische Begutachtung (DGNB), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation (DGNR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie (DGNN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (DGPR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DGP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (DGPMR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (DGPW), Deutschland

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGpro), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie (DGPT), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGR), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (DGSB), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung (DGfS), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin (DGSPJ), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Deutschland

- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation (DGVM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin (DGVM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie, Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (DGFF), Deutschland
- Deutsche Hypertonie Gesellschaft (DHL), Deutschland
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutschland
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS), Deutschland
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutschland
- Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), Deutschland
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Deutschland
- Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG), Deutschland

- Deutsche Physiologische Gesellschaft (DPG), Deutschland
- Deutsche Röntgengesellschaft (DRG), Deutschland
- Deutsche Schlaganfallgesellschaft (DSG), Deutschland
- Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG), Deutschland
- Deutsche Sexually Transmitted Disease Gesellschaft (DSTDG), Deutschland
- Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutschland
- Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (Dgfe), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Deutschland
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutschland
- Deutschsprachige Gesellschaft für Kunst und Psychopathologie des Ausdrucks (DGPA), Deutschland
- Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Deutschland
- Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMykG), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutschland
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM), Deutschland
- Diabetes Australia, Australien
- Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutschland
- Die Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Forschung (GFBF), Deutschland
- Domus Medica; Flemish College of General Practitioners (DM), Belgien
- Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST), Vereinigte Staaten von Amerika
- Educational/European Renal Association (NDT)
- Endocrine Society of Australia (ESA), Australien
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), Deutschland
- European Federation of Neurological Societies (EFNS)

- European Respiratory Society (ERS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)
- European Society of Cardiology (ESC)
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Deutschland
- Fachkommission Diabetes Sachsen, Deutschland
- Fachverband Medizingeschichte, Deutschland
- FDI World Dental Federation
- Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Frankreich
- French National Society of Gastro-Enterology (SNFGE), Frankreich
- Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER), Schweiz
- Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL), Deutschland
- Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und der Arzneimittelepidemiologie (GAA), Deutschland
- Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM), Deutschland
- Gesellschaft für die Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (INSTAND), Deutschland
- Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUB), Deutschland
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutschland
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Deutschland
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Deutschland
- Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Deutschland
- Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin (GTÜM), Deutschland
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Deutschland
- Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutschland
- Groupe de Recherche et d'Action pour la Santé (GRAS), Belgien

- Heart Failure Society of America (HFSA), Vereinigte Staaten von Amerika
- HIVInSite/University of California, US
- Hong Kong Association of Blood Transfusion and Haematology (HKABTH)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA), US
- International Diabetes Federation (IDF), Großbritannien
- International Osteoporosis Foundation (IOF)
- International Union against Tuberculosis and Lung Diseases
- Irish Institute of Radiography and Radiation Therapy (IIR), Irland
- Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology (JCAAI), Vereinigte Staaten von Amerika
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC), Australien
- National Breast Cancer Centre (NBCC), Australien
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Heart Foundation of Australia (NHFA)
- National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Osteoporosis Foundation (NOF), Vereinigte Staaten von Amerika
- National Stroke Foundation (NSF), Australien
- Netherlands Centre for Excellence in Nursing (LEVV), Niederlande
- New South Wales Therapeutic Assessment Group (NSW TAG), Australien
- North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGHAN), Vereinigte Staaten von Amerika
- Nursing Best Practice Guidelines (NBPG), Kanada
- Ontario College of Pharmacists (OCP), Kanada

- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Deutschland
- Psychguides.com, Vereinigte Staaten von Amerika
- Royal Australasian College of General Practitioners (RACGP), Australien
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP), Australien
- Royal College of Anaesthetists (ROCA), Großbritannien
- Royal College of General Practitioners (RCGP) Großbritannien
- Royal College of Nursing (RCN), Großbritannien
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Großbritannien
- Royal College of Ophthalmologists (RCO), Großbritannien
- Royal College of Pathologists (RCPath), Großbritannien
- Royal College of Physicians of London (RCP), Großbritannien
- Royal College of Psychiatrists (RCPsych), Großbritannien
- Royal College of Surgeons of England (RCSE), Großbritannien
- Royal College of Radiologists (RCR), Großbritannien
- Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF), Niederlande
- Society for Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa, Südafrika
- Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), Vereinigte Staaten von Amerika
- Society for Vascular Surgery (SVS), Vereinigte Staaten von Amerika
- Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES), Vereinigte Staaten von Amerika
- Society of Interventional Radiology (SIR), Vereinigte Staaten von Amerika
- Society of Nuclear Medicine (SNM), Vereinigte Staaten von Amerika
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), Kanada
- Society of Surgical Oncology (SSO), Vereinigte Staaten von Amerika
- South African Haemophilia Foundation (SAHF)

- South African Thoracic Society, Südafrika
- Südwestdeutsches Tumorzentrum / Comprehensive Cancer Center Tübingen, Deutschland
- The Mental Health Commission (MHC), Irland
- The Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), Kanada
- The Renal Association, Großbritannien
- Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ), Australien
- Thrombosis Interest Group of Canada (TIGC), Kanada
- Tumorzentrum Augsburg, Deutschland
- Tumorzentrum Berlin, Deutschland
- Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer / Comprehensive Cancer Center Freiburg (USCCCCF), Deutschland
- Tumorzentrum München (TZM), Deutschland
- Tumorzentrum Süd-Ost-Niedersachsen, Deutschland
- University of Washington/Division of Gastroenterology (UWGI), Vereinigte Staaten von Amerika
- Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung im Institut der Deutschen Zahnärzte (ZZQ), Deutschland

HTA-Anbieter

- Agency for Quality and Accreditation in Health Care (AAZ), Kroatien
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS), Kanada
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS ICS III), Spanien
- Andalusian Agency for Health Technology Assessment (AETSA), Spanien
- Agenzia Nazionale per I Servizi Sanitari Regionali (Age.Nas), Italien
- Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA), Italien
- US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Vereinigte Staaten von Amerika

- Adelaide Health Technology Assessment (AHTA), Australien
- Agency for Health Technology Assessment in Poland (AHTApol), Polen
- Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari (ARESS), Italien
- Veneto's Research Centre for e-Health Innovation (ARSENÁL), Italien
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S), Australien
- Regione Emilia Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna (ASR), Italien
- Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T), Spanien
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) / Federal Office of Public Health (FOPH), Schweiz
- Blue Cross BlueShield Association (BCBS), Vereinigte Staaten von Amerika
- Blue Shield of California Foundation (BS-CA), Vereinigte Staaten von Amerika
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada
- Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ, früherer CAHTA), Spanien
- Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment, University of Southern Denmark (CAST), Dänemark
- Center for Drug Evaluation (CDE), Taiwan
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), Frankreich
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Mexiko
- Center for Medical Technology Policy (CMTP), Vereinigte Staaten von Amerika
- Committee for New Health Technology Assessment (CNHTA), Korea
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Großbritannien
- College voor Zorgverzekeringen, Dutch health care insurance board (CVZ), Niederlande
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA), Dänemark

- Deutsche Agentur für Health Technology Assessment – Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI), Deutschland
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS), Brasilien
- Danish Institute for Health Services Research (DSI), Dänemark
- Institute for Healthcare Quality Improvement and Hospital Engineering (EMKI), Ungarn
- National Institute for Strategic Health Research (ESKI), Ungarn
- Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile (ETESA), Chile
- School of Health Administration (FEGAS), Spanien
- Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA), Finnland
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Deutschland
- Gesundheit Österreich GmbH (GÖG/BIQG), Österreich
- Gezondheidsraad (GR), Niederlande
- Hospital authority Hong Kong (HA), Hongkong
- Haute Autorité de Santé (HAS), Frankreich
- Health Information and Quality Authority (HIQA), Irland
- Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP)
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC), Thailand
- HTA and Health Services Research (HTA-HSR/DHTA), Neuseeland
- Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB), Österreich
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Vereinigte Staaten von Amerika
- Israel Center for Technology Assessment in Health Care (ICTAHC), Israel
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS), Argentinien
- Institute of Health Economics (IHE), Kanada
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Deutschland
- Institute for Rational Pharmacotherapy (IRP), Dänemark

- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgien
- Turkish Evidence-Based Medicine Association (KDTD), Türkei
- National Authority of Medicines and Health Products (INFARMED), Portugal
- Agency for Medicinal Products and Medical Devices (JAZMP), Slowenien
- Kaiser Permanente, Vereinigte Staaten von Amerika
- The Social Insurance Institution of Finland (Kela), Finnland
- Agenzia di Sanità Pubblica, Regione Lazio (Laziosanità), Italien
- Ludwig Boltzmann Institut for Health Technology Assessment (LBI), Österreich
- Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS), Malaysia
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Großbritannien
- Medical Advisory Secretariat within the Ontario Ministry of Health and Long-Term Care Health Strategies Division (MAS), Kanada
- Ministry of Health – (MOH CZ), Tschechische Republik
- Ministry of Health – MOH RS), Serbien
- Ministry of Health – (MOH Spain), Spanien
- Ministry of Health – (MOH Indonesia), Indonesien
- Ministry of Health – (MOH Singapore), Singapur
- Medical Services Advisory Committee (MSAC), Australien
- Medical Technologies Association of Australia (MTAA), Australien
- Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health (MTU-SFOPH), Schweiz
- National Board of Health (NBoH), Dänemark
- National Centre for Pharmacoeconomics, St. James’s Hospital (NCPE), Irland
- National Centre of Public Health Protection (NCPHP), Bulgarien

- Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA-NIHR), Großbritannien
- Newcastle University, Großbritannien
- National Healthcare Group (NHG), Singapur
- National Institute for Clinical Excellence (NICE), Großbritannien
- National Institute of Public Health of the Republic of Slovenia (NIPH-RS), Slowenien
- National Library of Medicine (NLM), Vereinigte Staaten von Amerika
- National School of Public Health (NSPH), Griechenland
- National Horizon Scanning Centre (NHSC), Großbritannien
- Quality Improvement Scotland (NHS QIS), Großbritannien
- Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC), Norwegen
- Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA), Spanien
- Programs for Assessment of Technology in Health Research Institute (PATH), Kanada
- Australian Government, Department of Health and Ageing (PBAC), Australien
- Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Großbritannien
- Pharmaceutical Management Agency of New Zealand (PHARMAC), Neuseeland
- Queensland Health – Queensland Policy and Advisory Committee for New Technology (QPACT), Australien
- Regione Veneto, Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari (Regione Veneto), Italien
- Regione Lombardia Direzione Generale Sanita (Reglom-DGSAN), Italien
- Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Niederlande
- Branchenverband der schweizerischen Krankenversicherer (santésuisse), Schweiz
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Schweden
- Technology Assessment Group, University of Sheffield (SCHARR), Großbritannien
- State Institute for Drug Control (SIDC), Tschechien
- Singapore Health Service (SingHealth), Singapur

- Slovak Agency for Health Technology Assessment (SLOVATHA), Slowakei
- Swiss Network for HTA (SNHTA), Schweiz
- SPC on Standardization and HTA
- Ministry for Social Policy, Strategy and Sustainability Division (SSD/MSOC), Malta
- Centre for Public Health, Central Denmark Region, department HTA and Health Services Research (Sundhed.dk), Dänemark
- Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV), Schweden
- Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Spanien
- Unidad de Financiamiento Internacional de Salud (UFI-SALUD), Argentinien
- Private Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Österreich
- University of Tartu – Department of Public Health (UTA), Estland
- HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital (UVT), Italien
- State Health Care Accreditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania (VASPVT), Litauen
- VA Technology Assessment Program (VATAP), Vereinigte Staaten von Amerika
- Centre of Health Economics (VEC), Lettland
- The Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw), Niederlande

Anhang C – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Leitlinienmanuale

Nicht E1:

1. Agency for Healthcare Research and Quality. The National Guideline Clearinghouse: fact sheet [online]. 07.2000 [Zugriff: 18.01.2011]. URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/ngcfact.htm>.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence-based practice centers [online]. 10.2010 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/epc>.
3. American Collge of Chest Physicians. Evidence-based guideline development process [online]. [Zugriff: 29.11.2010]. URL: <http://www.chestnet.org/accp/guidelines/development-process>.
4. Brunner H. Guideline für Guidelines. Schweiz Arzteztg 2000; 81(9): 464-466.
5. Caring for Australasians with Renal Impairment. The CARI Guidelines: Caring for Australians with Renal Impairment; glossary of terms [online]. 07.2005 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.cari.org.au/CKD_evaluation_function_list_published/Glossary_of_Terms_Evaluation_of_Renal_Function.pdf.
6. Finnish Medical Society. EBM Guidelines evidence summaries [online]. In: EBM Guidelines. 01.02.2008 [Zugriff: 22.01.2010]. URL: <http://ebmg.wiley.com/ebmg>.
7. Guidelines Advisory Committee. Key highlights of the GAC's review process [online]. 2010 [Zugriff: 25.02.2011]. URL: <http://www.gacguidelines.ca/index.cfm?pagepath=&id=18847>.
8. Haute Autorité de Santé. Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales [online]. 01.2000 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/effimeth.pdf>.
9. Haute Autorité de Santé. Principes de mise en oeuvre d'une démarche qualité en établissement de santé [online]. 18.07.2002 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240644/principes-de-mise-en-oeuvre-d-une-demarche-qualite-en-etablissement-de-sante.
10. Haute Autorité de Santé. Maîtrise statistique des processus en santé: comprendre et expérimenter [online]. 12.2004 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866057/maitrise-statistique-des-processus-en-santeguide2005.
11. Haute Autorité de Santé. Méthodologie générale d'élaboration des protocoles thérapeutiques « hors-GHS » [online]. 09.01.2007 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methodologie_generale_delaboration_des_protocoles_therapeutiques_hors-ghs.pdf.

12. Haute Autorité de Santé. Méthode d'élaboration des guides patients pour les ALD [online]. 05.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/methode_guide_ald_patient.pdf.

13. Haute Autorité de Santé. Elaboration de critères de qualité pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles [online]. 05.2007 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/criteres_de_qualite_pour_levaluation_et_lamelioration_de.pdf.

14. Haute Autorité de Santé. Rapid assessment method for assessing medical and surgical procedures [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.10.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapid_assessment_method_eval_actes.pdf.

15. Haute Autorité de Santé. General method for assessing health technologies [online]. 06.2007 [Zugriff: 26.11.2010]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/general_method_eval techno.pdf.

16. Haute Autorité de Santé. Cadre de coopération avec les associations de patients et d'usagers [online]. 04.2008 [Zugriff: 01.03.2011]. URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cadre_cooperation_associations_patients_usagers.pdf.

17. Joanna Briggs Institute. Reviewer's manual: 2008 edition. Adelaide: JBI; 2008. URL: http://www.joannabriggs.edu.au/Documents/JBIReviewManual_CiP11449.pdf.

18. Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery. Changing practice: appraising systematic reviews [online]. 2000 [Zugriff: 10.11.2010]. URL: <http://connect.jbiconnectplus.org/ViewSourceFile.aspx?0=4311>.

19. Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery. Changing practice: introduction to systematic reviews [online]. 2001 [Zugriff: 10.11.2010]. URL: <http://www.jbiconnectplus.org/ViewSourceFile.aspx?0=4318>.

20. National Health and Medical Research Council. How NHMRC develops its guidelines [online]. 29.10.2009 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/how.htm>.

21. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines [online]. 19.01.2011 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/subjects/clinical.htm>.

22. New Zealand Guidelines Group. Evidence and effectiveness: checklists for DHB decision makers [online]. 2003 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.nzgg.org.nz/download/files/Evidence_Effectiveness_DHB_Checklists.pdf.
23. New Zealand Guidelines Group. Tools for guideline development and evaluation [online]. 01.2003 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: <http://www.g-i-n.net>.
24. New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaption/synthesis of guidelines [online]. 25.09.2007 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?fuseaction=evidence&fusesubaction=article&documentID=10&articleID=54>.
25. New Zealand Guidelines Group. Grading system for guidelines. Wellington: NZGG; 2004.
26. Obrist R. Guidelines: was sie sollten und was sie tun. Schweiz Arzteztg 2001; 82(24): 1278-1281.
27. Pavlidis N, Hansen H, Stahel R. ESMO clinical practice guidelines: development, implementation and dissemination. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 5): v7-v8.
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline development in fifty easy steps [online]. [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/50steps.pdf>.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Patient involvement in SIGN guidelines [online]. 2007 [Zugriff: 24.02.2011]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/guidelines%20leaflet.pdf>.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Reviewing a draft SIGN guideline: information for lay reviewers [online]. 2007 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/patient%20peer%20review%20leaflet.pdf>.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN guidelines: information for patients, carers and members of the public [online]. 2007 [Zugriff: 09.03.2011]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/patient%20general%20booklet%202007.pdf>.
32. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Patient involvement in SIGN guideline development [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 29.11.2010]. URL: <http://www.sign.ac.uk/patients/index.html>.
33. Therapeutic Guidelines. How therapeutic guidelines are produced [online]. [Zugriff: 10.11.2010]. URL: <http://www.tg.org.au/index.php?sectionid=81#independence>.
34. Weibel ER. Von der Evidenz zur Guideline. Schweiz Arzteztg 2000; 81(9): 453-456.

35. Wellington School of Medicine. Clinical practice guidelines: a selective literature review [online]. 03.2001 [Zugriff: 17.03.2011]. URL: http://www.nzgg.org.nz/download/files/WSM_literature_review.pdf.

36. Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung im Institut der Deutschen Zahnärzte. Ablaufschema für die Erstellung und Koordination von Leitlinien [online]. 18.06.2010 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: [http://www3.zzq-koeln.de/zzqpubl3.nsf/3cc6dbfad22add71c125733300412758/65ce99155350202dc12573ed0045a99e/\\$FILE/Ablaufschema.pdf](http://www3.zzq-koeln.de/zzqpubl3.nsf/3cc6dbfad22add71c125733300412758/65ce99155350202dc12573ed0045a99e/$FILE/Ablaufschema.pdf).

Nicht E2:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Continuing professional development: a manual for SIGN guideline developers. Edinburgh: SIGN; 2002. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/cpd.pdf>.

Nicht E3:

1. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Elaboración de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud: manual metodológico. Madrid: I+CS; 2007. URL: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/documentos/Manual%20metodologico%20-%20Elaboracion%20GPC%20en%20el%20SNS.pdf>.

Nicht E4:

1. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris: ANAES; 1999. URL: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/GuideRPC.pdf>.

2. Lottes G, Schober O. Editorial: Entwicklung einer Leitlinie [online]. [Zugriff: 25.02.2011]. URL: http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/entw_leitlinie.php?navId=53.

3. Zahnärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung im Institut der Deutschen Zahnärzte. Leitlinien für Leitlinien: methodische Empfehlungen für Leitlinien in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde [online]. 19.05.1999 [Zugriff: 14.12.2010]. URL: [http://www3.zzq-koeln.de/zzqpubl3.nsf/\(Kat2-N\)/2E76D2D1E9F7B8A7C12573ED00471A20](http://www3.zzq-koeln.de/zzqpubl3.nsf/(Kat2-N)/2E76D2D1E9F7B8A7C12573ED00471A20).

Nicht E5:

1. Clinical Epidemiology Centre. Recommendations pour la préparation: de recommandations de pratique clinique ('guidelines'). Lausanne: CePiC; 2003.

2. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique. Paris: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; 2002.

3. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Définitions d'une recommandation, d'un standard, d'une option et des niveaux de preuve à appliquer dans les SOR. Paris: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; 2005.

4. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Guide méthodologique 2005 pour la définition, la mise en oeuvre, et la réalisation pratique d'une veille scientifique destinée à identifier la nécessité de mise à jour de Recommandations pour la pratique clinique. Paris: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; 2005.

5. Finnish Medical Society. Home [online]. [Zugriff: 18.03.2011]. URL: <http://www.kaypahoito.fi/web/english/home>.

HTA-Manuale

Nicht E1:

1. Australian Government Department of Health and Ageing. Review of health technology assessment in Australia [online]. 12.2009 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/00E847C9D69395B9CA25768F007F589A/\\$File/hta-review-report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/00E847C9D69395B9CA25768F007F589A/$File/hta-review-report.pdf).
2. Denis A, Simoens S, Fostier C, Mergaert L, Cleemput I. Policies for rare diseases and orphan drugs [online]. 19.02.2010 [Zugriff: 28.02.2011]. (KCE reports; Band 112C). URL: <http://kce.fgov.be/Download.aspx?ID=2161>.
3. Institute for Clinical and Economic Review. Methodology: ICER Integrated Evidence Rating™ [online]. 2009 [Zugriff: 18.03.2011]. URL: http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=16&Itemid=3.
4. Institute for Clinical and Economic Review. The ICER appraisal process: comparisons with AHRQ's methodology [online]. [Zugriff: 18.03.2011]. URL: http://www.icer-review.org/index.php/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=100&Itemid=4.
5. Pharmaceutical Management Agency of New Zealand. Recommended methods to derive clinical inputs for proposals to PHARMAC: version 1B [online]. 20.07.2005 [Zugriff: 18.02.2011]. URL: <http://www.pharmac.govt.nz/2008/05/19/Recommended%20methods%20to%20derive%20clinical%20inputs%20for%20proposals%20to%20PHARMAC%20.pdf>.

Nicht E3:

1. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de tecnologías médicas basada en la evidencia [online]. 12.1998 [Zugriff: 28.02.2011]. URL: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/evaluacion_tecnologias.pdf.
2. Asua J, Gutierrez Ibarluzea I, Lopez Argumedo M. La identificación de tecnologías sanitarias emergentes [online]. 28.04.2002 [Zugriff: 18.02.2011]. URL: http://www.osanet.euskadi.net/r85-osteba/es/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/adjuntos/sortek.pdf.
3. Basque Office for Health Technology Assessment. Priorización de los temas a evaluar [online]. 04.1996 [Zugriff: 18.02.2011]. URL: http://www.osanet.euskadi.net/r85-osteba/es/contenidos/informacion/osteba_formacion/es_osteba/adjuntos/temasEvaluar.pdf.
4. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Evaluation de tecnologías para la salud en el nivel micro [online]. 2010 [Zugriff: 24.11.2010]. (Revista de difusión de la

Dirección de Evaluación de Tecnologías en Salud; Band 4). URL:
http://www.cenetec.gob.mx/interior/gaceta_2_3_2/portada.html.

5. Gutiérrez Ibarluzea I. Protocolos de búsqueda bibliográfica [online]. 28.05.2002 [Zugriff: 18.02.2011]. URL: http://www.osanet.euskadi.net/r85-ostebe/es/contenidos/informacion/ostebe_ formacion/es_ostebe/adjuntos/bibliografia.pdf.

6. Ministry of Health of Brazil. Diretrizes metodológicas para estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde [online]. 2009 [Zugriff: 03.12.2010]. URL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf

Nicht E5:

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising orphan drugs [online]. 16.03.2006 [Zugriff: 17.02.2011]. URL: <http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/smt/120705item4.pdf>.

Anhang D – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. med. Michaela Eikermann, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Maren Walgenbach, Dipl. Gesundheitsökonomin, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Christoph Mosch, Dipl. Gesundheitsökonom, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Externe Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Dr. med. Annette Zentner, FB Management im Gesundheitswesen, TU Berlin	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter³ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

³ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.