

**Wissenschaftliche Ausarbeitung zur
methodischen Bewertung eines
Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge
und Qualität des Behandlungsergebnisses bei
seltenen Erkrankungen mit geringer Fallzahl**

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'RAPID REPORT' in white, uppercase letters.

RAPID REPORT

Projekt: V24-07

Version: 1.0

Stand: 30.04.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1993

DOI: 10.60584/V24-07

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Wissenschaftliche Ausarbeitung zur methodischen Bewertung eines Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen mit geringer Fallzahl

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

09.10.2024

Interne Projektnummer

V24-07

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/V24-07>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Ausarbeitung zur methodischen Bewertung eines Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen mit geringer Fallzahl; Rapid Report [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-07>.

Schlagwörter

Mindestmenge, Seltene Krankheiten, Methodische Ausarbeitung, Statistik

Keywords

Minimum Volume, Rare Diseases, Methodological Approach, Statistics as Topic

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia-Martina Messow
- Ralf Bender
- Eva Höfer
- Max Oberste-Frielinghaus
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	4
3 Projektverlauf.....	5
4 Methoden	6
4.1 Informationsbeschaffung.....	6
4.2 Methodische Komponenten	7
5 Ergebnisse	8
5.1 Informationsbeschaffung.....	8
5.1.1 Methodische Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen aus anderen Ländern, sowie von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen	8
5.1.2 Übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen zum Themenkomplex seltene Erkrankungen.....	8
5.1.3 Identifizierung von methodischer Literatur zum Thema: „Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen“	8
5.2 Ergebnisse zu methodischen Komponenten	10
5.2.1 Beurteilung von Übertragbarkeit	15
5.2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Dokumente	15
5.2.1.2 Kriterienkatalog	20
5.2.1.2.1 Krankheitsbild und Krankheitsverlauf.....	20
5.2.1.2.2 Soziodemografische Patientencharakteristika	21
5.2.1.2.3 Erkrankungsspezifische Patientencharakteristika	21
5.2.1.2.4 Diagnosestellung	22
5.2.1.2.5 Begleiterkrankungen	22
5.2.1.2.6 Intervention.....	22
5.2.1.2.7 Durchführung der Intervention.....	23
5.2.1.2.8 Nachsorge.....	23
5.2.1.2.9 Begleitbehandlungen	23

5.2.1.2.10	Endpunkte	24
5.2.1.2.11	Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen	24
5.2.1.2.12	Setting	25
5.2.1.2.13	Weitere Kriterien.....	25
5.2.1.3	Umgang mit den identifizierten Unterschieden	25
5.2.2	Einbindung von Expertinnen und Experten	27
5.2.3	Übertragung von Ergebnissen	27
5.2.4	Studien mit eingeschränkter Vertrauenswürdigkeit im Abgleich mit den Ergebnissen nach Übertragung	28
6	Diskussion	29
7	Fazit	32
8	Literatur	33
Anhang A	Liste der einbezogenen Kriterien zur Bewertung der Übertragbarkeit.....	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Pool der eingeschlossenen Dokumente mit Kriterien zur Bewertung von Übertragbarkeit	9
Tabelle 2: Charakteristika der Dokumente, die Kriterien zur Übertragbarkeit enthalten.....	16
Tabelle 3: Kriterien bezogen auf das Krankheitsbild.....	38
Tabelle 4: Kriterien bezogen auf soziodemografische Patientencharakteristika	39
Tabelle 5: Kriterien bezogen auf erkrankungsspezifische Patientencharakteristika	42
Tabelle 6: Kriterien bezogen auf die Diagnosestellung.....	44
Tabelle 7: Kriterien bezogen auf Begleiterkrankungen.....	44
Tabelle 8: Kriterien bezogen auf die Intervention	45
Tabelle 9: Kriterien bezogen auf die Durchführung der Intervention	46
Tabelle 10: Kriterien bezogen auf die Nachsorge	47
Tabelle 11: Kriterien bezogen auf Begleitbehandlungen.....	47
Tabelle 12: Kriterien bezogen auf die Endpunkte.....	49
Tabelle 13: Kriterien bezogen auf die Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen	52
Tabelle 14: Kriterien bezogen auf das Setting	53

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehensweise zur Untersuchung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIHTA	Austrian Institute for Health Technology Assessment
CDA	Canada's Drug Agency
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ERN	Europäische Referenznetzwerke für Menschen mit seltenen und komplexen Krankheiten niedriger Prävalenz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NAMSE	Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NARSE	Nationales Register für Seltene Erkrankungen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SE-ATLAS	Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 09.10.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, in einem wissenschaftlichen Bericht darzulegen, ob und wie auch für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen mit entsprechend geringen Fallzahlen ohne eine hinreichend aussagekräftige Studienlage eine für die Festlegung von Mindestmengen erforderliche methodische Bewertung der Abhängigkeit zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V erfolgen kann.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erarbeitung einer Methodik zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen mit entsprechend geringen Fallzahlen ohne eine hinreichend aussagekräftige Studienlage.

Methoden

Der vorliegende Auftrag umfasst die Ausarbeitung von Möglichkeiten, wie der Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen bewertet werden kann. Diese Ausarbeitung wurde durch eine orientierende Informationsbeschaffung unterstützt, mit dem Ziel der Identifikation von methodischen Dokumenten zu folgenden Aspekten:

- methodische Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen aus anderen Ländern, sowie von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen,
- übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen zum Themenkomplex seltene Erkrankungen,
- methodische Literatur zum Thema Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen.

Die Informationsbeschaffung zu methodischen Dokumenten für den vorliegenden Auftrag umfasste vorausgegangene methodische Arbeiten am Institut zum Thema Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen sowie zum Thema Mindestmengen, eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE, eine Website-Suche bei anderen HTA-Agenturen und Zertifizierungsstellen sowie basierend auf zuvor identifizierten methodischen Dokumenten das Sichten von Referenzlisten, die Verwendung der „Cited Reference“-Funktion in Semantic Scholar und der „Similar Articles“-Funktion in PubMed.

Es wurden methodische Eckpunkte formuliert, die hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Zusammenhängen zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zwischen Populationen und / oder Interventionen zu berücksichtigen sind.

Ergebnisse

Im Rahmen der orientierenden Informationsbeschaffung wurden keine Dokumente zu methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen aus anderen Ländern oder von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen identifiziert. Ebenso wurde keine relevante übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert.

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen wurde folgende Methode erarbeitet: Der erste Schritt bei der Bearbeitung von Aufträgen zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für bestimmte risikobehaftete Interventionen durch das IQWiG besteht in einer umfassenden Informationsbeschaffung (enthält u. a. eine systematische Literaturrecherche) zu geeigneten Studien. Werden geeignete Studien identifiziert, so werden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Vertrauenswürdigkeit geprüft. Aus folgenden Gründen können sich hier Einschränkungen ergeben: mangelnde Präzision aufgrund von kleinen Fallzahlen und Ungenauigkeiten in den verwendeten Abrechnungsdaten oder in der Codierung, die aufgrund der kleinen Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen verstärkt ins Gewicht fallen. Werden Studien mit hinreichend vertrauenswürdigen Ergebnissen identifiziert, so wird im Weiteren vorgegangen wie bei den Rapid Reports zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für Erkrankungen beziehungsweise Interventionen mit einer aussagekräftigeren Datenlage. Werden ausschließlich Studien mit einer geringen Vertrauenswürdigkeit identifiziert, können diese gegebenenfalls im Rapid Report ergänzend dargestellt werden. Um eine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses treffen zu können, muss jedoch weitere Evidenz herangezogen werden. In diesem Fall, oder im Fall, dass keine geeigneten Studien identifiziert wurden, kann eine Übertragung von Evidenz zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses von einer anderen Population oder Intervention auf die im Auftrag genannte in Betracht gezogen werden.

Ausschlaggebend für die Bewertung der Angemessenheit, eine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auf Basis einer Übertragung von Evidenz zu treffen, sind immer klinische, verfahrensbezogene Überlegungen bezüglich der jeweiligen spezifischen Population und / oder Intervention. Daher kann keine allgemeingültige Checkliste erstellt werden. Es kann lediglich ein Katalog von potenziell relevanten Kriterien herangezogen werden. Die einzelnen Kriterien thematisieren verschiedene Aspekte, die bei der Beurteilung der Übertragbarkeit zwischen Populationen

und / oder Interventionen gegebenenfalls relevant sind und dann entsprechend berücksichtigt werden sollten. Die Beurteilung der Übertragbarkeit muss für jeden Endpunkt separat erfolgen.

Bei der Informationsbeschaffung wurden keine Dokumente identifiziert, die explizit die Beurteilung von Übertragbarkeit im Kontext von Studien zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses thematisieren. Daher wurden für die Erarbeitung des Kriterienkatalogs Dokumente zur Übertragbarkeit aus anderen Kontexten, beispielsweise aus dem Bereich systematischer Übersichtsarbeiten, herangezogen. Es wurden 15 Dokumente identifiziert, die Kriterien zur Übertragung von Evidenz nennen. Die in den Dokumenten genannten Kriterien wurden extrahiert und zu einem Katalog von Kriterien für die Fragestellung des Rapid Reports zusammengestellt.

Der erarbeitete Katalog umfasst Kriterien zu folgenden Themenkomplexen:

- Krankheitsbild und Krankheitsverlauf
- Soziodemografische Patientencharakteristika
- Erkrankungsspezifische Patientencharakteristika
- Diagnosestellung
- Begleiterkrankungen
- Intervention
- Durchführung der Intervention
- Nachsorge
- Begleitbehandlungen
- Endpunkte
- Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen
- Setting
- Weitere Kriterien, die nicht in den vorherigen Punkten enthalten sind

Ziel der Verwendung der Kriterien ist es, Unterschiede zwischen den Populationen und / oder Interventionen zu identifizieren, die für die Übertragbarkeit relevant sein können. Werden solche Unterschiede identifiziert, ist für jeden Endpunkt zu prüfen, ob eine Übertragung der Ergebnisse, eventuell unter Einschränkungen, sinnvoll ist und inwiefern sie bei der Interpretation der übertragenen Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Die Auswahl der Kriterien und ihre Beurteilung erfordert klinischen und / oder verfahrensbezogenen Sachverstand und sollte daher in der Regel unter Einbeziehung von klinischen

Expertinnen und Experten sowohl für die Zielpopulation / -intervention als auch für die zu übertragende Population / Intervention erfolgen. Des Weiteren kann für die Entscheidung, welche Ausgangspopulation(en) oder -intervention(en) für eine Übertragung auf die Zielpopulation und -intervention grundsätzlich infrage kommen und, im Falle mehrerer geeigneter Ausgangspopulationen oder -interventionen, welche prioritär betrachtet werden sollen, zusätzlich externe Evidenz, zum Beispiel in Form von systematischen Übersichtsarbeiten, hinzugezogen werden.

Ist eine oder sind mehrere Ausgangspopulation(en) und -intervention(en) festgelegt, so wird – entsprechend dem methodischen Vorgehen bei nicht seltenen Erkrankungen bzw. Interventionen – für die jeweiligen Ausgangspopulationen bzw. -interventionen eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt und der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bewertet.

Fazit

In dem vorliegenden Rapid Report wurde eine Methodik zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen erarbeitet. Im ersten Schritt erfolgt immer eine umfassende Informationsbeschaffung von Studien für die gegebene Fragestellung. Werden keine hinreichend aussagekräftigen Studien identifiziert, kann eine Übertragung von einer anderen Population oder Intervention in Betracht gezogen werden. Hierzu muss geprüft werden, von welcher Population und / oder Intervention dies sinnvoll möglich ist.

Maßgeblich bei der Prüfung auf Übertragbarkeit sind klinische und verfahrensbezogene Überlegungen, die spezifisch für die jeweilige Fragestellung sind. Auf Basis von Kriterien für die Übertragbarkeit von Evidenz in anderen Kontexten wurde ein Katalog von Kriterien erstellt. Dieser Kriterienkatalog soll dazu dienen, Unterschiede zwischen den Populationen und -interventionen abzuwägen und die Übertragbarkeit zu beurteilen. Dies soll in der Regel unter Einbezug klinischer Expertinnen oder Experten erfolgen.

Wenn eine Population bzw. Intervention für die Übertragung der Evidenz identifiziert wurde, kann für diese der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses entsprechend der Methodik bei Rapid Reports zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses mit hinreichend aussagekräftiger Studienlage untersucht werden.

Die Entwicklung der Methode erfolgte auf Basis von Literatur zur Übertragung von Evidenz. Es wurden keine Dokumente zu methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen oder von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen sowie keine übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den gesetzlichen Auftrag Mindestmengen festzulegen [1]. Krankenhäuser dürfen die entsprechende Leistung anschließend in der Regel nur dann erbringen, wenn der Krankenhausträger jährlich darlegt, dass die festgelegte Mindestmenge auch im nächsten Jahr erreicht wird.

Die Mindestmengenregelung soll dazu beitragen, durch mengenmäßige Vorgaben insbesondere bei der Erbringung von komplexen, risikobehafteten Leistungen und Eingriffen die Qualität des Behandlungsergebnisses zu verbessern. Durch den Ausschluss einer Gelegenheitsversorgung soll die Patientensicherheit erhöht und das Behandlungsrisiko minimiert werden. Dieses Ziel der Mindestmengenregelung ist mehrfach durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts bestätigt worden [2-4].

Daher beschließt der G-BA im Zusammenhang mit der Qualitätssicherung bei zugelassenen Krankenhäusern einen Katalog planbarer Leistungen, bei denen die Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistung abhängig ist, und legt für die jeweiligen Leistungen Mindestmengen je Arzt und / oder Standort eines Krankenhauses fest. Gesetzliche Grundlage für diese Festlegung ist § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) [5]. Der Festlegung einer Mindestmenge geht die Beurteilung der Abhängigkeit der Qualität des Behandlungsergebnisses von der Menge der erbrachten Leistung voraus. Als Entscheidungsgrundlage beauftragt der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) regelmäßig mit einer Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für bestimmte risikobehaftete Leistungen oder Eingriffe auf Grundlage entsprechender Studien.

Bisher wurde in Deutschland keine Mindestmengenregelung für eine risikobehaftete Leistung bei seltenen Erkrankungen festgelegt. In der Europäischen Union gilt eine Erkrankung als seltene Erkrankung, wenn weniger als 5 in 10 000 Personen betroffen sind [6].

Seltene Erkrankungen sind von dem Anspruch nicht ausgenommen, Mindestmengen für risikobehaftete Leistungen und Eingriffe zu definieren, um Risiken für Patientinnen und Patienten, die durch Gelegenheitsversorgung entstehen können, zu minimieren.

Für risikobehaftete Leistungen und Eingriffe bei seltenen Erkrankungen sind aufgrund der geringen Häufigkeit dieser Leistungen und Eingriffe geringe Fallzahlen pro Krankenhaus zu erwarten, insbesondere wenn diese dezentral durchgeführt werden. Wenn die Ärztinnen und Ärzte, die diese Behandlungen durchführen, diese nicht für verschiedene Krankenhäuser in einem bestimmten Einzugsgebiet durchführen, sind auch pro Ärztin oder Arzt geringe Fallzahlen zu erwarten. Grundsätzlich ist zu beachten, dass das Problem geringer Fallzahlen,

je nach Häufigkeit der im Fokus stehenden seltenen Erkrankung, auch trotz Maßnahmen zur Verhinderung von Gelegenheitsversorgung (Zentralisierung, Ärztinnen und Ärzte, die für verschiedene Häuser in einem definierten Einzugsgebiet Eingriffe durchführen) bestehen bleiben kann.

Die Verwendung von Analysen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses setzt voraus, dass eine standardisierte Behandlung vorliegt [7]. Zudem muss ggf. entschieden werden, ob die Leistungsmenge auf Ebene des Krankenhauses die entscheidende Größe ist oder die Leistungsmenge auf Ebene der Ärztin / des Arztes. Verlangt die Behandlung einen längeren Aufenthalt im Krankenhaus oder einen höheren Bedarf an stationären Leistungen wie zum Beispiel eine Intensivpflege, so steigt die Bedeutung der Leistungsmenge auf Krankenhaus-ebene [8]. Verlangt die Behandlung jedoch zum Beispiel eine höhere chirurgische Fertigkeit der Operateurin / des Operateurs, so ist die Leistungsmenge auf Ebene der Ärztin / des Arztes die entscheidende Variable [8].

Neben den geringen Fallzahlen kann bei seltenen Erkrankungen der häufig für die Codierung von Diagnosen im ambulanten und stationären Bereich verwendete Schlüssel der deutschen Modifikation der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) für die Nutzung der Daten in Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses eine Herausforderung darstellen. Seltene Erkrankungen werden mit der ICD-10-GM-Klassifizierung oft in Gruppen zusammengefasst oder unspezifisch kodiert [9]. Zusätzlich kann die Nutzung der Codierung des operativen Verfahrens zu Auswertungszwecken eine Herausforderung darstellen, wenn diese nicht über einen für die seltene Erkrankung spezifischen Code, sondern einen allgemeinen Code erfolgt [10]. Die Durchführung von Studien auf der Basis von Krankenhausabrechnungsdaten ist daher für seltene Erkrankungen häufig erschwert. Die Verwendung von Krankenhausabrechnungsdaten kann zusätzliche Unschärfe enthalten, wenn die Leistung durch eine vom Krankenhaus hinzugezogene, spezialisierte externe Fachkraft erbracht wird oder der chirurgische Eingriff in einem anderen Krankenhaus durchgeführt wird.

Für die Festsetzung einer Mindestmenge ist kein zu beweisender Kausalzusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses erforderlich. Jedoch muss eine Studienlage bestehen, die auf einen wahrscheinlichen Zusammenhang hinweist [11]. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen ist die Frage, welche Studienbasis für einen solchen Hinweis gegeben sein muss. Die geringen Fallzahlen von risikobehafteten Leistungen und Eingriffen seltener Erkrankungen, sei sie in einer dezentralen Versorgungslandschaft und / oder einer selbst für seltene Erkrankungen sehr geringen Häufigkeit begründet, erschweren wissenschaftliche Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen

Fallzahl und Qualität des Behandlungsergebnisses, da sich für solche Untersuchungen zumindest einige Krankenhäuser durch hohe Fallzahlen auszeichnen müssen. Deshalb ist zu erwarten, dass keine oder nur sehr wenige geeignete Studien identifiziert werden können. Auf dieser Grundlage wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nur durch die (Weiter-)Entwicklung spezifischer Methoden, wie beispielsweise der Übertragung von Ergebnissen aus Studien zu abweichenden Populationen oder Eingriffen auf die jeweilige seltene Erkrankung, gezeigt werden können.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erarbeitung einer Methodik zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen mit entsprechend geringen Fallzahlen ohne eine hinreichend aussagekräftige Studienlage.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 09.10.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, in einem wissenschaftlichen Bericht darzulegen, ob und wie auch für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen mit entsprechend geringen Fallzahlen ohne eine hinreichend aussagekräftige Studienlage eine für die Festlegung von Mindestmengen erforderliche methodische Bewertung der Abhängigkeit zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V erfolgen kann.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Der vorliegende Auftrag umfasst die Ausarbeitung von Möglichkeiten, wie der Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen bewertet werden kann. Diese Ausarbeitung wurde durch eine Informationsbeschaffung und -bewertung unterstützt.

Dabei wurden die folgenden Aspekte bearbeitet:

- Identifizierung von methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen aus anderen Ländern, sowie von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen,
- Identifizierung von übergeordneter methodischer Literatur zu Mindestmengen zum Themenkomplex seltene Erkrankungen,
- Identifizierung von methodischer Literatur zum Thema: „Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen“.

4.1 Informationsbeschaffung

Die orientierende Informationsbeschaffung für den vorliegenden Auftrag umfasste:

- vorausgegangene methodische Arbeiten am Institut zum Thema Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen, sowie zum Thema Mindestmengen,
- Literaturrecherche nach methodischen Dokumenten in MEDLINE,
- Website-Suche nach methodischen Dokumenten anderer HTA-Agenturen (NICE, AHRQ, CDA, JohannaBriggs, SIGN und AIHTA) und Zertifizierungsstellen zu diesem Themenfeld,
- weitere Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten der identifizierten methodischen Dokumente,
 - Verwendung der „Cited Reference“-Funktion in Semantic Scholar sowie der „Similar Articles“-Funktion in PubMed ausgehend von zuvor identifizierten methodischen Dokumenten.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente

Suche und Auswahl der methodischen Dokumente fand jeweils durch 1 Person statt. Die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgt durch eine 2. Person. Die Dokumentation im Rapid Report beschränkt sich auf die Darstellung der konkreten Ergebnisse.

4.2 Methodische Komponenten

Folgender Ansatz zur methodischen Herangehensweise wurde ausgearbeitet.

- Formulierung von Eckpunkten hinsichtlich der Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Zusammenhängen zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zwischen Populationen und / oder Interventionen
- weitere methodische Aspekte, die im Laufe der Bearbeitung identifiziert wurden:
 - generelles Vorgehen zur Überprüfung eines Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen
 - Umgang mit Studien mit eingeschränkter Vertrauenswürdigkeit, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für die auftragsgegenständliche Population und Intervention untersuchen

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbeschaffung

5.1.1 Methodische Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen aus anderen Ländern, sowie von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen

Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert, die methodische Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen oder von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen enthielten.

5.1.2 Übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen zum Themenkomplex seltene Erkrankungen

Es wurde keine relevante übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert.

5.1.3 Identifizierung von methodischer Literatur zum Thema: „Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen“

Die bei der orientierenden Informationsbeschaffung zu methodischen Arbeiten identifizierten Dokumente wurden gesichtet. Insgesamt 15 Dokumente enthielten Kriterien zur Bewertung von Übertragbarkeit zwischen Populationen oder Interventionen. Diese Dokumente werden in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Pool der eingeschlossenen Dokumente mit Kriterien zur Bewertung von Übertragbarkeit (mehrseitige Tabelle)

Dokument (Abkürzung)	Organisation	Titel
Atkins 2011 [12]	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program
Baxter 2019 [13]	-	Towards greater understanding of implementation during systematic reviews of complex healthcare interventions: the framework for implementation transferability applicability reporting (FITAR)
Bornhöft 2006 [14]	-	Checklist for the qualitative evaluation of clinical studies with particular focus on external validity and model validity
CASP 2018 [15]	Critical Appraisal Skills Programme	Critical Appraisal Skills Programme: making sense of evidence. 12 questions to help you make sense of a cohort study
Dekkers 2010 [16]	-	How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach
Dumortier 2021 [17]	-	Exposure-response modeling for extrapolation from adult to pediatric patients who differ with respect to prognostic factors: Application to everolimus
Ekkernkamp 2003 [18]	-	Methodenmanual für „HTA-Schnellverfahren“ und exemplarisches „Kurz-HTA“: Die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren zur Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen
EMA ICH 2025 [19]	European Medicines Agency (EMA)	ICH guideline E11A on pediatric extrapolation - Scientific guideline
EMA 2018 [20]	European Medicines Agency	Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics
EUnetHTA 2011 [21]	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	Adapting existing HTAs from one country into other settings
Guyatt 2011 [22]	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence – indirectness
Ludwig Boltzmann Institut 2007 [23]	Ludwig Boltzmann Institut HTA (heute AIHTA)	(Internes) Manual – Abläufe und Methoden, Tl. 2
Munthe-Kaas 2019 [24]	-	Systematic mapping of checklists for assessing transferability
SIGN 2019 [25]	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	SIGN 50 – A guideline developer's handbook
Weise 2020 [26]	-	Assessing context suitability (generalizability, external validity, applicability or transferability) of findings in evidence syntheses in healthcare – An integrative review of methodological guidance

Tabelle 1: Pool der eingeschlossenen Dokumente mit Kriterien zur Bewertung von Übertragbarkeit (mehrsseitige Tabelle)

Dokument (Abkürzung)	Organisation	Titel
AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; AIHTA: Austrian Institute for Health Technology Assessment; EMA: European Medicines Agency; EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HTA: Health Technology Assessment; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network		

5.2 Ergebnisse zu methodischen Komponenten

Für die Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen wurden keine methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen in anderen Ländern oder zur Zertifizierung von Krankenhäusern identifiziert. Ebenso wurde keine übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert. Die im folgenden dargestellte Vorgehensweise zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen wurde daher auf Basis der identifizierten methodischen Literatur zum Thema: „Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf andere Populationen / Interventionen“ erarbeitet.

Vorgehensweise zur Untersuchung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen

Entsprechend dem in Abbildung 1 dargestellten Vorgehen ist der erste Schritt bei der Bearbeitung von Aufträgen zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für bestimmte risikobehaftete Interventionen durch das IQWiG die Recherche, bestehend aus einer fokussierten Informationsbeschaffung von systematischen Übersichtsarbeiten und einer umfassenden Informationsbeschaffung von geeigneten Studien. Die Studien müssen präspezifizierten Einschlusskriterien genügen. Während die Einschlusskriterien eine grundsätzliche Verwertbarkeit der Studienergebnisse sichern, findet in einem späteren Bewertungsschritt eine detaillierte Analyse der internen Validität der eingeschlossenen Studien statt.

Aufgrund der in Kapitel 1 beschriebenen Rahmenbedingungen muss davon ausgegangen werden, dass über die Informationsbeschaffung im Rahmen von Bewertungsaufträgen zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen regelhaft keine publizierten Studienergebnisse identifiziert werden. Für den Fall, dass doch Studien identifiziert werden, sollte die Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse kritisch geprüft werden. Die Vertrauenswürdigkeit kann im Kontext seltener Erkrankungen insbesondere aus folgenden Gründen zusätzlich eingeschränkt sein:

- **Mangelnde Präzision aufgrund zu kleiner Fallzahlen**

Kleinere Fallzahlen führen zu einer geringeren Präzision und damit zu breiteren

Konfidenzintervallen um eine Effektschätzung. Damit kann es bei Eingriffen bei seltenen Erkrankungen schwieriger sein, einen Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses nachzuweisen. Dies gilt in noch stärkerem Maße, wenn es sich bei dem untersuchten Qualitätsendpunkt um ein seltenes Ereignis handelt.

- **Ungenauigkeiten in den verwendeten Abrechnungsdaten**

Bei Studien, die auf einer Auswertung von Abrechnungsdaten basieren, ist zu beachten, dass diese oft unvollständig oder ungenau sind, da sie nicht zum Zweck der Forschung, sondern der Abrechnung gesammelt wurden [27,28]. Diese Mängel bei der Dokumentation, zum Beispiel bezüglich der Risikofaktoren und der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten, können aufgrund der kleinen Fallzahlen bei seltenen Erkrankungen verstärkt ins Gewicht fallen und zu einem Verlust an Präzision [27,28] durch fehlerhafte Daten oder nicht auswertbare Fälle führen. Eine weitere Ungenauigkeit in den verwendeten Abrechnungsdaten kann auftreten, wenn ein(e) auf die spezifische seltene Erkrankung spezialisierte(r) Ärztin oder Arzt die Intervention an mehreren Krankenhäusern durchführt. Die Abrechnungsdaten auf Krankenhausebene bilden in diesem Fall die Erfahrung der Ärztin oder des Arztes nicht ab.

- **Ungenauigkeiten in der Codierung seltener Erkrankungen**

In den vor 2023 in Deutschland erfassten Gesundheitsdaten sind seltene Erkrankungen häufig nicht spezifisch zu erkennen. In der ICD-10-GM Klassifikation werden weniger als 10 Prozent der seltenen Erkrankungen über einen spezifischen Diagnosecode abgebildet [29]. Die Codierung von seltenen Erkrankungen mithilfe der ICD-10-GM erfolgt häufig nur in einer Gruppe ähnlicher Erkrankungen, die zudem meistens häufiger sind [30]. Zur spezifischeren Klassifikation wurde auf europäischer Ebene die Orphanet-Nomenklatur für seltene Erkrankung erarbeitet [31]. Auf Basis dieser ORPHAcodes entwickelte das damalige Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) die sogenannte Alpha-ID-SE-Datei. Diese Datei enthält mehr als 15 000 mit Orpha-Kennnummern verknüpfte Diagnosebezeichnungen von seltenen Erkrankungen, wobei es für die meisten seltenen Erkrankungen mehrere Diagnosebezeichnungen gibt. Mithilfe der Alpha-ID-SE-Datei können die versorgenden Gesundheitseinrichtungen eine standardisierte und einfache Codierung von seltenen Erkrankungen mittels ICD-10-GM und Orpha-Kennnummer vornehmen. Seit 2023 ist im stationären Sektor die eindeutige Codierung für seltene Erkrankung mithilfe der ICD-10-GM-Codierung in Kombination mit der Orphanet-Nomenklatur verpflichtend [29]. Bei Studien zur Versorgung von Menschen mit einer seltenen Erkrankung im deutschen Versorgungskontext, die auf der Auswertung von Abrechnungsdaten basieren und Daten aus einem Zeitraum auswerten, der zumindest teilweise vor Einführung der verpflichtenden Codierung über die Alpha-ID-SE-Datei liegt, ist daher die Aussagekraft der Ergebnisse zu hinterfragen. Bei Studien, die Daten aus anderen Ländern verwenden, muss im Einzelfall geprüft werden, inwiefern

die seltene Erkrankung anhand der verwendeten Codes und Auswahlkriterien eindeutig identifizierbar ist.

Werden Studien identifiziert, die hinreichend vertrauenswürdig sind, so wird im Weiteren vorgegangen wie bei bisherigen Rapid Reports zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses.

Werden Studien identifiziert, die nicht ausreichend vertrauenswürdig sind, um aus ihnen allein Aussagen ableiten zu können, aber auch nicht so wenig vertrauenswürdig, dass die Ergebnisse als nicht verwertbar eingestuft werden müssen, werden die Ergebnisse dieser Studien ergänzend dargestellt. Es muss jedoch weitere Evidenz herangezogen werden, um Aussagen zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses machen zu können.

In dem Fall, dass keine geeigneten Studien identifiziert wurden, die ausreichend vertrauenswürdig sind, um aus ihnen allein Schlussfolgerungen über den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses abzuleiten, wird versucht, weitere Evidenz heranzuziehen. Dafür kann eine Übertragung von Evidenz zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses von einer anderen Population oder Intervention auf die im Auftrag genannte in Betracht gezogen werden.

Definition von Übertragbarkeit

Die im jeweiligen Auftrag genannte Population wird im Folgenden als Zielpopulation bezeichnet, die Population, von der Evidenz auf die Zielpopulation übertragen werden soll, wird als Ausgangspopulation bezeichnet. Analog werden die Behandlungsleistungen als Ausgangsintervention und Zielintervention bezeichnet. Mit Ausgangsfragestellung wird die Kombination aus Ausgangspopulation und -intervention bezeichnet, Zielfragestellung ist analog definiert.

Im Zusammenhang mit der Übertragbarkeit von Evidenz werden in der Literatur verschiedene Begriffe verwendet [12]: Anwendbarkeit (Applicability), externe Validität (external Validity), Verallgemeinerbarkeit (Generalisability), Direktheit / Indirektheit (Directness / Indirectness) und Relevanz (Relevance). Im Folgenden wird der Begriff „Übertragbarkeit“ verwendet.

Es existieren eine Reihe verschiedener Definitionen für die genannten Begriffe (vgl. beispielsweise [12] und [22]). Im Rahmen dieses Rapid Reports wird Übertragbarkeit definiert als das Ausmaß, in dem der für die Ausgangspopulation beobachtete Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bestehen bleibt, wenn die Zielpopulation von der Ausgangspopulation abweicht und / oder wenn die Zielintervention von der Ausgangsintervention abweicht.

Allgemeiner Projektablauf

Die allgemeine Vorgehensweise zur Untersuchung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Durchführung der Recherchen für die Zielfragestellung sowie die Identifikation einer potenziellen Ausgangspopulation / -intervention und ihre Prüfung auf Übertragbarkeit und die diesbezüglichen Vorabrecherchen können ggf. parallel erfolgen.

Die fokussierte Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten im Rahmen der Bearbeitung der auftragsgegenständlichen Fragestellung dient zugleich der Identifikation externer Evidenz, die für die Festlegung einer potenziellen Ausgangspopulation / -intervention herangezogen werden kann. Eine weitere Entscheidungsgrundlage für die Festlegung einer potenziellen Ausgangspopulation / -intervention bildet der Austausch mit klinischen Expertinnen und Experten für die seltene Erkrankung und ggf. auch klinischen Expertinnen und Experten für die potenzielle Ausgangspopulation / -intervention. Des Weiteren sollten vor der Festlegung der Ausgangspopulation / -intervention Vorabrecherchen erfolgen, anhand derer der Erfolg einer umfassenden Informationsbeschaffung abgeschätzt werden kann.

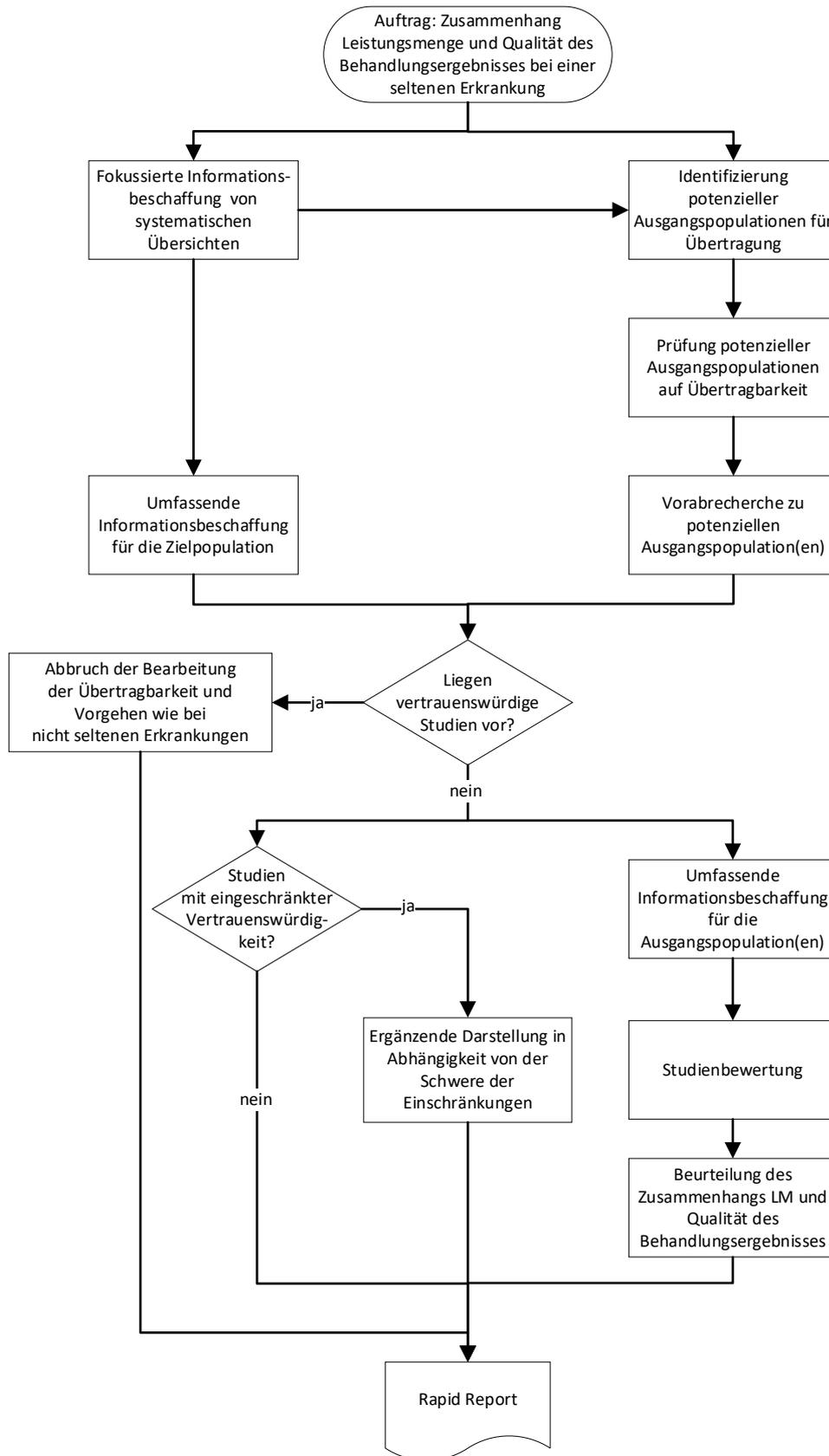


Abbildung 1: Vorgehensweise zur Untersuchung des Zusammenhangs von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen

5.2.1 Beurteilung von Übertragbarkeit

Ausschlaggebend für die Bewertung der Angemessenheit, eine Aussage zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses von einer Ausgangspopulation auf die Zielpopulation oder von einer Ausgangsintervention auf die Zielintervention zu übertragen, sind immer klinische, verfahrensbezogene Überlegungen bezüglich der jeweiligen spezifischen Population und / oder Intervention. Das Festlegen einer allgemeingültigen Checkliste mit Kriterien, die eine Übertragung von einer Ausgangsfragestellung auf die Zielfragestellung erlauben, ist daher nicht möglich. Es können lediglich Kriterien festgehalten werden, für die zu prüfen ist, ob sie sich zwischen der Ausgangsfragestellung und der Zielfragestellung unterscheiden und inwiefern dies eine Übertragung der Ergebnisse zulässt oder nicht.

Inwiefern eine Übertragung zwischen Ausgangsfragestellung und Zielfragestellung möglich ist, muss für jeden Endpunkt getrennt beurteilt werden. So ist beispielsweise denkbar, dass die Gesamtmortalität von der Ausgangsintervention auf die Zielintervention innerhalb derselben Erkrankung übertragbar ist, während das Auftreten bestimmter Komplikationen, deren Häufigkeit mit der seltenen Erkrankung selbst assoziiert ist, nicht übertragbar ist.

Auch wenn keine allgemeingültige Checkliste von Kriterien erstellt werden kann, wurde dennoch ein Katalog von Kriterien erstellt, die bei der Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses zwischen Interventionen oder Populationen gegebenenfalls relevant sind und bedacht werden sollten (siehe Abschnitt 5.2.1.2).

5.2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Dokumente

Bei der Informationsbeschaffung wurden keine Dokumente identifiziert, die explizit die Beurteilung von Übertragbarkeit im Kontext von Studien zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses thematisieren. Daher wurde für die Erarbeitung des Kriterienkatalogs auf Arbeiten zur Übertragbarkeit von Evidenz im Rahmen von klinischen Studien und Kohortenstudien sowie zur Übertragbarkeit von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und zwischen Gesundheitssystemen zurückgegriffen. Tabelle 2 fasst die Charakteristika der Dokumente zusammen, aus denen Kriterien für die Erstellung des Kriterienkatalogs verwendet wurden.

Tabelle 2: Charakteristika der Dokumente, die Kriterien zur Übertragbarkeit enthalten (mehreseitige Tabelle)

Dokument	Anwendungsbereich	Übertragung: ▪ Ausgang ▪ Ziel	Terminologie für Übertragbarkeit und ggf. Definition (Originalwortlaut)
Atkins 2011	Bewertung der Anwendbarkeit von Erkenntnissen aus klinischen Studien bei der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienpopulation ▪ interessierende Population 	Applicability: The extent to which the effects observed in published studies are likely to reflect the expected results when a specific intervention is applied to the population of interest under “real-world” conditions. [Seite 1199]
Baxter 2019	Bei der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten Erfassung und Analyse von Faktoren, die bezüglich Übertragbarkeit komplexer Gesundheitsintervention von Bedeutung sind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienkontext ▪ Spezifischer Anwendungs- oder Entscheidungskontext 	Transferability: However, “generalisability” (synonymous with external validity) is usually used to refer to whether the results of a study might be relevant to other general sites and populations. Whereas “applicability” typically refers to feasibility and process, providing insights into whether and how an intervention may be implemented elsewhere in a particular context. The term “transferability” is similar to “generalisability” in referring to the likelihood of replication of outcomes, but in common with applicability, it is distinguished from generalisability by relating to outcomes in a specific context. [Seite 2]
Bornhöft 2006	Bewertung der externen Validität klinischer Studien im Planungsprozess der Studie oder bei der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienpopulation ▪ Allgemeinbevölkerung 	External validity: The extent to which the effects observed in a study truly reflect what can be expected in a target population beyond the people included in the study, which includes the possibility to transfer and apply study results to a distinct population / decision and patient's situation. [Seite 3]
CASP 2018	Bewertung von Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohortenstudie ▪ lokaler Kontext 	Will the results help locally? [Seite 6]
Dekkers 2010	Beurteilung der externen Validität der Ergebnisse klinischer Studien zu therapeutischen Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienpopulation ▪ Personen, die nicht zur Studienpopulation gehören 	External validity: External validity will be used to denote the question whether the study results are valid for patients other than those in the original study population in a treatment setting that is in all respects equal to the treatment setting of the original study. Applicability: We refer to applicability as the question whether study results are valid for patients to whom results are generalizable but who are in a different treatment setting than the original study population. [Seite 90]

Tabelle 2: Charakteristika der Dokumente, die Kriterien zur Übertragbarkeit enthalten (mehreseitige Tabelle)

Dokument	Anwendungsbereich	Übertragung: ▪ Ausgang ▪ Ziel	Terminologie für Übertragbarkeit und ggf. Definition (Originalwortlaut)
Dumortier 2021	Extrapolation der Expositions-Wirkungs-Beziehung von Arzneimitteln für Erwachsene auf pädiatrische Patienten	▪ Erwachsene ▪ Kinder	Pediatric extrapolation: Pediatric extrapolation is an approach encouraged by the health authorities to evaluate the efficacy of a drug in children that reduces the amount of pediatric efficacy data required. It requires assumptions relating the exposure-response relationship in adult and pediatric populations, which accounts for those risk factors that differ between the two populations. [Seite 597]
Ekkernkamp 2003	Bewertung der Übertragbarkeit internationaler / ausländischer Studienergebnisse auf das deutsche Gesundheitssystem im Rahmen von HTA-Berichten	▪ ausländische Studienergebnisse ▪ deutscher Kontext	Externe Validität: Beurteilung der Übertragbarkeit von Studien- bzw. Reviewergebnissen unter den oben genannten Aspekten* auf die spezifische eigene Entscheidungssituation [Seite 59] *die Intervention / Technologie von Interesse, die system- und indikationsbedingte Anwendungssituation sowie die betroffenen Patienten- bzw. Klientengruppen, die erwünschten Outcomeparameter
EMA ICH 2025, EMA 2018	Pädiatrische Extrapolation zur Unterstützung der Entwicklung und Zulassung von Kinderarzneimitteln	▪ Referenzpopulation (Erwachsene) ▪ Kinder	Pediatric extrapolation: An approach to providing evidence in support of effective and safe use of drugs in the pediatric population when it can be assumed that the course of the disease* and the expected response to a medicinal product would be sufficiently similar in the pediatric [target] and reference (adult or other pediatric) population. [Seite 5] * For the purposes of this document "disease" includes both "diseases" and "conditions"
EUnetHTA 2011	Bewertung der Relevanz, Zuverlässigkeit und Übertragbarkeit von Daten / Informationen eines HTA Berichts aus einem anderen Kontext hinsichtlich des eigenen nationalen / regionalen Kontexts	▪ ausländischer HTA-Bericht ▪ nationaler / regionaler Kontext	Transferability: For the WP5 toolkit, transferability is about the ability to apply information from one report into a user's target setting. Each domain of the WP5 toolkit includes transferability questions and links to relevant resources; the purpose being to help the user decide whether they can adopt, need to adapt or disregard specific pieces of information when applying these to their target setting. [Seite 44]

Tabelle 2: Charakteristika der Dokumente, die Kriterien zur Übertragbarkeit enthalten (mehreseitige Tabelle)

Dokument	Anwendungsbereich	Übertragung: ▪ Ausgang ▪ Ziel	Terminologie für Übertragbarkeit und ggf. Definition (Originalwortlaut)
Guyatt 2011	Bewertung der Indirektheit klinischer Forschungsergebnisse im Rahmen der Erstellung von systematischen Reviews oder klinischen Leitlinien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienpopulation ▪ interessierende Population, oder ▪ ähnliche Intervention ▪ interessierende Intervention, oder ▪ Surrogatendpunkt ▪ interessierender Endpunkt, oder indirekte Vergleiche 	Indirectness: First, patients may differ from those of interest (the term applicability is often used for this form of indirectness). Secondly, the intervention tested may differ from the intervention of interest. Decisions regarding indirectness of patients and interventions depend on an understanding of whether biological or social factors are sufficiently different that one might expect substantial differences in the magnitude of effect. Thirdly, outcomes may differ from those of primary interest – for instance, surrogate outcomes that are not themselves important, but measured in the presumption that changes in the surrogate reflect changes in an outcome important to patients. A fourth type of indirectness, conceptually different from the first three, occurs when clinicians must choose between interventions that have not been tested in head-to-head comparisons. [Seite 1303]
Ludwig Boltzmann Institut 2007	Beurteilung der externen Validität bei der Erstellung von systematischen Reviews im HTA Kontext	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einzelne Studie ▪ Fragestellung eines systematischen Reviews 	Externe Validität (Generalisierbarkeit): Die externe Validität hängt in erster Linie von der Population und vom Gesundheitssystem ab und ist daher eine subjektive Beurteilung (ist die Studie relevant für „meine“ Population, für „mein“ Gesundheitssystem?). Bei Interventionsstudien gibt es allerdings wesentliche Aspekte des Studiendesigns, die die externe Validität mitbestimmen können. [Seite 41]
Munthe-Kaas 2019	Bewertung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen im Rahmen der Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten im Gesundheits- und Sozialbereich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systematischer Review ▪ spezifisches Setting 	Transferability: Whether the level of effectiveness (or perceptions and experiences) of an intervention in a specific setting or population will be similar to the observed level of effectiveness (or perceptions and experiences) observed in a systematic review. [Seite 2]
SIGN 2019	Bewertung der Anwendbarkeit ausländischer / internationaler Studienergebnisse bei der Entwicklung von Leitlinien im schottischen Gesundheitssystem	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnisse ausländischer Studien ▪ NHS Scotland 	Applicability: This is often referred to as directness of evidence, but can also be referred to as applicability or external validity. In this context it relates to how directly applicable the evidence is to NHS Scotland. [Seite 21]

Tabelle 2: Charakteristika der Dokumente, die Kriterien zur Übertragbarkeit enthalten (mehreseitige Tabelle)

Dokument	Anwendungsbereich	Übertragung: ▪ Ausgang ▪ Ziel	Terminologie für Übertragbarkeit und ggf. Definition (Originalwortlaut)
Weise 2020	Methodische Empfehlungen zur Bewertung der Kontexteignung von Evidenz zur Wirksamkeit von Interventionen im Gesundheitswesen im Rahmen von HTA Berichten und systematischen Übersichtsarbeiten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Studienkontext ▪ Spezifischer Anwendungs- oder Entscheidungskontext 	<p>Context suitability: According to the definitions of Burford and colleagues researchers may assess whether the results provide a correct basis for generalizations to other circumstances (generalizability / external validity), whether it is feasible to implement an intervention in a specific context (applicability) or whether a similar level of effectiveness could be achieved if an intervention would be implemented in another specific context (transferability). To summarize these concepts and associated terms, we use context suitability as a generic term in the following. [Seite 761]</p>
<p>CASP: Critical Appraisal Skills Programme; EMA: European Medicines Agency; EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment; HTA: Health Technology Assessment; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; NHS: National Health Service; WP5: Work Package 5</p>			

5.2.1.2 Kriterienkatalog

Die Kriterien für die Übertragbarkeit von Evidenz, die in den in Tabelle 1 aufgeführten Dokumenten genannt werden, wurden zusammengetragen und auf ihre Relevanz im spezifischen Kontext der Bewertung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen geprüft. Anschließend wurden die relevanten Kriterien inhaltlich gruppiert, wenn möglich zusammengefasst und an den Kontext dieses Rapid Reports angepasst.

Der Katalog ist eine umfassende Sammlung von Kriterien, die bei der Beurteilung einer Übertragbarkeit im Kontext der Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses relevant sein können. Er unterstützt bei der Entscheidungsfindung. Zur Beurteilung der Übertragbarkeit für eine konkrete Fragestellung muss nicht für jedes einzelne Kriterium beantwortet werden, ob es bezüglich dieses Kriteriums Unterschiede zwischen der Ausgangsfragestellung und der Zielfragestellung gibt. Zudem bedeutet ein Unterschied nicht unmittelbar, dass eine Übertragung von der Ausgangsfragestellung auf die Zielfragestellung nicht möglich ist. Mögliche Auswirkungen von Unterschieden sind in Abschnitt 5.2.1.3 beschrieben.

Der folgende Kriterienkatalog wurde erarbeitet.

5.2.1.2.1 Krankheitsbild und Krankheitsverlauf

Gibt es Unterschiede im Krankheitsbild zwischen der Ausgangspopulation und der Zielpopulation? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- Ätiologie
- Manifestationen der Erkrankung
- Art der Messung der Manifestationen der Erkrankung

Ebenfalls zu prüfen ist, ob es zwischen der Ausgangspopulation und der Zielpopulation Unterschiede im Krankheitsverlauf gibt, zum Beispiel:

- im Verlauf bis zum Erhalt der Intervention
- im erwarteten Krankheitsverlauf ohne Intervention
- in den Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen

Gegebenenfalls kann es auch relevante Subtypen der Erkrankungen der Ausgangs- oder der Zielpopulation geben. Wenn ja, muss geklärt werden, ob eine Übertragung der Ergebnisse

zwischen allen Subtypen möglich ist oder ob die Ausgangs- oder die Zielpopulation auf bestimmte Subtypen eingeschränkt werden muss.

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zum Krankheitsbild ist in Anhang A, Tabelle 3 zu finden.

5.2.1.2.2 Soziodemografische Patientencharakteristika

Unterscheiden sich die Ausgangspopulation und die Zielpopulation hinsichtlich soziodemografischer Charakteristika der Patientinnen und Patienten? Folgende Charakteristika können dabei relevant sein:

- Alter und Reife
- Geschlecht
- Größe, Gewicht, BMI
- Ethnizität
- geografische Aspekte
- sozioökonomische Aspekte
- Lebensstilfaktoren wie zum Beispiel Rauchen oder physische Aktivität

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zu soziodemografischen Patientencharakteristika ist in Anhang A, Tabelle 4 zu finden.

5.2.1.2.3 Erkrankungsspezifische Patientencharakteristika

Unterscheiden sich die Ausgangspopulation und die Zielpopulation hinsichtlich erkrankungsspezifischer Patientencharakteristika? Folgenden Charakteristika können dabei relevant sein:

- Schwere oder Stadium der Erkrankung
- prognostische Faktoren oder weitere therapierrelevante Faktoren, die den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses beeinflussen
- Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung
- alters- oder reifungsbedingte Unterschiede in der Symptomatik
- Dauer der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Intervention
- Biomarker, die die Schwere oder das Fortschreiten der Erkrankung abbilden
- genetische Charakteristika

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zu erkrankungsspezifischen Patientencharakteristika ist in Anhang A, Tabelle 5 zu finden.

5.2.1.2.4 Diagnosestellung

- Gibt es Unterschiede in der Diagnosestellung zwischen der Ausgangspopulation und der Zielpopulation?
- Sind die Qualifikation, Spezialisierung und Erfahrung der Personen, die an der Diagnosestellung maßgeblich beteiligt sind, unterschiedlich zwischen Ausgangs- und Zielfragestellung?

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zur Diagnosestellung ist in Anhang A, Tabelle 6 zu finden

5.2.1.2.5 Begleiterkrankungen

Unterscheiden sich die Patientinnen und Patienten der Ausgangspopulation bzw. die Patientinnen und Patienten, die die Ausgangsintervention erhalten, von denen der Zielpopulation bzw. denen, die die Zielintervention erhalten, hinsichtlich des Spektrums von Begleiterkrankungen?

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zu Begleiterkrankungen ist in Anhang A, Tabelle 7 zu finden.

5.2.1.2.6 Intervention

Unterscheiden sich die Ausgangspopulation und die Zielpopulation hinsichtlich der Intervention? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- Komplexität der Intervention
- wie lange die Intervention schon implementiert ist
- verwendete Materialien

Wenn es neuere Verfahren bei der Intervention gibt, die ältere abgelöst haben, muss berücksichtigt werden, welche der Verfahren zur Übertragung infrage kommen und welche nicht. Eventuell müssen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Ausgangsfragestellung entsprechend formuliert werden, um nur das als übertragbar eingestufte Verfahren einzuschließen.

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zur Intervention ist in Anhang A, Tabelle 8 zu finden.

5.2.1.2.7 Durchführung der Intervention

Gibt es Unterschiede in der Durchführung der Intervention? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- verwendete Technologie
- Entwicklungsstand der eingesetzten Technologien
- Behandlungsdauer
- Verfügbarkeit von Technologien oder Ressourcen
- behandeltes Organ(system), eventuell auch Unterschiede bedingt durch Wachstums- oder Reifeprozesse, die die Durchführung der Intervention erschweren oder vereinfachen

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zur Durchführung der Intervention ist in Anhang A, Tabelle 9 zu finden.

5.2.1.2.8 Nachsorge

Gibt es Unterschiede in der Nachsorge? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- Intensität der Nachsorge
- erwartete Adhärenz bei der Nachsorge
- Qualifikation der Personen, die die Nachsorge durchführen

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zur Nachsorge ist in Anhang A, Tabelle 10 zu finden.

5.2.1.2.9 Begleitbehandlungen

Gibt es Unterschiede in den Vor- oder Begleitbehandlungen? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- Werden die Vor- oder Begleitbehandlungen standardmäßig eingesetzt?
- Notwendigkeit von bestimmten Vor- oder Begleitbehandlungen
- Verfügbarkeit und Angebot der Vor- oder Begleitbehandlungen
- Behandlung mit derselben Intervention in der Vergangenheit

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zu Begleitbehandlungen ist in Anhang A, Tabelle 11 zu finden.

5.2.1.2.10 Endpunkte

Gibt es Unterschiede zwischen den für die Zielfragestellung bewertungsrelevanten Endpunkten und denen, die für die Ausgangsfragestellung in den entsprechenden Studien zu erwarten sind? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- erwartete Behandlungsergebnisse
- erwartete Ereignisraten für ereignisbasierte Endpunkte:
Ungünstig ist beispielsweise, wenn in der Ausgangspopulation eine bestimmte Komplikation überhaupt nicht oder nur sehr selten zu erwarten ist. Diese würde bei einer Übertragung der Ergebnisse nicht abgedeckt, es wäre also möglich, dass für diesen Endpunkt hinsichtlich der Zielfragestellung ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses besteht, dieser aber in Studien zur Ausgangsfragestellung nicht untersucht wird. Wenn dies auf einen zentralen Endpunkt zutrifft, wäre die Übertragung von einer anderen Ausgangspopulation oder -intervention in Betracht zu ziehen.
- erwartete Symptome von Nebenwirkungen oder Komplikationen:
Äußern sich eventuelle Komplikationen oder Nebenwirkungen in unterschiedlichen Symptomen, kann die Zuordnung der zu übertragenden Ergebnisse schwierig sein.
- Zeitpunkte, zu denen Endpunkte sinnvoller Weise erfasst werden sollen (zum Beispiel nach einer bestimmten Zeitspanne nach Durchführung des Eingriffes)
Gibt es Unterschiede beispielsweise im Zeitpunkt, zu dem mit Komplikationen gerechnet wird? Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Zu beachten ist insbesondere, dass bei Kindern für langfristige Ereignisse aufgrund von Wachstum und Reifeprozessen andere Nachbeobachtungszeiten sinnvoll sein können als bei Erwachsenen.
- Qualifikation, Spezialisierung und Erfahrung der Personen, die die Endpunkte erheben

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zu Begleitbehandlungen ist in Anhang A, Tabelle 12 zu finden.

5.2.1.2.11 Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen

Sind die Qualifikation, Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen zwischen der Ausgangspopulation und -intervention und der Zielpopulation und -intervention vergleichbar? Zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Qualifikation und Spezialisierung kann beispielsweise die (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer [32] herangezogen werden.

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zur Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen ist in Anhang A, Tabelle 13 zu finden.

5.2.1.2.12 Setting

Bestehen Unterschiede zwischen der Ausgangsfragestellung und der Zielfragestellung hinsichtlich des Settings? Hierbei können zum Beispiel Unterschiede hinsichtlich folgender Aspekte relevant sein:

- Versorgungskontext
- zum Einsatz kommende Prozesse
- Bedingungen, unter denen die Intervention durchgeführt wird
- Vorbereitung auf die Intervention
- Verfügbarkeit von Technologien und Ressourcen

Darüber hinaus ist zu beachten, ob die zeitlichen Einschränkungen, die für den Einschluss von Studien zur Zielfragestellung angesetzt wurden, für die Ausgangsfragestellung dieselben sind, oder ob das entsprechende Einschlusskriterium angepasst werden muss. Haben sich Vorgehensweisen zum selben Zeitpunkt geändert, oder wurde beispielsweise ein Verfahren in beiden Populationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt?

Die vollständige Liste der aus den Dokumenten zusammengetragenen Kriterien zum Setting ist in Anhang A, Tabelle 14 zu finden.

5.2.1.2.13 Weitere Kriterien

Gibt es weitere Gründe anzunehmen, dass der Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses für die Ausgangsfragestellung anders ist als für die Zielfragestellung?

5.2.1.3 Umgang mit den identifizierten Unterschieden

Der Kriterienkatalog wird zunächst genutzt, um eine geeignete Ausgangspopulation oder -intervention festzulegen. Im Weiteren kann der Kriterienkatalog ebenfalls genutzt werden, um auch die in der Informationsbeschaffung für die Ausgangsfragestellung identifizierten Studien hinsichtlich der Übertragbarkeit zu prüfen.

Festlegung der Ausgangspopulation

Für alle mithilfe des Kriterienkatalogs identifizierten Unterschiede, die als relevant für die Übertragungssituation angesehen werden, muss für jeden für die Zielfragestellung relevanten Endpunkt festgelegt werden, was die Unterschiede für die Übertragbarkeit eines

Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bedeuten. Folgende Möglichkeiten kommen dabei in Betracht:

- Die Unterschiede sind so gravierend, dass eine Übertragung nicht sinnvoll ist.
- Die Unterschiede sind relevant, können aber durch weitere Einschränkungen bezüglich der Ausgangspopulation und / oder -intervention auf ein vernachlässigbares Maß reduziert werden. Die Ergebnisse für die eingeschränkte Ausgangsfragestellung sind auf die Zielfragestellung übertragbar.
- Die Unterschiede sind relevant, wenn eine Übertragung auf die gesamte Zielpopulation angestrebt wird. Es existiert aber eine Teilpopulation, für die die Unterschiede nicht relevant sind. Auf diese Teilpopulation sind die Ausgangsergebnisse zur Beantwortung der Zielfragestellung übertragbar.
- Die Unterschiede sind relevant und lassen sich nicht durch weitere Einschränkungen bezüglich der Ausgangspopulation und / oder -intervention beheben. Es ist aber abschätzbar, in welcher Weise sie den Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses beeinflussen. Damit ist eine Übertragung der Ergebnisse zumindest eingeschränkt möglich. Es sollte präspezifiziert werden, in welcher Weise eine Übertragung gültig ist und wie dies bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist. Bezüglich der Spezialisierung der behandelnden Personen könnte hier argumentiert werden, dass, sollte sich ein Zusammenhang zugunsten höherer Leistungsmengen für die oder den stärker spezialisierte(n) Behandelnde(n) zeigen, dieser Zusammenhang vermutlich auch für den weniger stark spezialisierten Behandelnden besteht. Umgekehrt kann es sinnvoll sein, anzunehmen, dass sich ein Zusammenhang zugunsten höherer Leistungsmengen bei weniger stark spezialisierten Behandelnden nicht ohne Weiteres auf stärker spezialisierte Behandelnde übertragen lässt.
- Die Unterschiede haben keinen relevanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses. Eine Übertragung der Ergebnisse von der Ausgangsfragestellung auf die Zielfragestellung ist möglich.

Prüfung auf Ebene der einzelnen Studien

Nach der Informationsbeschaffung für die Ausgangsfragestellung muss die Übertragbarkeit für die einzelnen Studien sowohl insgesamt als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte geprüft werden. Mögliche Ergebnisse der Prüfung sind:

- Die Unterschiede sind so gravierend, dass die Studie beziehungsweise einzelne in der Studie betrachtete Endpunkte ausgeschlossen werden.
- Die Unterschiede sind relevant, es ist aber abschätzbar, in welcher Weise sie den Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses

beeinflussen. Die Übertragung der Ergebnisse auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene ist zumindest eingeschränkt möglich.

- Die Unterschiede haben keinen relevanten Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses. Eine Übertragung der Ergebnisse ist auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene möglich.

5.2.2 Einbindung von Expertinnen und Experten

Die in Abschnitt 5.2.1.2 zusammengetragenen Kriterien stellen keine allgemeingültige und vollständige Checkliste dar, ob eine Übertragung von Evidenz von einer Ausgangspopulation oder -intervention auf die Zielpopulation oder -intervention angemessen ist. Welche Kriterien für die jeweilige Fragestellung relevant sind und zur Beurteilung der Übertragbarkeit herangezogen werden müssen, erfordert klinischen und / oder verfahrensbezogenen Sachverstand. Die Auswahl der Kriterien und ihre Beurteilung sollte unter Einbezug klinischer Expertinnen und Experten für die seltene Erkrankung und die auftragsgegenständliche therapeutische Intervention erfolgen.

5.2.3 Übertragung von Ergebnissen

Ist eine oder sind mehrere Ausgangspopulation(en) und -intervention(en) festgelegt, so wird anschließend für diese Population(en) / Intervention(en) der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses gemäß der in bisherigen Rapid Reports zu derartigen Fragestellungen bei nicht seltenen Erkrankungen angewendeten Methodik bewertet. Es wird für die Ausgangsfragestellung(en) eine umfassende Informationsbeschaffung durchgeführt und die interne Validität der Studien bewertet. Sollte eine Übertragung nur mit Einschränkungen gültig sein (siehe Abschnitt 5.2.1.3), so wird dies bei den Aussagen zur Ableitung eines Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für die Zielfragestellung berücksichtigt.

Eine mathematische Übertragung eines Effektes in Form eines Umrechnens für eine andere Population, beispielsweise unter Verwendung von Propensity-Score-Methoden wie von Cole et al. [33] und Stuart et al. [34] vorgeschlagen, ist nur dann möglich, wenn zumindest für die Zielpopulation individuelle Patientendaten vorliegen. Dies ist in Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses aller Erfahrung nach nicht zu erwarten. Sollten doch zu einer Fragestellung geeignete Daten vorliegen, so muss dennoch zunächst auf klinischer und verfahrensbezogener Ebene geprüft werden, inwiefern eine Übertragung von Ergebnissen sinnvoll ist, denn nur dann kann das Umrechnen eines Effekts zu verwertbaren Ergebnissen führen. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Methoden auf zusätzlichen Annahmen beruhen, die zum Teil nicht überprüfbar sind. Dadurch sind die übertragenen Ergebnisse zusätzlich zu der durch die Indirektheit verursachten Unsicherheit mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Eine Umrechnung von

Effekten ist nur dann sinnvoll, wenn die Ergebnisse dennoch hinreichend vertrauenswürdig sind, um daraus Aussagen über den Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses ableiten zu können.

5.2.4 Studien mit eingeschränkter Vertrauenswürdigkeit im Abgleich mit den Ergebnissen nach Übertragung

Wenn im Rahmen einer Bewertung des Zusammenhangs zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei einer seltenen Erkrankung Studien identifiziert werden sollten, die den Einschlusskriterien in Bezug auf die Zielfragestellung in allen Punkten außer den verwendeten statistischen Modellen genügen, so können diese, abhängig von der Schwere der Verletzung der nachfolgenden Modellierungskriterien, ergänzend dargestellt werden.

Keine Adjustierung für Clustereffekte

Wird das Vorliegen von Clustereffekten auf Ebene des Krankenhauses in der Auswertung nicht berücksichtigt, so verzerrt dies nicht die Effektschätzung, führt aber zu einer zu optimistischen Einschätzung der statistischen Genauigkeit. Das bedeutet, dass die Punktschätzer gültig, die Konfidenzintervalle bzw. p-Werte hingegen in unbekanntem Ausmaß übermäßig schmal bzw. klein sind. Daher ist eine Abschätzung der statistischen Signifikanz der geschätzten Effekte nicht möglich. Dennoch können die Punktschätzungen mit den übertragenen Ergebnissen verglichen werden. Sollten sich hierbei stark, insbesondere qualitativ abweichende Ergebnisse zeigen, könnte dies ein Hinweis auf mangelnde Übertragbarkeit sein.

Keine Adjustierung für Risikofaktoren

Eine fehlende Adjustierung für Risikofaktoren kann in verzerrten Effektschätzungen resultieren. Wenn Richtung und Ausmaß der Verzerrung abgeschätzt werden können, können diese Ergebnisse eventuell trotzdem Hinweise geben, inwiefern die nicht adjustierten Effektschätzungen für die Zielpopulation und -intervention mit den übertragenen Effektschätzungen vereinbar sind.

Verwendung ungeeigneter Modelle

Bei Verwendung ungeeigneter Modelle muss im Einzelfall geprüft werden, inwiefern die Ergebnisse noch dazu verwendbar sind, um im Abgleich mit den übertragenen Ergebnissen Rückschlüsse auf die Adäquatheit der Übertragung zu ziehen.

6 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Entwicklung einer Methode zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für Leistungen bei seltenen Erkrankungen mit entsprechend geringen Fallzahlen. Die Schwierigkeit des Themas zeigt sich unter anderem darin, dass in einer orientierenden internationalen Recherche keine Dokumente zu methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen oder zu Zertifizierungskriterien von Krankenhäusern für die Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen identifiziert wurden. Ebenso wurde keine übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert.

Damit der G-BA eine Mindestmenge für eine Leistung festlegen kann, muss gemäß der Verfahrensordnung des G-BA die Mindestmengenfähigkeit einer Leistung gegeben sein [7]. Dies bedeutet, dass unter anderem ein Zusammenhang zwischen der Qualität des Behandlungsergebnisses und der Menge der erbrachten Leistungen vorliegen muss. Dementsprechend sollte auch im Fall von Leistungen bei seltenen Erkrankungen dieser Zusammenhang entsprechend der vom IQWiG entwickelten Methode untersucht werden [35]. Nur für den Fall, dass keine hinreichend vertrauenswürdigen Studien identifiziert werden, schlagen wir in dem vorliegenden Rapid Report die Übertragung von Evidenz vor. Grundlage dafür ist die Annahme, dass es Ausgangspopulationen oder -interventionen gibt, die als der auftragsgegenständlichen Population und Intervention hinreichend ähnlich betrachtet werden können oder für die die gleichen Fertigkeiten und Strukturen benötigt werden. Somit ist es wahrscheinlich, dass ein für die Ausgangspopulation oder -intervention bestehender Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses auch für die auftragsgegenständliche Population und Intervention gilt. Diese Übertragung führt aufgrund der indirekten Evidenz zu einem Verlust an Aussagesicherheit, bietet aber dennoch eine Möglichkeit eine Aussage darüber zu treffen, ob eine Mindestmenge auch bei der seltenen Erkrankung zu einer Verbesserung der Versorgung führen kann.

Die Beurteilung der Übertragbarkeit von einer Ausgangspopulation / -intervention auf eine Zielpopulation / -intervention erfordert klinische Expertise, sowohl hinsichtlich der Behandlung der seltenen Erkrankung als auch hinsichtlich der Population und Intervention, von der die Evidenz übertragen werden soll. Die Einbindung von externen Sachverständigen wird daher bei der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen in der Regel einen höheren Stellenwert einnehmen als bei Projekten zu häufigeren Erkrankungen / Interventionen mit aussagekräftigerer Studienlage.

Zur Übertragung von Evidenz bei Untersuchungen zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses gibt es derzeit noch keine etablierte Methode. Im vorliegenden Rapid Report wurde ein Katalog mit Kriterien zur Beurteilung der Übertragbarkeit von Evidenz spezifisch für Fragestellungen zum Zusammenhang von Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei seltenen Erkrankungen entwickelt. Grundlage waren Dokumente zur Übertragbarkeit von Evidenz in anderen Kontexten.

Seltene Erkrankungen

Die Entwicklung im Bereich Diagnose und Behandlung seltener Erkrankungen ist gerade sowohl auf nationaler als auch auf europäischer Ebene sehr dynamisch. Beispiele hierfür sind die Bestrebungen zur Zentralisierung der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen und der Aufbau von Registern zur Erfassung von Daten von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen.

Zentralisierung in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen

Mit dem Ziel, die gesundheitliche Situation jedes einzelnen Menschen mit einer seltenen Krankheit zu verbessern, wurde 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) gegründet. Auf Empfehlung des NAMSE wurde in Deutschland ein sektorenübergreifendes Versorgungskonzept für Menschen mit seltenen Krankheiten eingeführt. Es wurden krankheitsübergreifende Referenzzentren (Typ-A-Zentren) etabliert, die koordinierende Aufgaben für mindestens 5 integrierte Fachzentren (Typ-B-Zentren) übernehmen. Diese Fachzentren sind im Versorgungsatlas für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (SE-ATLAS) mit ihrer spezifischen Expertise registriert [9]. Durch die Umsetzung dieses Zentrenmodells soll gemäß Nationalem Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen des NAMSE der lokale, nationale und auch internationale Informationsaustausch bezüglich des aktuellen Wissensstands über Diagnostik und Therapie bei seltenen Erkrankungen gefördert werden [36]. In den Regelungen des G-BA zur Konkretisierung der besonderen Aufgaben von Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5 SGB V (Zentrums-Regelungen) werden mit dem Inkrafttreten am 1. Januar 2020 für die Zentren für seltene Erkrankungen die Qualitätsanforderungen – strukturelle, personelle und fachliche Anforderungen – sowie besondere Aufgaben der Zentren festgelegt [37]. Die in den Qualitätsanforderungen des G-BA genannten Mindestfallzahlen für Zentren für seltene Erkrankungen beziehen sich allgemein auf die pro Jahr stationär behandelten Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose einer seltenen Erkrankung und die Anzahl der durchgeführten interdisziplinären Fallkonferenzen. Die Einführung einer Mindestmengenregelung für spezifische Interventionen bei seltenen Erkrankungen könnte eine zusätzliche Zentralisierung zur Folge haben. Seit November 2021 können sich Typ-A-Zentren durch eine unabhängige Agentur zertifizieren lassen [38].

Des Weiteren wurden 2017 auf europäischer Ebene 24 Europäische Referenznetzwerke (ERN) für Menschen mit seltenen und komplexen Krankheiten niedriger Prävalenz etabliert. In diesen virtuellen Netzwerken arbeiten hochspezialisierte europäische Krankenhäuser und Referenzzentren zusammen und erleichtern den teilnehmenden Krankenhäusern, Forschenden und Patientengruppen den Austausch über die neusten Erkenntnisse und Erfahrungen. Einzelne Fälle von Betroffenen können online diskutiert, Diagnosen gestellt und Therapieoptionen besprochen werden. Des Weiteren koordinieren und unterstützen die ERN u. a. Aus- und Fortbildungsmaßnahmen oder entwickeln Leitlinien für die klinische Praxis [39]. Um Mitglied eines ERN zu werden, muss auf nationaler Ebene das Gesundheitsministerium die Expertise des Krankenhauses für die Behandlung der für das ERN spezifischen Gruppe der seltenen oder komplexen Erkrankungen bestätigen [40]. Folglich ist auch die europäische Zusammenarbeit bei der Diagnose und Behandlung von seltenen Erkrankungen an die Bildung von hochspezialisierten Zentren geknüpft.

Der Deutsche Ethikrat wies 2018 in einer Ad hoc-Empfehlung darauf hin, dass für Patientinnen und Patienten mit seltener Erkrankung aufgrund der geringen Fallzahlen die Versorgung in spezialisierten Zentren und durch besonders qualifiziertes Fachpersonal von großer Bedeutung sei. Die für Qualität im Gesundheitswesen erforderlichen Mindestfallzahlen ließen sich bei seltenen Erkrankungen nur mit Spezialambulanzen bzw. -zentren erreichen [41].

Register

Für seltene Erkrankungen sind medizinische Register eine wichtige Option, ausreichend hohe Fallzahlen zu erreichen [42].

Mit dem Ziel möglichst viele Menschen mit seltener Erkrankung zu erfassen, wird seit 2024 das epidemiologische Nationale Register für Seltene Erkrankungen (NARSE) aufgebaut [43]. In diesem Register werden Menschen mit einer seltenen Erkrankung systematisch und auf Basis von europäischen Standards erfasst, sodass eine gemeinsame Datennutzung auf europäischer und internationaler Ebene ermöglicht wird. Die Eintragung in das Register erfolgt einwilligungsbasiert durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Registrierte Patientinnen und Patienten können für die Durchführung von Studien schnell und effizient kontaktiert werden [44].

In den Zentrums-Regelungen des G-BA ist festgelegt, dass die Fachzentren für seltene Erkrankungen zu den am Zentrum versorgten Patientinnen oder Patienten mit einer oder mehreren seltenen Erkrankungen über ihr Referenzzentrum oder direkt an ein anerkanntes nationales oder internationales krankheits- oder krankheitsgruppenspezifisches Register Daten melden. Insofern ist zu erwarten, dass sich die Datensituation für Menschen mit seltenen Erkrankungen in Zukunft verbessert und dann zum Beispiel auch wissenschaftlich fundierte Aussagen zur Häufigkeit bestimmter seltener Erkrankungen gemacht werden können.

7 Fazit

In dem vorliegenden Rapid Report wurde eine Methodik zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses für Leistungen zur Behandlung seltener Erkrankungen erarbeitet. Im ersten Schritt erfolgt immer eine umfassende Informationsbeschaffung von Studien für die gegebene Fragestellung. Werden keine hinreichend aussagekräftigen Studien identifiziert, kann eine Übertragung von einer anderen Population oder Intervention in Betracht gezogen werden. Hierzu muss geprüft werden, von welcher Population und / oder Intervention dies sinnvoll möglich ist.

Maßgeblich bei der Prüfung auf Übertragbarkeit sind klinische und verfahrensbezogene Überlegungen, die spezifisch für die jeweilige Fragestellung sind. Auf Basis von Kriterien für die Übertragbarkeit von Evidenz in anderen Kontexten wurde ein Katalog von Kriterien erstellt. Dieser Kriterienkatalog soll dazu dienen, Unterschiede zwischen den Populationen und -interventionen abzuwägen und die Übertragbarkeit zu beurteilen. Dies soll in der Regel unter Einbezug klinischer Expertinnen oder Experten erfolgen.

Wenn eine Population bzw. Intervention für die Übertragung der Evidenz identifiziert wurde, kann für diese der Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses entsprechend der Methodik bei Rapid Reports zum Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses mit hinreichend aussagekräftiger Studienlage untersucht werden.

Die Entwicklung der Methode erfolgte auf Basis von Literatur zur Übertragung von Evidenz. Es wurden keine Dokumente zu methodischen Herleitungen von Vorgaben zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen oder von Vorgaben zu Zertifizierungen von Krankenhäusern bei der Behandlung von spezifischen seltenen Erkrankungen sowie keine übergeordnete methodische Literatur zu Mindestmengen bei seltenen Erkrankungen identifiziert.

8 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V); Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477); § 137 Durchsetzung und Kontrolle der Qualitätsanforderungen des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 1988 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_137.html.
2. Bundessozialgericht. Urteil vom 18. Dezember 2012; Az.: B 1 KR 34/12 R; Entscheidungsgrund 36 [online]. 2012 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: https://www.rechtsprechung-im-internet.de/jportal/portal/t/hvu/page/bsjrsprod.psml?pid=Dokumentanzeige&showdoccase=1&js_peid=Trefferliste&fromdoctodoc=yes&doc.id=jb-KSRE135151517&doc.part=L&doc.price=0.0&doc.hl=1#focuspoint.
3. Bundessozialgericht. Urteil vom 14. Oktober 2014; Az.: B 1 KR 33/13 R; Entscheidungsgrund 55 [online]. 2014 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: https://www.rechtsprechung-im-internet.de/jportal/portal/t/i3v/page/bsjrsprod.psml?pid=Dokumentanzeige&showdoccase=1&js_peid=Trefferliste&documentnumber=1&numberofresults=1&fromdoctodoc=yes&doc.id=jb-KSRE139871517&doc.part=L&doc.price=0.0&doc.hl=1#focuspoint.
4. Bundessozialgericht. Urteil vom 17. November 2015; Az.: B 1 KR 15/15 R; Entscheidungsgrund Nr. 27 und 41 [online]. 2015 [Zugriff: 11.11.2024]. URL: https://www.rechtsprechung-im-internet.de/jportal/portal/t/ic7/page/bsjrsprod.psml?pid=Dokumentanzeige&showdoccase=1&js_peid=Trefferliste&documentnumber=1&numberofresults=1&fromdoctodoc=yes&doc.id=jb-KSRE121921501&doc.part=L&doc.price=0.0&doc.hl=1#focuspoint.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mindestmengenregelungen gemäß § 136b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/5/>.
6. Europäische Kommission. Seltene Krankheiten [online]. [Zugriff: 06.11.2024]. URL: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/rare-diseases_de.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
8. Morche J, Mathes T, Pieper D. Relationship between surgeon volume and outcomes; a systematic review of systematic reviews. Syst Rev 2016; 5(1): 204. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0376-4>.
9. SE-Atlas. CORD-MI [online]. 2024 [Zugriff: 17.12.2024]. URL: <https://www.se-atlas.de/aboutus/cordinfo>.

10. Wilms M, Marzheuser S, Jenetzky E et al. Treatment of Hirschsprung's Disease in Germany; Analysis of National Hospital Discharge Data From 2016 to 2022. *J Pediatr Surg* 2024; 59(10): 161574. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2024.05.004>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mindestmengenregelungen für stationäre Leistungen grundlegend überarbeitet; Qualitätssicherung; Pressemitteilung [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-715/42_2017-11-17_Mm-R_Aenderungen.pdf.
12. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(11): 1198-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.11.021>.
13. Baxter S, Johnson M, Chambers D et al. Towards greater understanding of implementation during systematic reviews of complex healthcare interventions; the framework for implementation transferability applicability reporting (FITAR). *BMC Med Res Methodol* 2019; 19(1): 80. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0723-y>.
14. Bornhöft G, Maxion-Bergemann S, Wolf U et al. Checklist for the qualitative evaluation of clinical studies with particular focus on external validity and model validity. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 56. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-56>.
15. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklist; 12 questions to help you make sense of a Cohort Study [online]. 2018 [Zugriff: 31.01.2025]. URL: <https://casp-uk.net/checklists-archive/casp-cohort-studies-checklist.pdf>.
16. Dekkers OM, von Elm E, Algra A et al. How to assess the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *Int J Epidemiol* 2010; 39(1): 89-94. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp174>.
17. Dumortier T, Heimann G, Fink M. Exposure-response modeling for extrapolation from adult to pediatric patients who differ with respect to prognostic factors: Application to everolimus. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2021; 10(6): 589-598. <https://doi.org/10.1002/psp4.12622>.
18. Ekkernkamp M, Lüthmann D, Raspe H. Methodenmanual für „HTA-Schnellverfahren“ und exemplarisches „Kurz-HTA“; Die Rolle der quantitativen Ultraschallverfahren zur Ermittlung des Risikos für osteoporotische Frakturen. Sankt Augustin: Asgard-Verlag; 2003.
19. European Medicines Agency. ICH guideline E11A on pediatric extrapolation; Scientific guideline [online]. 2025 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-e11a-pediatric-extrapolation-step-5_en.pdf.

20. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics [online]. 2018 [Zugriff: 25.02.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf.
21. National Institute for Health Research. EUnetHTA; HTA Adaption Toolkit; Work Package 5; revised: October 2011 (version 5). 2011.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1303-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
23. Ludwig Boltzmann Institut. (Internes) Manual; Abläufe und Methoden; Teil 2 [online]. 2007 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: https://aihta.at/uploads/tableTool/UllCmsPage/gallery/InternesManual_2.Aufl..pdf.
24. Munthe-Kaas H, Nokleby H, Nguyen L. Systematic mapping of checklists for assessing transferability. Syst Rev 2019; 8(1): 22. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0893-4>.
25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN50; A guideline developer's handbook [online]. 2019 [Zugriff: 31.01.2025]. URL: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/sign-50-a-guideline-developers-handbook/>.
26. Weise A, Buchter R, Pieper D, Mathes T. Assessing context suitability (generalizability, external validity, applicability or transferability) of findings in evidence syntheses in healthcare; An integrative review of methodological guidance. Res Synth Methods 2020; 11(6): 760-779. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1453>.
27. Maier B, Wagner K, Behrens S et al. Comparing routine administrative data with registry data for assessing quality of hospital care in patients with myocardial infarction using deterministic record linkage. BMC Health Serv Res 2016; 16(1): 605. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1840-5>.
28. Schubert I, Ihle P, Köster I et al. Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); Gutachten: Daten für die Versorgungsforschung; Zugang und Nutzungsmöglichkeiten [online]. 2014 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://e-health-com.de/fileadmin/user_upload/dateien/Downloads/dimdi-sekundaerdaten-expertise.pdf.
29. Bundesministerium für Gesundheit. Kodierung von Seltenen Erkrankungen [online]. 2024 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen/kodierung-von-seltenen-erkrankungen.html>.

30. Martin T, Rommel K, Thomas C et al. Seltene Erkrankungen in den Daten sichtbar machen; Kodierung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2022; 65(11): 1133-1142. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03598-9>.
31. Orphadata. Orphanet Nomenclature for Coding and Associated Tools [online]. 2025 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.orphadata.com/orphanet-nomenclature-for-coding>.
32. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern. (Muster-)Weiterbildungsordnung 2018; in der Fassung vom 14.06.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Aus-Fort-Weiterbildung/Weiterbildung/20240614_MWBO-2018.pdf.
33. Cole SR, Stuart EA. Generalizing evidence from randomized clinical trials to target populations: The ACTG 320 trial. Am J Epidemiol 2010; 172(1): 107-115. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq084>.
34. Stuart EA. The use of propensity scores to assess the generalizability of results from randomized trials. Journal of the Royal Statistical Society Series A (Statistics in Society) 2011; 174(2): 369-386. <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2010.00673.x>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
36. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen [online]. 2013 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.namse.de/fileadmin/user_upload/downloads/Nationaler_Aktionsplan.pdf.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Konkretisierung der besonderen Aufgaben von Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5 SGB V (Zentrums-Regelungen) [online]. 2024. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/117/>.
38. ClarCert. NAMSE [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.clarcert.com/systeme/namse/system.html>.
39. Europäische Kommission. Europäische Referenznetzwerke [online]. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://health.ec.europa.eu/rare-diseases-and-european-reference-networks/european-reference-networks_de#suchfunktion.
40. ERN eUROGEN. Joining ERN eUROGEN [online]. 2025 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://eurogen-ern.eu/who-we-are/joining-ern-eurogen/>.

41. Deutscher Ethikrat. Herausforderungen im Umgang mit seltenen Erkrankungen; AD-HOC-Empfehlung [online]. 2018 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/herausforderungen-im-umgang-mit-seltenen-erkrankungen.pdf>.
42. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Bedeutung von Registern für die Versorgung von Menschen mit Seltenen Erkrankungen [online]. 2023 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: https://www.namse.de/fileadmin/user_upload/Register_Seltene_Erkrankungen_NAMSE.pdf.
43. Berlin Institute of Health at Charité. Nationales Register für Seltene Erkrankungen; Über das NARSE; Selten sind viele – aber wie viele? [online]. 2025 [Zugriff: 26.02.2025]. URL: <https://www.narse.de/ueber>.
44. Grüters-Kieslich A, Schepers J, Storf H. Selten sind viele – aber wie viele? [online]. 2024 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: <https://www.faz.net/asv/seltene-erkrankungen/selten-sind-viele-aber-wie-viele-19548774.html>.

Anhang A Liste der einbezogenen Kriterien zur Bewertung der Übertragbarkeit

Tabelle 3: Kriterien bezogen auf das Krankheitsbild

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Patient types and conditions	Patients and populations	Baxter 2019
Similarity of the course of the disease	-	Dumortier 2021
Abschnitt 3.1: Disease definition: What are the manifestations or diagnostic criteria that define the disease?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Disease definition: How similar are the manifestations between the reference and target pediatric populations?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Disease definition: How are the manifestations measured?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Disease definition: Are there similar measurements used to define manifestations of the disease in the reference and target pediatric populations?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Disease definition: Are there subtypes (e.g., based on severity, genetics, molecular markers, etc.) of the disease that occur in the reference or target populations?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Disease definition: What are the similarities and differences in the subtypes of the disease in the reference and target population?	Disease definition	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Course of disease: What are the similarities and differences of the clinical course of the disease between the reference and target populations? Are there differences in the course of the disease based on factors such as the age of onset of the disease?	Course of disease	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.1: Course of disease: Are there similar endpoints and/or biomarkers available that help to measure progression of disease in both the reference and target populations?	Course of disease	EMA ICH 2025
Abschnitt 5.1.3: Factors that could limit extrapolation: Maturation and growth factors related to disease pathogenesis, disease progression, and pathophysiological, histopathological, and pathobiological characteristics can affect paediatric patients.	-	EMA 2018
Table 5: Characteristics of illness (description of conditions and comorbidities, other risk for adverse effect)	Population	Munthe-Kaas 2019
Aetiologies of disease	Population	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 4: Kriterien bezogen auf soziodemografische Patientencharakteristika (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Large differences between demographics of study population and community patients	Population	Atkins 2011
Levels of deprivation	Patients and populations	Baxter 2019
Socio-economic diversity	Patients and populations	Baxter 2019
Rural versus urban populations	Patients and populations	Baxter 2019
Population density	Patients and populations	Baxter 2019
Level of health needs	Patients and populations	Baxter 2019
Geographical proximity of organisations	Features of organisation	Baxter 2019
Breadth of reach	Features of the initiatives / interventions	Baxter 2019
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): To what extent do the inclusion and exclusion criteria (where relevant, other selection criteria) define the "everyday or target population" of the intervention?	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Age	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Gender	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Further socio-demographic characteristics	Study population	Bornhöft 2006
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (ii) Temporal, ethnical, socio-economic and geographical aspects: Ethnical Aspects - Ethnicity may interact with treatment effect.	-	Dekkers 2010
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (ii) Temporal, ethnical, socio-economic and geographical aspects: Geographical and socio-economic aspects - Geographical and socio-economic differences between study population and target population may affect treatment effects.	-	Dekkers 2010
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (iii) External validity beyond eligibility criteria: Age - RCTs mostly use strict age criteria. Generalizability beyond age criteria should be based on prior knowledge and biological plausibility.	-	Dekkers 2010

Tabelle 4: Kriterien bezogen auf soziodemografische Patientencharakteristika (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Abschnitt 3.3.1: Pathophysiology of disease: Evaluation of the pathophysiology and etiology of the disease between the reference and target populations should be conducted. Collection of relevant information may include biochemical, genetic/epigenetic, cellular, tissue, organ system, and epidemiologic information that describes similarities and differences between the reference and target populations. Evaluation can also include a determination about whether differences in the clinical presentation of disease may depend upon the age of onset, age-dependent phenotypic expression, or other age-related differences. Evaluation of biomarkers that are common in the pathophysiology of the disease, including disease progression, if available, are often helpful in establishing similarities in a disease between the reference and target pediatric populations. Similarities in the outcome of untreated disease should also be evaluated.	Similarity of the disease	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.2 Drug pharmacology: Evaluation of the drug pharmacology for the purposes of pediatric extrapolation includes absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties, pharmacodynamics (PD) (see Section 3.3) and the mechanism of action (MOA) of the study drug. Consideration should be given to the potential influence of intrinsic and extrinsic factors on ADME such as weight, body surface area, age, organ maturation, concomitant medications, and other relevant factors (e.g., protein binding, metabolic enzymes, transporters, renal function, or choice of dosage form). [...] When evaluating the PD and MOA of a drug, considerations should be given to the potential impact of maturation-related differences, for example, in expression level and sensitivity of the drug target(s) and when applicable, potential downstream effectors.	Drug (Pharmacology) Similarity	EMA ICH 2025
Abschnitt 5.1.1: All relevant data should be thoroughly reviewed to identify potential differences between characteristics of the source and target populations e.g. body size (body mass index (BMI) or body surface), age and maturation, pre-treatment condition (e.g. immune status for vaccines) and their relationships to drug exposure (PK), pharmacodynamic response (PD) and clinical efficacy or safety.	-	EMA 2018
Does the population described for eligibility match the population to which it is targeted in the target setting?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Are there any reasons to expect differences in complication rates (e.g. epidemiology, genetic issues, healthcare system (quality of care, surveillance))?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? X. Demographic context	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Table 5: Participant characteristics	Population	Munthe-Kaas 2019
Kapitel 5.3.3: differences in culture or lifestyle between populations	-	SIGN 2019
Demographics	Population	Weise 2020

Tabelle 4: Kriterien bezogen auf soziodemografische Patientencharakteristika (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Socio-demographic status	Population	Weise 2020
Socio-economic status	Population	Weise 2020
Characteristics of the population: Cultural and linguistic diversity, Socioeconomic position, Rural / urban setting	Setting / context	Weise 2020
<p>a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen</p> <p>ADME: Adsorption, Distribution Metabolism and Excretion (Adsorption, Distribution, Metabolismus und Elimination); MOA: Meachanism of Action (Wirkmechanismus); PD: Pharmacodynamics (Pharmakodynamik); RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)</p>		

Tabelle 5: Kriterien bezogen auf erkrankungsspezifische Patientencharakteristika (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Narrow or unrepresentative severity, stage of illness, or comorbidities	Population	Atkins 2011
Level of severity of conditions	Patients and populations	Baxter 2019
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Severity of the illness	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Duration of illness	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): To what extent do the inclusion and exclusion criteria (where relevant, other selection criteria) define the "everyday or target population" of the intervention?	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Further prognostic or therapy relevant parameters?	Study population	Bornhöft 2006
Abschnitt 3.1: Course of disease: Are there similar endpoints and/or biomarkers available that help to measure progression of disease in both the reference and target populations?	Course of disease	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.2 Drug pharmacology: Evaluation of the drug pharmacology for the purposes of pediatric extrapolation includes absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties, pharmacodynamics (PD) (see Section 3.3) and the mechanism of action (MOA) of the study drug. Consideration should be given to the potential influence of intrinsic and extrinsic factors on ADME such as weight, body surface area, age, organ maturation, concomitant medications, and other relevant factors (e.g., protein binding, metabolic enzymes, transporters, renal function, or choice of dosage form). [...] When evaluating the PD and MOA of a drug, considerations should be given to the potential impact of maturation-related differences, for example, in expression level and sensitivity of the drug target(s) and when applicable, potential downstream effectors.	Drug (Pharmacology) Similarity	EMA ICH 2025

Tabelle 5: Kriterien bezogen auf erkrankungsspezifische Patientencharakteristika (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Abschnitt 3.3.1: Pathophysiology of disease: Evaluation of the pathophysiology and etiology of the disease between the reference and target populations should be conducted. Collection of relevant information may include biochemical, genetic/epigenetic, cellular, tissue, organ system, and epidemiologic information that describes similarities and differences between the reference and target populations. Evaluation can also include a determination about whether differences in the clinical presentation of disease may depend upon the age of onset, age-dependent phenotypic expression, or other age-related differences. Evaluation of biomarkers that are common in the pathophysiology of the disease, including disease progression, if available, are often helpful in establishing similarities in a disease between the reference and target pediatric populations. Similarities in the outcome of untreated disease should also be evaluated.	Similarity of the disease	EMA ICH 2025
Does the population described for eligibility match the population to which it is targeted in the target setting?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Are there any reasons to expect differences in complication rates (e.g. epidemiology, genetic issues, healthcare system (quality of care, surveillance))?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Would you expect the baseline risk of patients within your own setting to be the same as the baseline risk of those patients considered within the HTA report for adaptation? (assuming that patients receive the same treatment and same comparator)	Effectiveness questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? VIII. Epidemiological context (including genetic variants)	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Kapitel 5.3.3: differences in genetic makeup of the population	-	SIGN 2019
Severity / stage of illness	Population	Weise 2020
Risk factors	Population	Weise 2020
Genetic makeup	Population	Weise 2020
Biological factors	Population	Weise 2020
Clinical parameters	Population	Weise 2020
Specialty population	Setting / context	Weise 2020
<p>a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen.</p> <p>ADME: Adsorption, Distribution Metabolism and Excretion (Adsorption, Distribution, Metabolismus und Elimination); MOA: Mechanism of Action (Wirkmechanismus); PD: Pharmacodynamics (Pharmakodynamik)</p>		

Tabelle 6: Kriterien bezogen auf die Diagnosestellung

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the applied diagnostic procedure reflect everyday conditions and the everyday possibilities (access, necessity) respectively?	Study population	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Are the diagnostic procedures and evaluations performed by persons with similar qualification and experience as in everyday practice?	Study population	Bornhöft 2006
Checkliste 1a, Abschnitt F: Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Indikationsstellung?	-	Ekkernkamp 2003
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 7: Kriterien bezogen auf Begleiterkrankungen

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Accompanying illnesses	Study population	Bornhöft 2006
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (iii) External validity beyond eligibility criteria: Co-morbidities - RCTs often exclude patients with co-morbidity. Generalizability to patients with co-morbidities should only be done with caution, and can only be based on external evidence.	-	Dekkers 2010
Table 5: Characteristics of illness (description of conditions and comorbidities, other risk for adverse effect)	Population	Munthe-Kaas 2019
Key Questions KQ03 A 3: Do the studies report on any comorbidities relevant to the target population?	-	SIGN 2019
Comorbidities	Population	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		
RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)		

Tabelle 8: Kriterien bezogen auf die Intervention

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Intensity and delivery of behavioral interventions that may not be feasible for routine use	Intervention	Atkins 2011
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Older versions of an intervention no longer in common use	Intervention	Atkins 2011
Standard of existing care	Types of services	Baxter 2019
Complexity of initiatives	Features of the initiatives / interventions	Baxter 2019
Longevity of the initiative	Features of the initiatives / interventions	Baxter 2019
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the preparation (medication, other medicinal products, other kind of interventions) reflect the usual treatment?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Is there any consideration of when and how technical characteristics affect outcomes?	Technology's use domain	EUnetHTA 2011
Table 5: How long the intervention was implemented? (duration)	Intervention – Intervention delivery	Munthe-Kaas 2019
Table 5: What materials / manuals were used to deliver the intervention?	Intervention – Intervention delivery	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Temporal context (e.g., if the intervention has changed over time)	Environmental context	Munthe-Kaas 2019
Intervention performance: How the intervention is delivered (eg, everyday conditions vs study conditions, visit frequency not used in typical practice).	Intervention	Weise 2020
Treatment regimen: eg, dose, schedule, duration of intervention	Intervention	Weise 2020
Relevance for current practice	Intervention	Weise 2020
Treatment trends	Outcomes	Weise 2020
Standards of care	Setting / context	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 9: Kriterien bezogen auf die Durchführung der Intervention (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the type of administration reflect the usual treatment?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the intervention duration reflect the usual treatment duration?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Checkliste 1a, Abschnitt F: Bestehen Unterschiede hinsichtlich des Entwicklungsstandes der Technologie?	-	Ekkernkamp 2003
Abschnitt 3.3: Factors to consider in the evaluation of similarity of response to treatment: Assessment of similarity of response to treatment between a reference and target population should include a review of the relevant data on dose/exposure and response to treatment. The potential effect of developmental and maturational changes on the dose/exposure and clinical response should be a part of this evaluation. An understanding of the drug target and its role in normal development, disease pathology and expected response to treatment should be evaluated. For example, if a receptor does not exist in the first 6 months of life, no response to treatment would be expected for a drug only targeting this receptor in this age group. Factors that impact response that may differ between the reference and target populations (e.g., prior treatments, concomitant medications, comorbid disease, organ function, genetic makeup) should be evaluated to assess whether there is an impact on the extent to which pediatric extrapolation can be applied. In addition, understanding of the similarities and differences in the endpoints used to measure response can affect the overall assessment of similarity of response to treatment.	Similarity of Response to Treatment	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.4.1: How does the expected treatment duration and treatment effect size in the reference population compare with the target pediatric population?	Safety	EMA ICH 2025
Are there any differences in the use of this technology within the target setting (compared to the uses described in the HTA report for adaptation)?	Technology's use domain	EUnetHTA 2011
Are the requirements for its use (special measures needed for use/implementation, maintenance etc.) available in the target setting?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Table 5: Intervention delivery details (generally)	Intervention – Intervention delivery	Munthe-Kaas 2019
Kapitel 5.3.3: differences in how the intervention(s) studied is/are administered to patients in Scotland	-	SIGN 2019
Intervention performance: How the intervention is delivered (eg, everyday conditions vs study conditions, visit frequency not used in typical practice).	Intervention	Weise 2020
Treatment regimen: eg, dose, schedule, duration of intervention	Intervention	Weise 2020

Tabelle 9: Kriterien bezogen auf die Durchführung der Intervention (mehrseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Mechanics of intervention and implementation process	Intervention	Weise 2020
Feasibility of intervention in real life settings	Intervention	Weise 2020
Available technologies	Setting/context	Weise 2020
Everyday practice	Setting/context	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 10: Kriterien bezogen auf die Nachsorge

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the doctor/therapist-patient relationship reflect the everyday conditions (e.g. frequency of contact, constant contact person)?	Study design and Setting	Bornhöft 2006
Are there any differences in the following parameters? XIII. Pre- and post intervention care	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Table 5: Details of follow-up period	Outcomes	Munthe-Kaas 2019
Adherence	Intervention	Weise 2020
Length of follow up	Outcomes	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 11: Kriterien bezogen auf Begleitbehandlungen (mehrseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Cointerventions that are likely to modify effectiveness of therapy	Intervention	Atkins 2011
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the preparation (medication, other medicinal products, other kind of interventions) reflect the usual treatment?	Intervention und control	Bornhöft 2006

Tabelle 11: Kriterien bezogen auf Begleitbehandlungen (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Are the permitted accompanying treatments the usual accompanying treatments?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Accompanying medication	Study population	Bornhöft 2006
Abschnitt 3.1: Course of disease: What are the available treatments being used for both reference and target populations?	Course of disease	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.2 Drug pharmacology: Evaluation of the drug pharmacology for the purposes of pediatric extrapolation includes absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) properties, pharmacodynamics (PD) (see Section 3.3) and the mechanism of action (MOA) of the study drug. Consideration should be given to the potential influence of intrinsic and extrinsic factors on ADME such as weight, body surface area, age, organ maturation, concomitant medications, and other relevant factors (e.g., protein binding, metabolic enzymes, transporters, renal function, or choice of dosage form). [...] When evaluating the PD and MOA of a drug, considerations should be given to the potential impact of maturation-related differences, for example, in expression level and sensitivity of the drug target(s) and when applicable, potential downstream effectors.	Drug (Pharmacology) Similarity	EMA ICH 2025
Abschnitt 3.4.1: Are there other differences between the reference and target population that could limit the extrapolation of safety (e.g., a background therapy used in a target population that may potentiate a safety signal but is not used in the reference population)?	Safety	EMA ICH 2025
Are there any differences in the following parameters? XIII. Pre- and post intervention care	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Table 5: Participants' exposure to other interventions or previous exposure to current intervention	Population	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Co-interventions offered to/necessary for participants	Environmental context	Munthe-Kaas 2019
Co-interventions	Intervention	Weise 2020
<p>a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen</p> <p>ADME: Adsorption, Distribution Metabolism and Excretion (Adsorption, Distribution, Metabolismus und Elimination); MOA: Mechanism of Action (Wirkmechanismus); PD: Pharmacodynamics (Pharmakodynamik)</p>		

Tabelle 12: Kriterien bezogen auf die Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Monitoring practices or visit frequency not used in typical practice	Intervention	Atkins 2011
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Event rates much higher or lower than observed in population-based studies	Population	Atkins 2011
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Are the tests and evaluations performed by persons with similar qualifications and experience as in every day practice?	Outcome measurements, results and evaluation	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study population reflect the everyday population in terms of: Symptoms of side effects of the interventions	Study population	Bornhöft 2006
Similarity of the response to the intervention	-	Dumortier 2021
Abschnitt 3.1: Course of disease: Are the short-term or long-term outcomes of the disease similar for the reference and target pediatric populations and can these outcomes be measured similarly?	Course of disease	EMA ICH 2025
<p>Abschnitt 3.3: Factors to consider in the evaluation of similarity of response to treatment: When evaluating the similarity of response, the following questions should be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Is there a similar measurement of the endpoint (e.g., clinical, biomarker, composite, etc.) used in both the reference and target populations? ▪ If the response endpoint or measurement of the endpoint is different in the reference and target populations, what is the relationship between the endpoints (e.g., clinical endpoint in the reference population in relation to a biomarker endpoint in the target population)? ▪ Are there factors (e.g., baseline severity of disease, prior treatments) that can affect both the exposure and the response? <p>When evaluating similarity of response to treatment, consideration should be given as to whether there are age/maturity-related factors (see sections 3.1 and 3.2) that could result in differences in the measured response between the target and reference populations. For many pediatric drug development programs, the primary endpoint(s) in the target pediatric population is/are different from that in the reference population. When this is the case, a comparison of one or more components of the primary endpoint(s) and/or secondary/exploratory endpoint(s) can be used to understand the relationship between the different endpoints. For example, if there is a biomarker that is correlated with an established clinical efficacy endpoint in a reference population, and if this biomarker is also correlated with clinical efficacy in a target pediatric population, such a “bridging biomarker” could support similarity of response to treatment (see sections 4.1.5 and 4.1.6).</p>	Similarity of Response to Treatment	EMA ICH 2025

Tabelle 12: Kriterien bezogen auf die Endpunkte (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Abschnitt 3.4.1: Are there other differences between the reference and target population that could limit the extrapolation of safety (e.g., a background therapy used in a target population that may potentiate a safety signal but is not used in the reference population, excipients in the formulation for the reference population)?	Safety	EMA ICH 2025
Abschnitt 5.1.3: Factors that could limit extrapolation: Important clinical outcomes (and hence endpoints) differ between source and target populations, increasing the complexity to set expectations, make predictions or integrate available clinical data.	-	EMA 2018
Abschnitt 5.1.3: Factor that could limit extrapolation: Safety information from a source population (e.g: other paediatric population for another disease or from other drugs with the same of mode of action) may be used to predict short-term risks related to the mode of action of the drug and related to dose. However, considering that long-term risks related to growth and maturation cannot be extrapolated from adults, generation of new safety data are needed in the target population to address unexpected (age-specific) risks, thus to rely only on extrapolation for understanding of safety will not usually be possible, certainly for treatments intended to be dosed chronically.	-	EMA 2018
Kapitel 2.7.4: Wurden patientenrelevante Outcomes (health outcomes) untersucht?	-	Ludwig Boltzmann Institut 2007
Table 5: Characteristics of illness (description of conditions and comorbidities, other risk for adverse effect)	Population	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Key outcomes are considered, including those that are important to the client / patient	Outcomes	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Adverse effects are considered	Outcomes	Munthe-Kaas 2019
Table 5: How are outcomes measured	Outcomes	Munthe-Kaas 2019
Kapitel 5.3.3: different outcomes measured in studies to those that the guideline development group see as being of critical importance	-	SIGN 2019
Kapitel 5.3.3: variations in baseline risk	-	SIGN 2019
Event rates	Population	Weise 2020
Definition of outcomes	Outcomes	Weise 2020
Length of follow up	Outcomes	Weise 2020
Side effects	Safety	Weise 2020
Evaluation of adverse events	Safety	Weise 2020

Tabelle 12: Kriterien bezogen auf die Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Kriterien^a	Kategorie^a	Dokument
Factors that may contribute to the occurrence of adverse events: Patient characteristics, Type of disease, Severity of disease, Comorbidities, Clinical setting	Safety	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 13: Kriterien bezogen auf die Spezialisierung und Erfahrung der behandelnden Personen

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Highly selected intervention team or level of training/proficiency not widely available	Intervention	Atkins 2011
Features of the workforce	Types of services	Baxter 2019
Specialist staff	Types of services	Baxter 2019
Professions involved	Types of services	Baxter 2019
Size of staff group	Types of services	Baxter 2019
Staff training	Types of services	Baxter 2019
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Are the interventions carried out by therapists with similar qualifications and experience as in everyday practice?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Are the investigators the regular contact persons (e.g. GP or relevant clinic doctor, or are they at least comparable in terms of training, status, experience, preferences; does the number of contact people reflect the usual setting)?	Study design and Setting	Bornhöft 2006
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (iv) Applicability of study results: Treating physician - Treatment effects can depend on skills of treating physicians.	Setting	Dekkers 2010
Is the necessary expertise (knowledge and skills) available in the target setting?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
a) Is safety particularly dependent on training? b) Are there types of teams to which the procedure should be limited for safety reasons? c) Is there a need for special training or certification to deliver the intervention properly. d) Would it be possible (affordable) to organise such training, if any?	Safety domain questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? VII. Personnel characteristics	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Table 5: Skills of service providers	Service providers (individuals)	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Training of service providers	Service providers (individuals)	Munthe-Kaas 2019
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		

Tabelle 14: Kriterien bezogen auf das Setting (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Standards of care differ markedly from setting of interest	Setting	Atkins 2011
Table 1. Characteristics of individual studies that may affect applicability: Condition that may limit applicability: Specialty population or level of care differs from that seen in community	Setting	Atkins 2011
Number and type of organisations	Features of organisation	Baxter 2019
Particular elements of infrastructure or services	Features of organisation	Baxter 2019
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study situation reflect the common treatment situation?	Intervention und control	Bornhöft 2006
Table 2: Questions for assessing external validity (EV): Does the study setting reflect the everyday conditions?	Study design and Setting	Bornhöft 2006
Section C, 10.: Can the results be applied to the local population? HINT: Consider whether your local setting is likely to differ much from that of the study.	-	CASP 2018
Table 1 Strategy to assess the external validity and applicability of clinical trials: (iv) Applicability of study results: Treatment setting - The setting of the treatment, i.e. the use of a study nurse, the frequency of controls and the availability of diagnostic procedures, may influence treatment results.	Setting	Dekkers 2010
Checkliste 1a, Abschnitt F: Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	-	Ekkernkamp 2003
Checkliste 1a, Abschnitt F: Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Vergütungssysteme?	-	Ekkernkamp 2003
Are there any differences in the following parameters? III. Relative costs	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? IV. Indirect costs	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? VI. Technological context	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011
Are there any differences in the following parameters? XIV. Integration of technology in health care system	Economic evaluation questions	EUnetHTA 2011

Tabelle 14: Kriterien bezogen auf das Setting (mehreseitige Tabelle)

Kriterien ^a	Kategorie ^a	Dokument
Abschnitt 2.2: There may be important differences in implementation across settings that can weaken inferences regarding applicability	Intervention	Guyatt 2011
Table 5: In which settings was the intervention delivered? (physical setting, etc.)	Intervention – Intervention delivery	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Type of service provider	Service providers (individuals)	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Service provider characteristics	Service providers (individuals)	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Size and structure of the implementing organization	Implementing organisation	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Implementing organization level or specialty of care	Implementing organisation	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Systems context (Health systems arrangements)	Environmental context	Munthe-Kaas 2019
Table 5: Physical or geographic setting	Environmental context	Munthe-Kaas 2019
Kapitel 5.3.3: differences in how care is delivered, or availability of technologies or resources	-	SIGN 2019
Care pathways	Setting/context	Weise 2020
Level of care	Setting/context	Weise 2020
Primary, secondary, tertiary care	Setting/context	Weise 2020
Fee or payment structure	Setting/context	Weise 2020
Insurance system	Setting/context	Weise 2020
Implementation of PHI (Public Health Interventions) in a specific setting: Responsibilities, Implementation barriers, Provider skills, Resource availability	Setting/context	Weise 2020
a. aus dem jeweiligen Dokument übernommen		