

**2. Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im
Gesundheitswesen, Berlin 21.10.2008:**

Übertragbarkeit von Studienergebnissen in die Versorgung

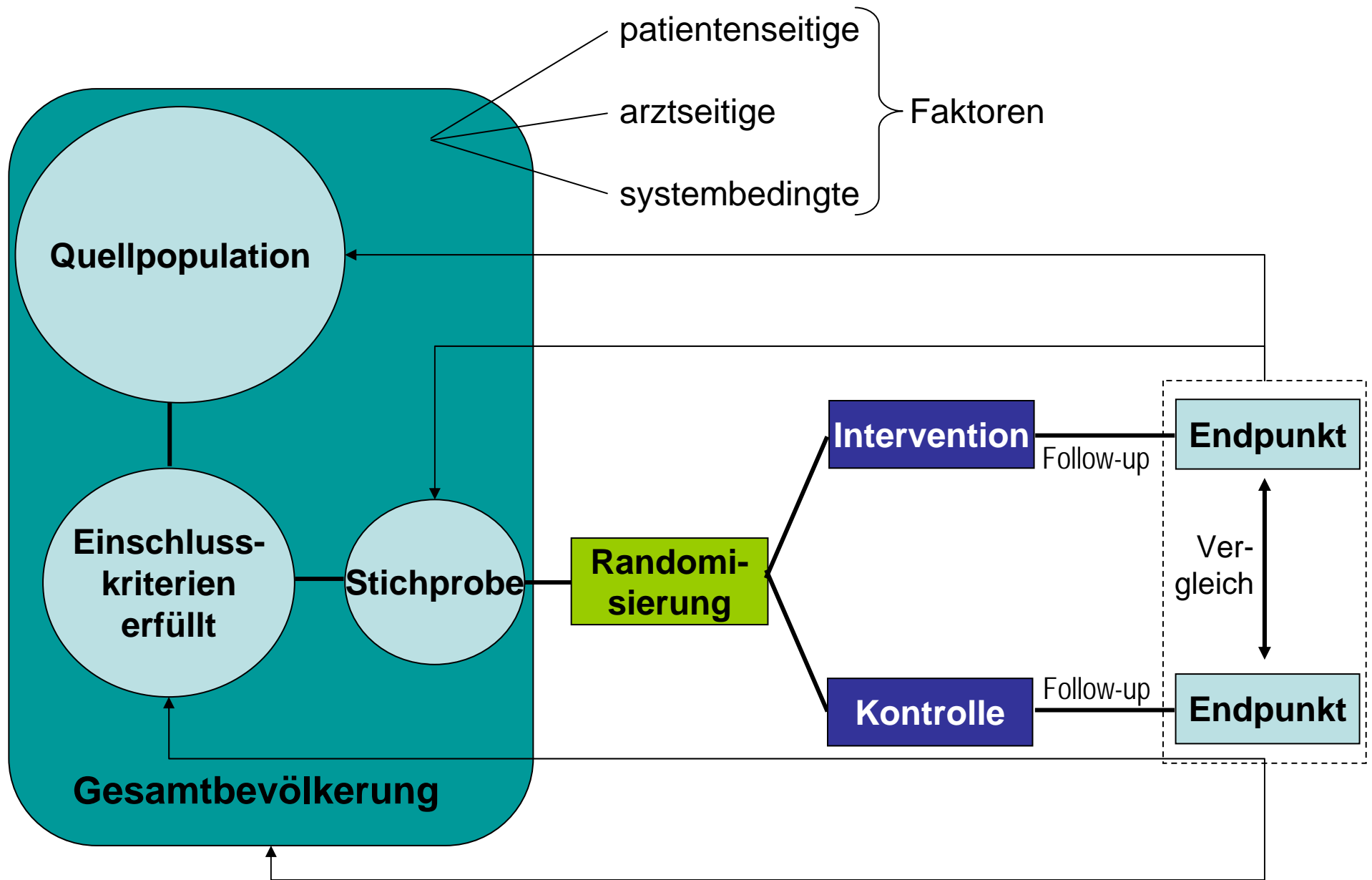
III. Auswirkungen auf Nutzenbewertung und Entscheidungen

Eingangsstatement

PD Dr. med. Matthias Perleth, MPH
Gemeinsamer Bundesausschuss

Leitgedanken

- interne Validität vor „externer Validität“ prüfen; kein Begriffspaar
- statt „externe Validität“ Überprüfung der Effektbeeinflussung /-modifikation
 - muss mit wesentlichen Effektunterschieden unter veränderten Bedingungen gerechnet werden?
 - hängt nicht vom Studiendesign ab
 - Sicherheit / Risiko als Teil der Nutzenabwägung
- Studienbedingungen können zur Umsetzung in der Praxis vorgeschrieben werden
- der Umgang im G-BA mit „externer Validität“ könnte aber von einem guten methodischen Konzept profitieren (auch bezogen auf SRs)



Effektmodifikatoren

Patienten	Leistungserbringer	System
<ul style="list-style-type: none">• Alter, Geschlecht• Ethnizität, Genetik• Komorbiditäten• Compliance• Risikofaktoren, Basisrisiko• Bereitschaft zur Studienteilnahme• Sozioökonomischer Status• Grad der Informiertheit	<ul style="list-style-type: none">• Erfahrung• Routine• Technologie• Qualität• Patienteninformation	<ul style="list-style-type: none">• Angebotsstruktur• Organisationsmerkmale• Kosten/-übernahme, Leistungskatalog• Zugang zu Leistungen• Anreizstrukturen• Akzeptanz

Vorschlag von Rothwell 2005

- Setting
- Patientenselektion
- Patientencharakteristika
- Differenzen zwischen Studienprotokoll und Routinepraxis
- Endpunkte und Follow-up
- unerwünschte Wirkungen

- **Setting**
 - Gesundheitssystem, Land, Versorgungslevel, Zentren
- **Patientenselektion**
 - Quellpopulation, Einschlusskriterien, Run-in-Phase, Quote der Nichtrandomisierten
- **Patientencharakteristika**
 - Basline-Charakteristika, Ethnie, Krankheitsstadium, Komorbidität, Risiko in Kontrollgruppe
- **Differenzen zwischen Studienprotokoll und Routinepraxis**
 - Studienintervention, Zeitpunkt der Intervention, Angemessenheit, unerlaubte Begleittherapie, Fortschritte seit Studienabschluss
- **Endpunkte und Follow-up**
 - klinische Relevanz von Surrogatendpunkten und komplexen Skalen, durch wen Endpunkterhebung, Häufigkeit und Länge des Follow-up
- **unerwünschte Wirkungen**
 - Vollständigkeit der Erhebung, Quote der Studienabbrecher, Auswahl der Studienzentren nach Fähigkeit / Erfahrung der Kliniker, Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko (auch in Run-in-Phase)

Effektmodifikation, z.B. Alter

Organsystem	Veränderung	Mechanismus	Konsequenz
Generell	Abnahme Wassergehalt Zunahme Körperfett	Veränderte Verteilung von fett- und wasserlöslichen Substanzen	beschleunigte oder verlangsamte Anflutung von Arzneimitteln, Gewichtsver- änderungen
Hormonsystem	Glukoseabbau, Thyroxinproduktion und Vitamin-D-Umsatz reduziert	Erhöhter Glukosespiegel, Thyroxin erniedrigt, Osteopenie	Diabetes, Schilddrüsenfehl- funktion, erhöhtes Frakturrisiko
GI-Trakt	Leberfunktion nimmt ab	Metabolisierung von Arzneimitteln verringert	verlangsamte Ausscheidung von Wirkstoffen, Veränderung der Wirkungsdauer
Niere	glomeruläre Filtrationsrate verringert	Ausscheidung von Arzneimitteln reduziert	Intoxikation, Veränderung der Wirkungsdauer
Muskuloskeletal	Knochendichte reduziert	Osteoporose	Frakturrisiko erhöht, Funktionseinschränkung
Nervensystem	Gehirnatrophie	Demenz	verstärkte Vergesslichkeit, Compliance reduziert

Wie geht der G-BA damit um?

1. Primärstudien werden auf „Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation“ hin überprüft
 - Einschlusskriterien stellen einen wichtigen Filter dar (z.B. amb. E-Ber.)
 - nicht übertragbare Studien werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen (selten)
 - Nachteil:
 - hoher subjektiver Bewertungsanteil
 - Überprüfbarkeit schwierig
 - keine klare Trennung von Bewertung der internen Validität (gemeinsames Fazit)

2. Um die Wirksamkeit in der Versorgung sicher zu stellen, können Studienbedingungen in Richtlinien fixiert werden

- Vorteil:
 - formal spielt dann „externe Validität“ keine Rolle mehr
- Studiendesign sollte dies bereits berücksichtigen

3. Unterscheidung Generalisierbarkeit / Anwendbarkeit

- G-BA befasst sich nicht mit Anwendung auf individuelle Patienten, sondern mit der Eignung für die populationsbezogene Versorgung
 - die Anwendung in der Versorgungspraxis kann vom G-BA kaum beeinflusst werden (Angemessenheit)
- was stellt das größere Problem dar?

Bsp. Akupunktur

- **GERAC-Studie**

- **Einschlusskriterien:**
 - chronischer Rückenschmerz länger als 6 Monate, definiert als Schmerz im Bereich der Lendenwirbelsäule ggf. mit nicht-segmentaler Ausstrahlung bis max. Kniegelenk
- **Behandlungsschema:**
 - 10 Sitzungen innerhalb von 6 Wochen mit Verlängerungsoption, jeweils 30 Minuten Dauer, 14-20 Nadeln je Akupunkturbehandlung

- **Richtlinie**

- Chronische Schmerzen der Lendenwirbelsäule, die seit mindestens 6 Monaten bestehen und gegebenenfalls nichtsegmental bis maximal zum Kniegelenk ausstrahlen
- jeweils bis zu 10 Sitzungen innerhalb von maximal 6 Wochen und in begründeten Ausnahmefällen bis zu 15 Sitzungen innerhalb von maximal 12 Wochen, jeweils mindestens 30 Minuten Dauer, mit jeweils 14—20 Nadeln

Quelle: Haake M et al. Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur im Vergleich zu einer Standardtherapie bei chronischem Rückenschmerz. Abschlußbericht gerac cLBP 2004

Quelle: Beschluss veröffentlicht:
BAnz. Nr. 214 (S.6952) vom 14.11.2006

„Nr. 15 Balneophototherapie

§ 1

Indikation

Die unter § 2 genannten Verfahren zur Balneophototherapie dürfen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer

Psoriasis vulgaris als vertragsärztlich mittelschweren bis schweren b PASI-Score größer als 10 palmoplantarer A PUVA-Behandlung

(3) Die Bade-PUVA besteht aus einem Bad von 20 Minuten Dauer in einer lichtsensibilisierenden Lösung unter Verwendung einer für die Bade-PUVA arzneimittelrechtlich zugelassenen 8-Methoxypsoralen-Lösung mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung; die hochdosierte selektive UV-A1-Bestrahlung ist hierbei nicht zu verwenden.

(1) Die Balneophototherapie (Bade-PUVA) erfolgt

(4) Die Balneophototherapie darf nur in einer ärztlich geleiteten Betriebsstätte erfolgen. Eine nach dem Bad durchzuführende Lichtbehandlung muss unmittelbar im zeitlichen Anschluss an das Bad erfolgen.

(2) Für die Photochemotherapie besteht ein Tageslichtspektrum (UV-A) mit einem Anteil von 1 bis 2 Prozent UV-B (311 nm) oder ein Totlichtspektrum (UV-A) mit einem Anteil von 1 bis 2 Prozent UV-B (311 nm)

§ 3

Häufigkeit und Anzahl der Anwendungen

(1) Bei allen Verfahren zur Balneophototherapie ist eine Behandlungshäufigkeit von 3 bis 5 Anwendungen pro Woche anzustreben. Die Behandlung ist auf höchstens 35 Einzelanwendungen beschränkt (Behandlungszyklus). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens 6 Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen.

(2) Die Balneophototherapie erfolgt in einer mit einer 25-prozentigen Salzlösung gefüllten Badewanne, in der eine durchsichtige Folie verwendet wird, die für das Baden von Menschen in dieser Salzlösung geeignet ist.

Bewertung im „Versorgungskontext“

- Verfahrensordnung sieht eine Bewertung von Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext vor:
 - wenige formalisierte Bewertung
 - Betonung system- und anbieterbezogener Faktoren
 - „therapeutische Vielfalt“ soll mehrere Behandlungsverfahren vorhalten, z.B. wegen Qualifikation, Versorgungsstruktur, Sicherstellung
 - Begrenzung auf einen Sektor
 - Verfügbarkeit alternativer Maßnahmen („Versorgungslücke“)
 - anfällig für Instrumentalisierung

Zur Diskussion

- einige offene Probleme
 - Einschätzung der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTAs
 - Informationsverlust bei Studiensynthesen und unzureichender Berichtsqualität
 - Bsp. Skalenintegration (mittels SMD)
 - Umgang mit Multizenterstudien mit hoher Varianz zwischen den Zentren
 - vgl. Baseline-Risiko in Kontrollgruppen (Bsp. Prof. Thürmann)

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**