

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderungen des 4. Kapitels

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (BAnz. Nr. 84a vom 10. Juni 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen], wie folgt zu ändern:

- I. Das 4. Kapitel der Verfahrensordnung wird wie folgt geändert:
 1. In § 11 Absatz 3 Satz 1 wird der Angabe „§ 18“ die Angabe „5. Kapitel“ vorangestellt.
 2. § 35 Absatz 3 wird wie folgt geändert:
 - a. Die Angabe „(Anlage II 2.1)“ wird durch die Angabe „(Anlage II 1.)“, die Angabe „(Anlage II 2.2)“ durch die Angabe „(Anlage II 3.2)“ sowie die Angabe „(Anlage II 2.3)“ durch die Angabe „(Anlage II 3.3)“ ersetzt.
 - b. Die Wörter „, Metaanalysen und HTA-Berichte“ werden gestrichen.
 3. In der Überschrift des 5. Abschnitts wird nach der Angabe „§ 31 Absatz 1 Satz 2 und 3“ die Angabe „SGB V“ eingefügt.
 4. In § 40 Absatz 1 wird die Angabe „§ 36“ durch die Angabe „§ 39“ ersetzt.
 5. In § 41 Absatz 2 Satz 1 wird die Angabe „(Anlage III 3.1)“ sowie des Studienextraktionsbogens gemäß Anlage III 3.2 und III 3.3“ ersetzt durch die Angabe „(Anlage II 2.)“ sowie der Studienextraktionsbögen gemäß Anlage II 3.2 und 3.3“.
 6. In § 41 Absatz 3 wird dem Satz 1 folgender Satz 2 angefügt:

„²Befristungen der Verordnungsfähigkeit für bereits in Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommene Medizinprodukte werden durch einvernehmlichen Beschluss des Unterausschusses geändert.“
 7. In § 41 Absatz 4 Satz 1 werden nach dem Wort „schriftlich“ die Wörter „oder unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz zu stellen“ eingefügt.
 8. In § 41 Absatz 5 Nummer 1 wird die Angabe „§§ 34 bis 38, 4. Kapitel VerFO“ durch die Angabe „§§ 38 bis 41“ ersetzt.
 9. § 45 Absatz 5 wird gestrichen.
 10. In Anlage I wird in § 5 Satz 1 nach den Angaben „§ 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V wird“ das Wort „in“ ersetzt durch das Wort „für“.
 11. Anlage I § 6 wird wie folgt geändert:

- a. Der Überschrift werden die Wörter „mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz“ angefügt.
- b. Der Nummer 1 werden folgende Sätze 1 und 2 vorangestellt:

„¹Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 5 SGB V wird für Wirkstoffkombinationen mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke der jeweiligen Wirkstoffe bestimmt. ²Sie wird nach Maßgabe der folgenden Methodik ermittelt:“

12. Die Anlagen II und III werden ersetzt durch folgende Anlage II:

„Anlage II zum 4. Kapitel – Antragsverfahren

1 Antragsbogen zur Aufnahme eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels in die AM-RL

1. Bezeichnung des Fertigarzneimittels:
2. Wirkstoff mit Synonymen:
3. Wirkstoffgruppe:
4. Beantragte Erkrankung:
5. Zugelassene(s) Anwendungsgebiet(e):
6. ATC-Code:
7. Verkaufsabgrenzung:
8. Dauer der Verkehrsfähigkeit:
9. Aktuelle Fachinformation (als Anlage)
10. Nachweis der schwerwiegenden Erkrankung im Sinne der Definition nach § 12 Absatz 3 AM-RL in Verbindung mit § 33 Absatz 1
 - Argumentation
 - Literatur (in Kopie mit Zitat)
11. Nachweis des Therapiestandards bei der Behandlung dieser Erkrankung (§ 12 Absatz 4 AM-RL in Verbindung mit § 34)
 - Argumentation
 - Datenbankrecherche(n):

Für Einzelstudien und systematische Übersichten: Mindestens eine Suche in der Datenbank Medline mit Darlegung der Suchstrategie, des Datenbankanbieters und des Datums der Recherche, der Treffer, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung der Treffer anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form für die im Volltext gesichteten Publikationen, siehe 3.1, Darstellung einer Übersicht in Form eines Flussdiagramms (analog dem PRISMA-Statement: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>).

Für Leitlinien: Mindestens eine Suche nach deutschen Versorgungsleitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>), bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Suchen mit Angaben des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form, siehe 3.1.

Für HTA-Berichte: Mindestens eine Suche bei der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA), bei DIMDI (<http://www.dimdi.de>) und Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>) und der Cochrane Datenbank für systematische Übersichten

(<http://www.thecochranelibrary.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Datenbanken mit Angabe des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form, siehe 3.1.

Einzelne klinische Studien, die nach dem obigen Vorgehen gefunden und als relevant erachtet wurden, sind nach dem Bogen 3.2 und systematische Übersichten sind nach dem Bogen 3.3 zu extrahieren. Alle Treffer sind gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu klassifizieren.

Die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt) sind anhand des Bewertungsbogens 3.4 darzustellen.

Studienregister: Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov und clinicaltrialsregister.eu, das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) sowie über das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form (siehe 3.1).

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Generelle Einschränkungen bei der Recherche (z. B. Jahreseinschränkungen) sind anzugeben und zu begründen. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich.

Alle Suchstrategien sind gemäß 3.5 zu dokumentieren.

Generell: Alle Dokumente (Stellungnahme, Darlegung der Rechercheergebnisse, Bewertung der relevanten Publikationen, Volltexte) sind in elektronisch lesbarer Form im Word- oder PDF-Format zu übermitteln. Alle Dateien sind wie folgt zu benennen: #Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf Zusätzlich ist die Übermittlung der Rechercheergebnisse in Form einer oder mehrerer Literaturdatenbanken in elektronischer Form in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien¹) erforderlich. Die Literaturdatenbanken müssen sämtliche mit den Recherchen identifizierten Literaturzitate beinhalten, unabhängig davon, ob sie durch die späteren Selektionsschritte als relevant oder als irrelevant erachtet wurden.

Alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte), die im vorliegenden Dokument angegeben sind, sind in einem Literaturverzeichnis aufzulisten (als fortlaufend nummerierte Liste). Zu verwenden ist hierzu ein allgemein gebräuchlicher Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Bei Fachinformationen ist immer der Stand des Dokuments anzugeben.

¹ RIS: Research Information System Format; ein standardisiertes Dateiformat für die Literaturverwaltung und den Export bibliografischer Daten.

2 Antragsbogen zur Aufnahme eines verordnungsfähigen Medizinproduktes in die AM-RL

1. Bezeichnung des Medizinproduktes:
2. Zusammensetzung nach Art und Menge:
3. Zweckbestimmung:
4. ATC-Code:
5. Angaben zur Zertifizierung (einschließlich der Vorlage der Kopie des CE-Zertifikates):
 - 5.1. Zeitpunkt:
 - 5.2. Benannte Stelle:
 - 5.3. Zertifizierungsnummer:
 - 5.4. Befristung:
 - 5.5. Klassifizierung:
6. Verkaufsabgrenzung:
7. Anlage Produktinformation:
 - 7.1. Hersteller (i. S. d. MPG): (Kontaktdaten)
 - 7.2. Antragsteller: (Kontaktdaten) (wenn abweichend von Hersteller, Vorlage einer Bevollmächtigung des Antragstellers durch den Hersteller nötig)
8. Anlage klinische Bewertung gemäß § 19 MPG:
9. Nachweis der medizinischen Notwendigkeit gemäß § 40:
 - 9.1. Nachweis der medizinischen Notwendigkeit nach den Kriterien des § 39
 - Argumentation
 - Literatur (in Kopie mit Zitat)
 - 9.2. Nachweis des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens
 - Argumentation
 - Datenbankrecherche(n):

Für Einzelstudien und systematische Übersichten: Mindestens eine Suche in der Datenbank Medline mit Darlegung der Suchstrategie, des Datenbankanbieters und des Datums der Recherche, der Treffer, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung der Treffer anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form für die im Volltext gesichteten Publikationen, siehe 3.1, Darstellung einer Übersicht in Form eines Flussdiagramms (analog dem PRISMA-Statement: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm>).

Für Leitlinien: Mindestens eine Suche nach deutschen Versorgungsleitlinien (<http://www.versorgungsleitlinien.de>), bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Evidence based Guidelines (<http://ebmg.wiley.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Suchen mit Angaben des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form, siehe 3.1.

Für HTA-Berichte: Mindestens eine Suche bei der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA), bei DIMDI (<http://www.dimdi.de>) und Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd>) und der Cochrane Datenbank für systematische Übersichten (<http://www.thecochranelibrary.com>) mit Darlegung der Suchstrategie, bei weiteren Datenbanken mit Angabe des Datenbankanbieters, Angabe des Datums der Recherche, Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien, Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form, siehe 3.1.

Einzelne klinische Studien, die nach dem obigen Vorgehen gefunden und als relevant erachtet wurden, sind nach dem Bogen 3.2 und systematische Übersichten sind nach dem Bogen 3.3 zu extrahieren. Alle Treffer sind gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu klassifizieren.

Die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt) sind anhand des Bewertungsbogens 3.4 darzustellen.

Studienregister: Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov und clinicaltrialsregister.eu, das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) sowie über das Portal für Arzneimittelinformationen des Bundes und der Länder (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Bewertung anhand der benannten Ein- und Ausschlusskriterien in tabellarischer Form (siehe 3.1).

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Generelle Einschränkungen bei der Recherche (z. B. Jahreseinschränkungen) sind anzugeben und zu begründen. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich.

Alle Suchstrategien sind gemäß 3.5 zu dokumentieren.

Generell: Alle Dokumente (Stellungnahme, Darlegung der Rechercheergebnisse, Bewertung der relevanten Publikationen, Volltexte) sind in elektronisch lesbarer Form im Word- oder PDF-Format zu übermitteln. Alle Dateien sind wie folgt zu benennen: #Zitat-Nr#_#Erstautor#_#JJJJ#.pdf Zusätzlich ist die Übermittlung der Rechercheergebnisse in Form einer oder mehrerer Literaturdatenbanken in elektronischer Form in einem für Literaturverwaltungsprogramme lesbaren Standardformat (RIS-Dateien²) erforderlich. Die Literaturdatenbanken müssen sämtliche mit den Recherchen identifizierten Literaturzitate beinhalten, unabhängig davon, ob sie durch die späteren Selektionsschritte als relevant oder als irrelevant erachtet wurden.

Alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte), die im vorliegenden Dokument angegeben sind, sind in einem Literaturverzeichnis aufzulisten (als fortlaufend nummerierte Liste). Zu verwenden ist hierzu ein allgemein gebräuchlicher Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Bei Fachinformationen ist immer der Stand des Dokuments anzugeben.

² RIS: Research Information System Format; ein standardisiertes Dateiformat für die Literaturverwaltung und den Export bibliografischer Daten.

3 Tabellen, Extraktionsbögen und weitere Unterlagen zu den Anträgen

3.1 Tabellarische Darstellung der Bewertung der Treffer in der/den Recherche(n)

Treffer	Bewertung
<i>Treffernummer, Autor, Titel, Quelle</i>	<i>Stichwortartige Angabe zum Ausschlussgrund, ansonsten Angabe „eingeschlossen“</i>

3.2 Studienextraktionsbogen für Einzelstudien

Nr.	Feld	
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Indikation	
5.	Bezugsrahmen	
6.	Fragestellung/Zielsetzung	
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	
8.	Prüf-Intervention	
9.	Vergleichsintervention	
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	
11.	Design	
12.	Zahl der Zentren	
13.	Details, falls > 1	
14.	Randomisierung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
15.	Concealment	<i>analog Bewertungsbogen</i>
16.	Verblindung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
17.	Beobachtungsdauer	
18.	primäre Zielkriterien*	
19.	sekundäre Zielkriterien*	
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	
26.	Fazit der Autoren	
27.	Bewertung der methodischen Qualität	

*Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.

Für quantitative Zielkriterien

Zielkriterium	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95 % Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	\bar{x}	SD	n	\bar{x}	SD			

Für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis/Anzahl aller Patienten		Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95 % Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum	Kontrolle			

3.3 Studienextraktionsbogen für systematische Übersichten

Nr.	Feld	Hinweise
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Bezugsrahmen	
5.	Fragestellung/Zielsetzung	
6.	Krankheit	
7.	Intervention	
8.	Einschlusskriterien	<i>The selection criteria (i.e. population, intervention, outcome, and study design): methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication</i>
9.	Ausschlusskriterien	
10.	Ergebnis der Recherche	<i>Characteristics of the RCTs included and excluded: qualitative and quantitative findings (i.e. point estimates and confidence intervals); and sub-group analyses</i>
11.	Einführung	<i>The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention and rationale for the review</i>
12.	Beschreibung der Suche	<i>The information sources in detail (e.g. databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, language of publication)</i>
13.	Methodische Beschreibung des Vorgehens	<i>Data abstraction: The process or processes used (e.g. completed independently, in duplicate)</i>
14.	Validität	<i>The criteria and process used (e.g. masked conditions, quality assessment, and their findings)</i>
15.	Charakterisierung der Studien	<i>The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, and how clinical heterogeneity was assessed</i>
16.	Quantitative Ergebnisse der Synthese	<i>The principal measures of effect (e.g. relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; a rationale for any apriori sensitivity and sub-group analyses; and any assessment of publication bias</i>

17.	Darstellung in einem Flussdiagramm	<i>Trial flow: Provide a meta-analysis profile summarising trial flow</i>
18.	Charakterisierung der gefundenen Studien	<i>Present descriptive data for each trial (e.g. age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)</i>
19.	Nebenwirkungen	
20.	Schlussfolgerung	<i>The main results</i>
21.	Bewertung der methodischen Qualität	<i>Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in the light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process e. g. publication bias); and suggest a future re-search agenda</i>

3.4 Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Bewertungsbogen zur Einschätzung des Verzerrungspotentials jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Hierfür ist je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens zu erstellen.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene

1. Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene

1. Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).
- unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu (a) und (b):

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu (c): Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*

- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen)

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die

Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.
- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen)

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

3.5 Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Für die Suche in Studienregistern ist die Suchstrategie anzugeben, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Dabei sind jeweils der Name des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer anzugeben, wie in nachfolgendem Beispiel veranschaulicht:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

”

- II. Die Änderung der Verfahrensordnung tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken