



Bericht über die Stakeholderkonsultation zum Scoping betreffend HTA-Bericht "Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie"

September 2017

1	Ausgangslage	2
2	Diskussion ausgewählter Aspekte der Stellungnahmen	3
2.1	Einleitende Bemerkungen	3
2.2	Erweiterung der Population und Einbezug von Differentialdiagnosen und -therapien	4
2.3	Einbezug von Patienten mit chronischen Erkrankungen und Eisenmangelanämie ...	5
2.4	Diagnostische (Labor-)Parameter und Schwellenwerte	5
2.5	Datenabgleich SIHO-Register EUROFER-IV und santésuisse-Daten	6
2.6	Wirtschaftlichkeitsbetrachtung verschiedener Therapiealternativen inklusive einer Nicht-Behandlung	6
3	Übersicht zu den Änderungen des Scope	7
4	Tabellarische Aufstellung der scoperelevanten Stakeholderargumente und Würdigung durch das BAG	8
5	Liste der eingeladenen Stakeholder	13
	Appendix A: "Ursprungsfragestellung" (aus dem BAG-Scopingbericht 2015)	14
	Appendix B: "Auftragsfragestellung"	16

1 Ausgangslage

Die Stärkung von Health Technology Assessment (HTA) ist eine der in Gesundheit 2020 festgelegten gesundheitspolitischen Prioritäten des Bundesrates. Nicht wirksame und nicht effiziente Leistungen sollen reduziert werden, um die Qualität zu erhöhen und die Kosten zu verringern. Die Grundlage dieses Programms bildet Artikel 32 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG), wonach medizinische Leistungen, die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet werden, die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW-Kriterien) erfüllen müssen und periodisch nach diesen Kriterien überprüft werden sollen.

Ein erstes Pilotprogramm 2015-2017 zur Überprüfung bestehender Leistungen ist angelaufen. Unter den ersten drei Themen findet sich die Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie. Diese Leistungen werden in der Schweiz im Vergleich zum Ausland relativ häufig angewendet und nehmen teilweise stark zu, während der Nutzen der Behandlung für die Patientinnen und Patienten umstritten ist. Erweisen sich die Leistungen oder Teilbereiche davon als nicht wirksam oder unnötig, sollen sie nicht mehr von der OKP vergütet werden.

Gemäss dem 2015 für das HTA-Programm vorgestellten Prozess hat das BAG im Juli 2015 den Stakeholdern einen Scopingbericht (Scoping = Festlegung der im HTA-Bericht zu bearbeitenden Fragestellungen) zur Konsultation gegeben. Die Rückmeldungen wurden ausgewertet und flossen in die Überarbeitung der Fragestellungen ein, die Grundlage der Auftragsvergabe waren.

Das mit der Erstellung eines HTA-Berichts Ende 2016 beauftragte Basler Institut für klinische Epidemiologie und Biostatistik (CEB) hat in Zusammenarbeit mit der Züricher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZAHW) schliesslich auf der Basis dieser Auftragsfragestellung das grundlegende methodische Vorgehen entwickelt, wobei sich nochmals ein Bedarf für konzeptionelle und inhaltliche Anpassungen im Scoping ergeben hat. Gewisse Bereiche der Auftragsfragestellung mussten dabei noch unter den Vorbehalt der Verfügbarkeit und der Qualität entsprechender Datengrundlagen gestellt werden (Analyse individueller Patientendaten [IPD] zur Suche nach diagnostischen Markern, gesundheitsökonomische Analyse). Dieser letzte Scopingschritt durch das CEB wurde von einer Reviewgruppe begleitet, die auch während der künftigen Projektarbeit bedarfsweise konsultiert wird und die ein Review des HTA-Berichts durchführen wird. In der Reviewgruppe sind Experten der Fachrichtungen Innere Medizin / Hämatologie (2), Hausarztmedizin (1) und Pädiatrie (1) sowie das BAG durch den Projektleiter vertreten.

Der vorliegende Bericht geht einerseits auf die Stellungnahmen aus der Stakeholderkonsultation ein und diskutiert die wesentlichen Aspekte. Er stellt ausserdem die nach Auftragsvergabe gemachten Konkretisierungen und Anpassungen dar, die zur finalen Fassung des Scopes geführt haben. Dieser wird zeitgleich mit diesem Bericht auf der Internetseite des BAG publiziert (<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-bezeichnung-der-leistungen/re-evaluation-hta.html>).

2 Diskussion ausgewählter Aspekte der Stellungnahmen

2.1 Einleitende Bemerkungen

Eine gesamthafte Aufstellung der Stakeholder-Argumente und jeweiligen Antworten des BAG ist der tabellarischen Übersicht unter Abschnitt 4 zu entnehmen. Auf zentrale Aspekte wird im Folgenden ausführlicher eingegangen. Eingangs sollen noch einige grundlegende Punkte dargelegt werden, die das im Scope gewählte Vorgehen erläutern und auf die sich die Diskussion der Stellungnahmen beziehen wird.

Das vorliegende Health Technology Assessment (HTA) hat zum Ziel, eine bestimmte Behandlungs- oder Untersuchungsmethode (health technology) in Bezug auf die nach dem Schweizer Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) geltenden Kriterien Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit zu untersuchen. Die aus einem HTA gewonnenen Erkenntnisse sollen Grundlage für Entscheidungen über die Kostenübernahme innerhalb eines Gesundheitssystems liefern.

Voraussetzung für die Analyse der Wirksamkeit ist die Definition folgender Elemente (PICO-Schema):

- (P) Eine Population, in der die zu betrachtende Technologie (hier: Eisentherapie) bzw. ihre Vergleichsintervention[en] (=Komparator[en]) zur Anwendung kommen sollen
- (I) Eine Intervention, also die Beschreibung der zu prüfenden Technologie (hier: Eisentherapie)
- (C) Eine Kontrollintervention (Komparator), d. h. eine alternative Behandlung (aktiv oder Placebo/Sham) oder keine Behandlung, mit der die zu prüfende Therapie verglichen werden soll (i. d. R. der etablierte Versorgungsstandard)
- (O) Die zu betrachtenden Endpunkte, anhand derer die Wirkungen der Intervention beurteilt werden sollen (outcomes).

Ausgangspunkt der Fragestellung war für das BAG die Anwendung der Eisentherapie bei Erwachsenen mit Fatigue und mutmasslichem Eisenmangel ohne Anämie (im Speziellen bei Frauen im Menstruationsalter und ohne erkennbare anderweitige Ursachen). Die Eisentherapie bei diesen Patienten war wiederholt Streitgegenstand in Bezug auf die OKP-Leistungspflicht, und wird in der Schweiz im Vergleich mit anderen Ländern offenbar deutlich häufiger praktiziert. Da aus den Vorabrecherchen und aus den Stellungnahmen der Stakeholder jedoch hervorging, dass eine Klärung für ein breiteres Spektrum von Indikationen wünschenswert ist, wurde die Fragestellung in Bezug auf die Population, d. h. auf potenzielle Krankheitsbilder infolge eines Eisenmangels ohne Anämie, sehr offen gehalten.

Die Suche nach diagnostischen Parametern für einen Eisenmangel stellt einen wichtigen Teil der Fragestellung dar, und hat das Ziel, die Patientenkollektive mit einem therapiebedürftigen Eisenmangel ohne Anämie auf einer wissenschaftlichen Basis besser als gegenwärtig eingrenzen zu können. Ein Wirksamkeitsnachweis für die Eisentherapie in den gefundenen klinischen Studien könnte als Bestätigung der Diagnose eines behandlungsbedürftigen Eisenmangels angesehen werden. Unter dieser Annahme könnten Zusammenhänge zwischen diagnostischen Parametern, klinischer Ausgangssymptomatik und dem Therapieansprechen Hinweise für eine nähere Charakterisierung der Patientengruppen liefern, die voraussichtlich von einer Eisentherapie profitieren. Eine Analyse solcher Zusammenhänge ist methodisch aufwändig und erfordert in der Regel die Betrachtung individueller Patientendaten (IPD-Analyse). Deshalb sollen in einem ersten Schritt jene Indikationen identifiziert werden, für die überhaupt eine Wirksamkeit gezeigt werden konnte, um die Fragestellung zunächst auf solche Indikationen zu beschränken.

Die folgenden Ausführungen gehen spezifischer auf die wesentlichen Anliegen aus den Stellungnahmen ein. Im Hinblick auf den mehrschrittigen Scopingprozess wird die Fragestellung aus dem BAG-Scoping 2015 als "Ursprungsfragestellung", die nach der Stakeholderkonsultation vom BAG überarbeitete Version als "Auftragsfragestellung" und das Vorgehenskonzept, das daraus im Zuge der Projektierung durch das CEB entstanden ist, als "finaler Scope" bezeichnet.

2.2 Erweiterung der Population und Einbezug von Differentialdiagnosen und -therapien

In der Ursprungsfragestellung war bezüglich einer Analyse von Zusammenhängen zwischen Symptomen und (labor-)diagnostischen Parametern eines Eisenmangels keine Einschränkung auf bestimmte Beschwerdebilder geplant. Hingegen sah diese Ursprungsfragestellung in Bezug auf den Wirksamkeitsnachweis nur ein Assessment der Eisentherapie bei Fatigue vor, da diese Indikation im Zentrum der Diskussionen um die OKP-Leistungspflicht stand. Angesichts der eingegangenen Stellungnahmen wurde diese Einschränkung in der Auftragsfragestellung jedoch fallengelassen, da insbesondere auch die Population der Kinder und Jugendlichen relevant zu sein scheint. Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie hatte ihre kritische Haltung gegenüber einem beobachteten Anstieg der Eisentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Fatigue, kognitiven Defiziten und AD(H)S zum Ausdruck gebracht und eine wissenschaftliche Prüfung der Evidenz begrüsst.

In verschiedenen Stellungnahmen wurde ausserdem der Wunsch nach einer breiteren Analyse geäussert, die darauf abzielen sollte, Handlungsleitfäden bzw. Entscheidungshilfen für die verschiedenen zur Diskussion stehenden Symptomkomplexe abzuleiten. Es sollten dabei sowohl Differenzialdiagnosen wie auch Differentialtherapien betrachtet werden.

Ein solcher Wunsch nach Leitlinien wird vom BAG prinzipiell sehr unterstützt, diese müssen aber in einem eigenständigen Prozess unter Federführung von medizinischen Experten erarbeitet werden. Das primäre Ziel eines Health Technology Assessment ist es, Informationen über eine konkrete Behandlungs- oder Diagnosemethode (Technologie) zu liefern, deren Einsatz bei einem definierten Krankheitsbild (Population) noch nicht ausreichend geklärt ist. In diesem Sinne können und müssen zwar auch Vergleiche mit etablierten Technologien (Komparator, Standard of Care) einbezogen werden, dies aber nur, sofern sie bei derselben Krankheit bzw. in derselben Population Anwendung finden.

Die wie gewünscht breit angelegte Definition der Population macht es aus zweierlei Gründen erforderlich, die Literatursuche auf solche Studien zu beschränken, die in jedem Fall eine Eisentherapie als Intervention untersuchen:

- Für die Population können keine spezifischeren Kriterien als ein wie auch immer festgestellter oder vermuteter, symptomatischer Eisenmangel vorgegeben werden, da kein Konsens bezüglich der Kriterien für die Diagnose eines Eisenmangels ohne Anämie besteht. Der gleichzeitige Verzicht auf vorab festgelegte zu untersuchende Krankheitsbilder (offene Fragestellung bezüglich der relevanten Population) macht die Festlegung auf eine relevante Technologie (d.h. Eisentherapie) notwendig, um Suchkriterien für eine systematische Literatursuche entwickeln zu können. In den Stellungnahmen vorgeschlagene Komparatoren wie die Psychotherapie werden also im Rahmen des Assessments dann berücksichtigt, wenn sie in RCTs direkt mit einer Eisentherapie verglichen wurden.
- Ungeachtet der Durchführbarkeit einer systematischen Literaturrecherche, wäre eine Voraussetzung für Vergleiche der Eisentherapie mit anderen Therapien wie z. B. der Psychotherapie, dass es eine Population gäbe, in der die Ätiologie einer bestimmten Symptomatik soweit unklar ist, dass sowohl ein Eisenmangel als auch eine andere Ursache (z. B. psychische Probleme) in Betracht gezogen werden könnten. Ein indirekter Vergleich unterschiedlicher Therapien (Interventionen), wenn diese also in jeweils separaten Studien (oder in nicht randomisierten Studien) untersucht wurden, kann aber nur dann zu validen Ergebnissen führen, wenn die Vergleichbarkeit der Populationen und anderer Studienbedingungen gegeben ist. Hierbei müssten alle potenziellen Störfaktoren (Confounder), die den Therapieeffekt eigenständig bzw. in Wechselwirkung (Interaktion) mit der jeweiligen Therapie beeinflussen können, erfasst und kontrolliert bzw. die Ergebnisse bei Dysbalancen adjustiert werden, was kaum realistisch erscheint. Dies ist ein weiterer Grund dafür, die Analyse auf direkt vergleichende, randomisierte Studien zu beschränken, d. h. zu fordern, dass in jeder zu betrachteten Studie eine Intervention bzw. ein Komparator die Eisentherapie sein muss.

In Anbetracht der Komplexität der Fragestellung und der fraglichen Kausalität zwischen dem (vermuteten) Eisenmangel ohne Anämie und der Symptomatik bei diesen Indikationen, hat man sich

dafür entschieden, die Assoziationen zwischen Laborparametern und Klinik nur bei jenen Indikationen genauer zu untersuchen, für die in randomisiert kontrollierten Studien (RCT) aufgrund des Therapieansprechens nach Eisentherapie auch ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden konnte. Für bestimmte Krankheitsbilder, die im Fokus der öffentlichen Diskussion stehen (siehe finaler Scope, Abschnitt "Background"), soll im Rahmen einer 2. Phase des Assessments auch nach Studien mit nicht-randomisierten Designs gesucht werden, falls keine passenden RCTs identifiziert werden konnten.

2.3 Einbezug von Patienten mit chronischen Erkrankungen und Eisenmangelanämie

Von Seiten der pharmazeutischen Industrie wurde gefordert, in die Betrachtung auch Patientinnen und Patienten mit Anämie sowie mit chronischen Erkrankungen einzubeziehen und den Einfluss von bestehenden Grunderkrankungen zu untersuchen.

Ziel des HTA ist es wie bereits gesagt, die umstrittenen Indikationsfelder der Eisentherapie zu beleuchten. Es ist zwar denkbar, dass die Auswertung von Studien zur Eisentherapie im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen weitere Erkenntnisse über die Wirkungen von Eisen liefern könnte. Bei vielen dieser Krankheiten wäre jedoch die Übertragbarkeit von Ergebnissen auf die im Fokus des HTA stehenden Patientengruppen nicht gegeben, da deren Pathophysiologie die Interpretation diagnostischer Parameter des Eisenstoffwechsels grundlegend verändert oder weil sie unabhängig von einem Eisenmangel Ursache der zur Frage stehenden Symptome sein können. Daher wurden im finalen Scope Ausschlusskriterien bezüglich solcher Krankheiten definiert. Aus demselben Grund und weil die Eisenmangelanämie auch nicht zu den umstrittenen Indikationen gehört, wurde am Ausschlusskriterium Anämie festgehalten. Die Ergebnisse solcher Studien zu chronischen Erkrankungen bzw. Anämie könnten insbesondere nicht zur Etablierung von Krankheitsbildern (z. B. "Eisenmangelsyndrom") beitragen, sofern diese über den Zusammenhang von diagnostischen Parametern des Eisenmangels mit bestimmten Beschwerden sowie einen Therapieerfolg durch Eisengabe erreicht werden soll.

2.4 Diagnostische (Labor-)Parameter und Schwellenwerte

In den Stellungnahmen der pharmazeutischen Industrie wurde kritisiert, dass nach geeigneten diagnostischen Parametern für die Identifizierung von Patienten mit behandlungsbedürftigem Eisenmangel ohne Anämie (mit Fatigue) gesucht werden soll. Die Analyse zur Wirksamkeit solle sich vielmehr auf die Symptomlinderung und nicht auf Schwellenwerte von Laborparametern beziehen. Die Korrelation zwischen Symptomen und Laborparametern sei hierfür individuell zu verschieden.

Das überarbeitete Vorgehen sieht eine in Bezug auf die Populationen offene Suche nach Therapiestudien zur Eisentherapie vor. Damit wird der Aspekt Wirksamkeit entsprechend der Forderung der Stellungnahmen in den Fokus gerückt. Auf diese Weise kann eine Übersicht zu denjenigen Indikationen geschaffen werden, in denen ein Effekt der Therapie gezeigt werden konnte. Diese soll aber in einem zweiten Schritt als Ausgangspunkt für die Suche nach geeigneten diagnostischen Parametern dienen, da die Möglichkeiten einer diagnostischen Eingrenzung des behandlungsbedürftigen Eisenmangels ein zentrales Anliegen in der Fragestellung bleibt. Sowohl in den dem BAG bisher bekannten randomisierten Studien an Erwachsenen als auch in den vorliegenden Streitfällen aus der Versorgungspraxis kommen für den Patienteneinschluss bzw. zur Indikationsstellung neben der Symptomatik (Müdigkeit / Fatigue ohne andere offensichtliche psychische oder physische Ursachen) auch Laborparameter wie Ferritin, Hb oder Transferrin-Sättigung zur Anwendung. Auch in der medizinischen Fachdiskussion zur Diagnostik des Eisenmangels, werden stets Laborwerte mit Schwellenwerten und Graubereichen in Bezug auf die Sicherung bzw. den Ausschluss der Diagnose genannt. Dies betrifft vor allem den Marker Serum-Ferritin. Die Frage nach der wissenschaftlichen Grundlage solcher Parameter bzw. Schwellenwerte in Form von Daten aus Therapiestudien liegt daher nahe und scheint durchaus berechtigt.

Üblicherweise werden Normbereiche für Laborparameter anhand der in einem als gesund angesehenen Referenzkollektiv vorherrschenden Werteverteilung definiert (z. B. der Bereich innerhalb dessen 95% aller Werte liegen). Wenn man davon ausgeht, dass diese Methode im Falle des

Eisenhaushalts nicht anwendbar sei, weil im Referenzkollektiv bereits viele Kranke enthalten sind, stellt sich dennoch die Frage nach einem alternativen Schwellenwert, oberhalb dessen die Differenzialdiagnose eines symptomatischen Eisenmangels mit ausreichender Sicherheit verworfen werden kann. Auch wenn die Analyse von Therapiestudien aufgrund geringer Fallzahlen hierzu statistisch gesehen womöglich nur wenig belastbare Aussagen liefern kann, würde eine Übersicht zu den Wertebereichen, in denen relevante Effekte einer Eisentherapie beobachtet wurden, der Diskussion um Schwellenwerte doch einen wichtigen Bezug zur Evidenzbasis geben.

2.5 Datenabgleich SIHO¹-Register EUROFER-IV und santésuisse-Daten

Grundsätzlich ist die Interpretierbarkeit von Ergebnissen aus Registerdaten im Hinblick auf die Wirksamkeitsfrage eingeschränkt. So ist wegen der fehlenden Kontrollgruppe keine Einschätzung des Placeboeffekts möglich, der bei den betreffenden Beschwerdebildern aber von grosser Bedeutung zu sein scheint. Faktoren, die zu einem erhöhten Biasrisiko der SIHO-Daten beitragen sind zum Beispiel die Patientenselektion (confounding by indication), das mögliche Fehlen standardisierter und validierter Instrumente zur Messung des Therapieerfolgs sowie die Unsicherheit bezüglich der Vollständigkeit (Abdeckungsgrad) des Datensatzes. Ebenfalls wäre zu diskutieren, welche Erkenntnisse der vorgeschlagene Vergleich von individuellen Verläufen mit oder ohne Eisentherapie anhand von Parametern wie Anzahl der Arztkontakte, Therapiekosten und Hospitalisationen über die Kausalität eines Eisenmangels und die Wirksamkeit der Eisentherapie liefern kann. Hierbei kommt der Berücksichtigung von potenziellen Confoundern erneut eine wichtige Bedeutung zu. Des Weiteren stellt sich die Frage nach dem Stellenwert einer Aussage hinsichtlich der vorgeschlagenen Endpunkte wie Vermeidung unnötiger Abklärungen, palliativer Massnahmen sowie "falscher Psychiatrisierung" und damit verbundener Mehrkosten. Die Betrachtung dieser Endpunkte erscheint nur sinnvoll, wenn eine Wirksamkeit der Eisentherapie bzw. der Eisenmangel als zutreffende Diagnose gesichert werden können.

Voraussetzung für eine Kombination der Datensätze wäre eine diagnosebezogene Aufarbeitung der Versichererdaten. Die ermittelte Fallzahl pro Einsatzgebiet (z. B. Fatigue oder AD(H)S) liesse dann auch eine Einschätzung zur jeweiligen Relevanz in der medizinischen Versorgung zu.

Im finalen Scope wurde eine Analyse der SIHO-Registerdaten noch nicht konkretisiert. Die Prüfung von Möglichkeiten eines solchen Daten-Matchings soll im Rahmen der 2. Phase des Assessments aufgegriffen werden, deren Vorgehen grundsätzlich von den Erkenntnissen zur Wirksamkeit der Eisentherapie auf der Basis randomisierter Studien abhängt.

2.6 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung verschiedener Therapiealternativen inklusive einer Nicht-Behandlung

Gefordert wurde die Erweiterung der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung auf den Vergleich der Eisentherapie mit verschiedenen Therapiealternativen unter Berücksichtigung etwaiger Folgekosten. Grundsätzlich ist die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Wirksamkeitsanalyse nachgelagert. Daher erscheint eine Argumentation, die von Wirtschaftlichkeitsüberlegungen ausgeht, ohne eine Klärung der Wirksamkeits- bzw. Kausalitätsfrage zu verfolgen, nicht gerechtfertigt. Zudem soll der Vergleich von Therapien auf Daten aus Studien mit direkten Vergleichen zur Eisentherapie beruhen (Vergleiche Abschnitt 2.2).

¹ SIHO = Swiss Iron Health Organization

3 Übersicht zu den Änderungen des Scope

- Die Reihenfolge der Fragestellungen wurde geändert: An den Beginn tritt ein RCT-basiertes Assessment der Wirksamkeit. Für Indikationen mit belegter Wirksamkeit werden die RCT-Daten (und allfällig erhältliche individuelle Patientendaten) bezüglich diagnostischer und prognostischer Marker analysiert (in der 1. Phase des Assessments). In einer 2. Phase des Assessments soll abhängig von den Ergebnissen der 1. Phase weiter auf die Frage nach geeigneten diagnostischen und prädiktiven Markern und zugehörigen Schwellenwerten, Wirksamkeitsbelegen aus nicht-randomisierten Studien, nach Erkenntnissen zur Pathophysiologie des Eisenmangels in Bezug auf die interessierenden Krankheitsbilder sowie zu Patientenpräferenzen eingegangen werden. Ein konkretes Scoping ist für diese Phase somit noch nicht möglich.
- Die Analyse der Wirksamkeit (basierend auf randomisiert kontrollierten Therapiestudien) wird ohne Einschränkung auf bestimmte Symptome durchgeführt (zuvor war dies nur für die Indikation Fatigue geplant). Insbesondere soll somit auch den umstrittenen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen Rechnung getragen werden.
- Grunderkrankungen bzw. chronische Erkrankungen werden nur dann ausgeschlossen, wenn sie selbst Ursache der vermuteten Eisenmangelsymptomatik sein können oder wenn deren Pathophysiologie die Interpretation diagnostischer Parameter des Eisenstoffwechsels grundlegend verändert.
- Die Thematik differenzierter Anämieschwellen für unterschiedliche Personengruppen soll nach Möglichkeit im Rahmen von Sensitivitätsanalysen adressiert werden, die zeigen könnten, inwiefern die Ergebnisse zur Wirksamkeit in den jeweiligen Indikationen von der Wahl einer bestimmten Anämieschwelle abhängig sind.
- Zur Pathophysiologie wurde in der Auftragsfragestellung konkret die Rolle von Eisen im Myoglobin- sowie ZNS-Metabolismus und als Co-Faktor in der kindlichen ZNS-Entwicklung adressiert (fällt in die 2., noch nicht konkretisierte Phase des Assessments).
- Brüchige Nägel und Haarausfall wurden in die Liste von Krankheitsbildern / Indikationen aufgenommen, die aufgrund der Anwendungshäufigkeit von besonderem Interesse sind (Vergleiche Scope, Abschnitt "Background"). Für diese Indikationen sollen in einer 2. Phase des Assessments (falls keine RCT-Evidenz gefunden wurde) auch nicht-randomisierte Studien herangezogen werden, sofern eine entsprechende Recherche machbar erscheint.
- Der Stellenwert einer Analyse der SIHO-Register-Daten (EUROFER-IV) und eines Abgleichs mit Versichererdaten soll in der 2. Phase des Assessments beurteilt und die Machbarkeit eines Matchings geprüft werden.
- Die Frage nach der Standardisierbarkeit der Laboranalysen wurde aus diesem HTA-Projekt ausgegliedert und soll als eigenständiges Thema bearbeitet werden.

4 Tabellarische Aufstellung der scoperelevanten² Stakeholderargumente und Würdigung durch das BAG

Absender	Argumente aus der Stellungnahme	Würdigung BAG
curafutura	Thema wird als angemessen erachtet, Bericht gut verständlich und in gewünschter Breite, richtige Themenkomplexe im Scoping angesprochen, nichts hinzuzufügen	
GDK	Begrüsst die Einbeziehung der Stakeholder im HTA-Prozess und verweist inhaltlich darauf, dass zu gewährleisten sei, dass das vom SMB aufgearbeitete Material sowie dessen Kommentierung im Scoping-Bericht des BAG angemessen berücksichtigt werden.	Die Fragestellung des SMB-Berichtes ist anders ausgerichtet. Jedoch sollen, soweit der SMB-Bericht für die Fragestellung relevante Inhalte liefert, diese für das Assessment verwertet werden. Ausserdem sollen allfällig diskrepante Ergebnisse beider Assessments explizit diskutiert werden.
H+	Aufarbeitung und Ausweis der international gültigen Anämieschwellen für die verschiedenen Patientengruppen etc. sowie "neben dem Nutzen auch die Risiken der Therapie aufarbeiten und bewerten"	12-mg-Schwelle erscheint wenig umstritten, dennoch soll geprüft werden, ob die Ergebnisse zur Wirksamkeit davon abhängig sind, welche Anämieschwelle in den verschiedenen Studien gewählt wurde (Versuch einer Sensitivitätsanalyse) Beide Aspekte sind grundsätzlich Gegenstand eines HTA sowie auch im vorliegenden Projekt
interpharma	Breiterer Ansatz zum Krankheitsbild Fatigue (Einbezug versch. Therapien, auf Symptomlinderung und nicht auf Grenzwert abzielend) Der SMB-Bericht habe bereits aufgezeigt, dass die Datenlage die Etablierung eines Ferritin-Grenzwertes nicht erlaube, so werde auch ein neues HTA ergeben, dass ein Ferritinsgrenzwert nicht haltbar ist Es müssten auch Patienten mit chronischen Krankheiten einbezogen werden Relevante Fragen: - lassen sich aus Wirksamkeitshinweisen Leitsymptome ableiten? - Alternative Therapien, Vergleich der Wirtschaftlichkeit? - verschiedene Therapieansätze zur Eisen-substitution vergleichen - Auswirkungen von Nicht- und Fehlbehandlungen	Der Entwurf stellt die Frage nach Grenzwerten nur als Unterfrage (pragmatische Indikationsstellung bezgl. Eisenmangel), Endpunkte der RCTs betrachten die Symptomlinderung Der SMB-Bericht macht zu den Fragestellungen keine Aussage (siehe Abschnitt 4 des BAG-Scopingberichts aus dem Jahr 2015) Diese stellen aber nicht die strittigen Fälle dar, zu Ausschlusskriterien siehe Abschnitt 2.3 Sofern solche Symptome als mögliche Prädiktoren für das Therapieansprechen in Frage kommen, Teil der geplanten Analyse. Es werden alle direkt mit Eisentherapie verglichenen alternativen Therapien betrachtet. Indirekte Vergleiche sind wegen der ungenügenden Definition der Population nicht ausreichend belastbar (siehe Abschnitt 2.2)
MTK	Umfassende Evaluation wird begrüsst, die Thematik solle jedoch erweitert werden auf eine breit angelegte Differentialdiagnose, z. B. sei die Zöliakie eine mögliche und oft über viele Jahre nicht diagnostizierte Ursache einer Vielzahl neuro-psychiatrischer Symp-	Dies wäre Gegenstand einer Leitlinie, nicht Gegenstand von HTA. Dieses geht von einer bestimmten Behandlungs- oder Diagnosemethode aus (PICO-Schema, siehe Text Abschnitt 2.2)

² Kommentare, die keinen inhaltlichen Bezug zum Scoping hatten, sind nicht aufgeführt.

Absender	Argumente aus der Stellungnahme	Würdigung BAG
	tome	
santésuisse	<p><i>ad 1.1 /2.1:</i> Einbezug Datenbank der SIHO (>3000 Pat. von Fachärzten) da bestehende Studien wohl nicht ausreichen (->kausaler Zusammenhang ->Wirksamkeit der Eisentherapie), Einbezug von Endpunkten der Inanspruchnahme. Ggf. auch Daten der Versicherer zu SIHO-Daten matchen.</p> <p><i>ad 1.2:</i> Pathophysiologie ZNS ist relevante Fragestellung</p> <p><i>ad 2.1:</i> möglichst auch auf andere Indikationen ausweiten (z. B. ADHS) und ebenfalls Matching mit Versichererdaten probieren</p> <p><i>ad 2.2.:</i> Datenbasis Therapiestudien um Registerdaten erweitern (Begriff "relevante Daten")</p> <p>Falls keine sinnvollen Marker / Schwellenwerte ableitbar, sinnvolles Vorgehen erarbeiten</p> <p>Wirtschaftlichkeit soll Folgekosten mit/ohne Therapie berücksichtigen</p> <p><i>ad 3.:</i> relevante Fragestellung, trägt diese zur Lösung des "Grundproblems" bei?</p>	<p>Ist eher Versorgungsforschung, HTA kann in zweiter Linie eine solche Studie initiieren bzw. deren Stellenwert beurteilen. Frage des Stellenwerts und der Machbarkeit eines Abgleichs mit Versichererdaten wird als Auftrag formuliert.</p> <p>primär nun keine Einschränkung der Population/Indikation, Datenmatching je nach Umfang möglicherweise als separates Projekt</p> <p>Primäre Auswertung auf RCT-Basis (es sind mehrere RCTs publiziert), Ergänzung mit Registerdaten wird in 2. Phase geprüft</p> <p>Dies wäre Gegenstand einer Leitlinie, nicht Gegenstand von HTA (insbesondere falls auf der Ebene von Expertenkonsens)</p> <p>Wirtschaftlichkeitsfragestellung wird im Sinne einer stufenweisen Bearbeitung noch präzisiert, nach bisheriger Erwartung werden aber vor allem Vergleichsdaten für i.v.- vs. p.o.-Therapie auswertbar sein.</p> <p>Eigenständige Fragestellung, die voraussichtlich in einem separaten Projekt bearbeitet wird</p>
SGP-SSP	<p>"Unterstützt vollumfänglich" und "begrüsst sehr", da zunehmende Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit unspezifischen Symptomen mit (oft i.v.) Eisen, "hauptsächlich in sog. Eisenzentren (SIHO-Mitglieder)" zu beobachten ist</p> <p>Es wird auf Aussagen einer pädiatrischen Review (Cachat 2012 in <i>Paediatrica</i>) hingewiesen, die die Eisentherapie insbesondere bei geringem Alter und in Bezug auf die i.v.-Gabe kritisch bewertete</p> <p><i>ad 1.2:</i> insbesondere auf Myoglobin und Ko-Faktor in Metabolismus und Entwicklung des ZNS</p> <p><i>ad 2.2:</i> Referenzwerte alters- und Geschlechtsspezifisch</p> <p><i>ad 2.3.:</i> bei Kindern existieren keine i.v.-Studien</p>	<p>Studien zu Kindern und Jugendlichen werden neu auch bei der Wirksamkeitsfragestellung berücksichtigt.</p> <p>fielen in die 2. Phase des Assessments</p> <p>Frage der Schwellenwerte für Kinder und Jugendliche ist inbegriffen</p> <p>Vergleich wird sich folglich nur auf Erwachsene beziehen können</p>
SIHO	<p>Scoping ist wichtige Übersichtsarbeit und gute Darstellung der Ausgangslage, die genannten Fragen seien in der Tat offen, würden aber mit EUROFER IV beantwortet</p> <p>Der Titel des Projekts sollte bereits den Begriff "Eisenmangelsyndrom" beinhalten, da</p>	<p>Der Titel stellt keine Einschränkung oder Wertung dar, da die Definition des Ei-</p>

Absender	Argumente aus der Stellungnahme	Würdigung BAG
	<p>mit der Bezeichnung „Eisenmangel ohne Anämie“ als Krankheitsbild eine unzulässige Wertung vorgenommen würde. In der Gesamtheitlichen, auf das Befinden der Patientin ausgerichtete Sicht bestimmen nicht (nur) das Blutbild und die Eisenparameter im Serum, ob ein Eisenmangel besteht, sondern insbesondere auch der vom behandelnden Arzt bzw. der Ärztin zu bestimmende Gesamtzustand der Patientin</p> <p>Die Eisentherapie bei Fatigue ohne Anämie sollte aufgrund der SIHO-Daten nicht strittig sein, sie belegen die Existenz und Therapierbarkeit. Diese Daten weisen einen direkten Zusammenhang zwischen Eisenkonzentration und Beschwerden nach (Beweis Eisenmangel)</p> <p>Eisenmangel bei Kindern vergleichbar dem von Frauen im Menstruationsalter</p> <p>EUROFER-Daten werden im BAG-Scoping nicht berücksichtigt: Registerdaten für 3300 Behandlungsverläufe, "Clinical IDS-Score" + Ferritin als Entscheidungsbasis (Grenzwert 75 µg/l), Erkenntnis, dass bei Fe-Mangelsyndrom nur eine i.v.-Substitution helfe, EUROFER-Daten stützten die These einer individuellen Ferritinschwelle</p> <p>BAG habe nur Eisencarboxymaltose erwähnt, nicht aber die Eisensaccharose. Eine Differenzierung bezgl. der beiden i.v.-Präparate sollte im HTA berücksichtigt werden</p> <p>Es soll i. R. des HTA eine Validierungsstudie zu EUROFER durchgeführt werden (gemäss vorbereiteter Studie in Kooperation mit Charité Berlin)</p> <p>Die EUROFER-Daten können im Gegensatz zu den bekannten RCT die Wirksamkeit belegen, und sie zeigten, dass es keinen universellen unteren Schwellenwert geben kann,</p> <p>"Merging" mit Santésuisse-Daten wäre sehr interessant (Kostenvergleich vorher - nachher)</p>	<p>senmangels offen bleibt (diagnostische Faktoren sind nicht auf Laborparameter beschränkt). Die Verwendung des Begriffs "Eisenmangelsyndrom" würde hingegen den Antworten auf die HTA-Fragestellung in unzulässiger Weise vorgreifen</p> <p>Auch die SIHO selbst sieht jedoch die Notwendigkeit einer Validierung dieser Daten</p> <p>EUROFER-Daten berichtet keine separate Analyse zu Kindern, es wurden lediglich 96 von 2168 Teilnehmerinnen im Alter unter 15 behandelt.</p> <p>Das Scoping hat die verfügbaren RCTs als Ausgangsbasis (als höchste verfügbare Evidenzstufe) genommen. Im Rahmen der 2. Phase des Assessments soll die Möglichkeit der Auswertung der EUROFER-Daten geprüft werden.</p> <p>Es wurde auf beide i.v.-Präparate hingewiesen (siehe Behandlungsoptionen S. 4), das HTA beinhaltet keine Beschränkung auf best. Präparate und wird auf allfällig notwendige Differenzierungen eingehen.</p> <p>Eine solche Option kann erst anhand der Ergebnisse des HTA diskutiert werden</p> <p>s. o. (Ausgangsbasis soll die höchste verfügbare Evidenzstufe sein), siehe auch Diskussion unter Abschnitt 2.5, soll in der 2. Phase des Assessments aufgegriffen werden</p> <p>Ist Versorgungsforschung, HTA könnte in zweiter Linie eine solche Studie initiieren bzw. deren Stellenwert beurteilen. Frage des Stellenwerts und der Machbarkeit eines Abgleichs mit Versichererdaten wird in diesem Projekt aufgenommen.</p>
SMB	<p>Im Vergleich zum SMB-Bericht ist das BAG-Scoping umfassender, und aufwändiger, das Projekt ist aufgrund der Fragestellung ambitionös, die Formulierung aussagekräftiger Schlussfolgerungen eine Herausforderung</p> <p>Frage der Angemessenheit der Eisenthera-</p>	

Absender	Argumente aus der Stellungnahme	Würdigung BAG
	<p>pie bei Eisenmangel ohne Anämie ist wichtig (Kostenrelevanz und Behandlungsqualität)</p> <p>Vorarbeit des SMB-Bericht liefert einen Teilaspekt, der einzubeziehen ist</p>	<p>Dies ist vorgesehen</p>
<p>Vifor Ltd.</p>	<p>Es wird Handlungsbedarf bei Entscheidungshilfen für die ärztliche Praxis gesehen (und selbst aktiv daran gearbeitet unter Einbezug nationaler und internationaler Experten)</p> <p>Krankheit "symptomatischer Eisenmangel ohne Anämie" sei noch nicht anerkannt. Die Population dürfe nicht auf junge Frauen oder Eisenmangel ohne Anämie beschränkt werden, da eine ganzheitliche Betrachtung nötig sei. Es solle nach "Symptomclustern" (Fatigue, Herzprobleme u. a. m.) und deren Differentialdiagnose geforscht werden, Symptomatik solle an den Anfang gestellt werden (Titelvorschlag: "Eisensubstitutionstherapie bei Störungen ohne Vorliegen einer Anämie") und eine breite Auswahl an Therapieoptionen untersucht werden. Es solle der Einfluss von Grunderkrankungen untersucht werden</p> <p>Es soll das Kosten-Nutzen-Verhältnis von verschiedenen Therapien untersucht werden, es solle eine gesundheitsökonomische Analyse erstellt werden (incl. indirekte Kosten und Fehlbehandlung mit Antidepressiva)</p> <p>SIHO-Empfehlungen werden als nicht-repräsentativ für das Therapieverhalten der Schweizerischen Ärzteschaft gesehen und basierten nicht auf gängiger Methodik.</p> <p>Korrelation zwischen Symptomen und Laborwerten sei nicht zur Analyse geeignet, da sie inter- /intraindividuell zu stark variere.</p> <p>Fragestellungen zur Grundlagenforschung seien ohne Mehrwert</p> <p>Bisherige WZW-Prüfungen (2x) hätten "gängige Therapieoptionen" als "wzw" beurteilt (<i>Es wird nicht referenziert, welche 2 Prüfungen hier gemeint sind</i>)</p> <p>durch "qualitative Elemente" mehr Erkenntnisgewinn als mit RCTs, Metaanalyse der Schweizer RCTs aufgrund unterschiedlicher Symptome, Grunderkrankungen und Therapien nicht sinnvoll</p> <p>Therapie muss aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen mit einer oralen Gabe beginnen, keine Möglichkeit der Pat.-Präferenz. Auch die Erhaltungstherapie (SIHO) sei keine zugelassene Indikation</p>	<p>Dies wäre Gegenstand eines Leitlinienprojekts, nicht von HTA (insbesondere falls auf der Ebene von Expertenkonsens, siehe Abschnitt 2.2)</p> <p>Eine solche Ausweitung übersteigt den Rahmen des HTA-Projekts (Prüfung einer konkreten Behandlungsmethode bei einer definierten Population, siehe auch Abschnitt 2.2). Die Fragestellung beschränkt sich bewusst auf den strittigen Eisenmangel ohne Anämie, innerhalb dessen aber nicht mehr auf Fatigue bei Frauen. Eigentliche Forschungsstudien sind jedoch nicht Gegenstand von HTA.</p> <p>Primär soll der Vergleich p.o. / i.v. gezogen werden, weitere Analysen je nach Vorhandensein von direkten Vergleichen zur Wirksamkeit. Indirekte Vergleiche scheinen aufgrund der schlecht abgrenzbaren Krankheitsbildes Fatigue unrealistisch (siehe Abschnitt 2.2)</p> <p>Die Fragen des Scopings wurden unabhängig von den Empfehlungen der SIHO entwickelt.</p> <p>Laborparameter sind unbestritten ein Element der Indikationsstellung, daher ist die Analyse der Daten gerechtfertigt.</p> <p>Für die Indikation/Diagnose "Eisenmangel ohne Anämie" wurden unserer Kenntnis nach keine WZW-Prüfungen durchgeführt.</p> <p>Für die Frage der Wirksamkeit ist die Evidenz aus kontrollierten Studien essentiell. Die fraglichen RCTs hatten grundsätzlich dieselben Einschlusskriterien (Frauen ohne anderweitig erklärte Müdigkeit)</p> <p>Fragestellung ist aufgrund der vorliegenden Hinweise zur Versorgungspraxis gerechtfertigt.</p>

Absender	Argumente aus der Stellungnahme	Würdigung BAG
	Ein Laborparameter kann zur Indikation der Eisensubstitution nicht herangezogen werden, daher bringe auch die Standardisierung nichts	Auch in der Fachinformation sowie in der Limitatio der Spezialitätenliste ist die Labordiagnostik verankert und Laborwerte sind Teil der Versorgungspraxis
VIPS	<p>[...] angesichts des existierenden SMB-Berichts Verschwendung</p> <p>Fragestellung müsste auf andere Pat.-Gruppen ausgeweitet werden (chron. Erkrankungen)</p> <p>Festlegung von Ferritingrenzwerten nicht haltbar, Diskussion müsse von Symptomatik her geführt werden</p>	<p>Dieser macht zu den Fragestellungen keine Aussage (siehe Abschnitt 4 des BAG-Scopingberichts aus dem Jahr 2015)</p> <p>Die Fragestellung zielt vor allem auf die strittigen Indikationen ab, zu Ausschlusskriterien siehe Abschnitt 2.3</p> <p>Die Labordiagnostik ist unbestritten ein Element der Diagnosestellung, somit auch die Frage nach Norm- bzw. Schwellenwerten</p>

5 Liste der eingeladenen Stakeholder

Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung
curafutura, Die innovativen Krankenversicherer
Dachverband der chirurgisch und invasiv tätigen Fachgesellschaften (fmCH)
Dachverband der Schweizerischen Handels- und Industrievereinigung der Medizintechnik (FASMED)
Dachverband Schweizerischer Patientenstellen (DVSP)
Die medizinischen Laboratorien der Schweiz (FAMH)
Fédération romande des consommateurs (FRC)
H+, Die Spitäler der Schweiz
interpharma, Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz
Medizinaltarifkommission UVG, Zentralstelle für Medizinaltarife UVG
pharmaSuisse, Schweizerischer Apothekerverband
Preisüberwachung
santésuisse, Die Schweizer Krankenversicherer
Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV)
Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und Gesundheitsdirektoren (GDK)
Stiftung für Konsumentenschutz (SKS)
SPO Patientenschutz
Swiss Iron Health Organization (SIHO)
Swiss Medical Board
Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH)
Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz (VIPS)

Appendix A: "Ursprungsfragestellung"

(aus dem BAG-Scopingbericht 2015)

Scoping für einen HTA-Auftrag zur Eisensubstitutionstherapie bei Störungen ohne Vorliegen einer Anämie

Ausgehend von den exemplarisch betrachteten Studienergebnissen zur Eisentherapie bei der Fatigue prämenopausaler Frauen und im Kontext der dargelegten Kontroverse in der schweizerischen Versorgungspraxis sollen die folgenden Themenkomplexe und Fragestellungen berücksichtigt werden:

1 Eisenmangel als potenzielle Ursache nicht-hämatologischer Störungen, insbesondere der Fatigue, sowie kognitiver Defizite und des AD(H)S bei Kindern und Jugendlichen.

1.1 Stützen vorhandene Studiendaten den vermuteten kausalen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Symptomen und einem laborchemisch definierbaren Eisenmangel?

- Welche Serum- oder anderen gebräuchlichen Laborparameter des Eisenhaushaltes lassen sich anhand von Studienergebnissen in Zusammenhang mit einem Eisenmangel bringen?
- Wurden bei vorhandenen Assoziationen in klinischer und statistischer Hinsicht potenzielle Störgrössen adäquat berücksichtigt, so dass auf einen kausalen Zusammenhang geschlossen werden kann?

Als Vorauswahl für mögliche Populationen kann die Auflistung der Eisenmangel-bedingten Symptome der SIHO verwendet werden: Erschöpfung (Fatigue), Restless-Legs-Syndrom, Depression, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom AD(H)S und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei Kindern).

Es soll eine Übersicht erstellt werden, welche Korrelationen zwischen Laborwerten (insbesondere Ferritin und TfS) und den jeweiligen Symptomen in Therapiestudien (RCTs zur Eisensubstitution) oder in epidemiologischen Studien untersucht wurden und zu welchen Ergebnissen diese kamen. Insbesondere sollen folgende Zusammenhänge untersucht werden:

- i. Ausgangs-Laborwerte - Ausprägung der initialen Beschwerden
- ii. Ausgangs-Laborwerte - Ansprechraten unter Eisensubstitutionstherapie
- iii. Unter Therapie erreichte Laborwertdifferenz - Ausmass der Besserung der klinischen Symptome (im Sinne einer mittelbaren Dosis-Wirkungsbeziehung)

Falls einzelne Studien solche Analysen nicht oder nur unvollständig publiziert haben, sollen auch Autorenanfragen in Betracht gezogen werden, um die Daten zu vervollständigen. Dies gilt insbesondere für die schweizerischen Studien zur Fatigue.

1.2 Gibt es spezifische pathophysiologische Erklärungsmodelle für einen Eisenmangel als Ursache für nicht-hämatologische Störungen, die unabhängig von den bekannten Laborparametern des Eisenhaushalts sind?

Es soll eine geeignete Literaturrecherche durchgeführt werden, die neben Hinweisen aus klinischen Studien auch Erkenntnisse der Grundlagenforschung berücksichtigt.

Anhand der gefundenen Evidenz soll eine Aussage zu folgenden Fragen getroffen werden:

- Welche Erklärungsmodelle werden diskutiert oder sind etabliert?
- Welche potenziellen neuen diagnostischen Parameter werden diskutiert?
- Welche Forschungsfelder erscheinen vielversprechend und
- Welche Fragen sind Gegenstand aktueller Forschungsaktivitäten?

2 Beurteilung der Evidenzgrundlage für die Eisentherapie bei Fatigue ohne Anämie im Hinblick auf eine Kostenübernahme durch die OKP

2.1 Liefern randomisierte Studien valide Daten zur Wirksamkeit der Eisensubstitution bei Fatigue und sind die Effekte klinisch relevant?

In Ergänzung zu den bereits erwähnten randomisierten Studien soll eine systematische Literaturrecherche nach RCTs zur oralen oder parenteralen Eisensubstitution bei Fatigue ohne Anämie durchgeführt werden. Bei der Bewertung soll besonderes Augenmerk auf folgende Aspekte gerichtet werden:

- Nach welchen Kriterien haben die einzelnen Studien Patientinnen eingeschlossen (Kriterien für die Diagnose der Fatigue und Kriterien für Eisenmangel)?
- Sind die in den Studien verwendeten Messinstrumente für Fatigue validiert?
- Gibt es Literatur dazu, welche Effekte bei den jeweiligen Messinstrumenten als klinisch relevant angesehen werden (minimal clinically important difference, MCID)?

2.2 Lassen sich aus den Therapiestudien prädiktive Marker und Schwellenwerte für einen therapiebedürftigen Eisenmangel ohne Anämie ableiten?

- Welche Ausgangs-Laborparameter oder Kombinationen von Parametern des Eisenhaushalts (insbesondere Ferritin und TfS) korrelieren mit dem Therapieansprechen bzw. mit dem Ausmass des Therapieeffekts im Sinne eines prädiktiven Markers?
- Welche Schwellenwerte lassen sich aus den Studiendaten allenfalls ableiten, um anhand der demonstrierten Wirksamkeit der Eisentherapie die Hypothese eines ursächlichen Eisenmangels zu bestätigen. Sind die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien dabei konsistent?

Es soll die Möglichkeit einer Meta-Analyse auf der Basis verfügbarer RCTs geprüft werden. Zur Vervollständigung benötigter Daten sollen insbesondere für die schweizerischen Studien auch Autorenanfragen in Betracht gezogen werden.

Ziel dieser Analyse ist es, eine valide Aussage darüber machen zu können, welche Schwellenwerte für Ferritin, TfS und andere Parameter oder Kombinationen von Parametern als Basis einer pragmatischen Indikationsstellung für die Eisensubstitutionstherapie dienen können.

In diesem Zusammenhang soll auch geprüft werden, ob es für die von Seiten der SIHO vorgeschlagenen therapeutischen Zielbereiche für den Ferritinspiegel im Serum eine Evidenzgrundlage gibt.

2.3 Wie sind Wirksamkeit, Zweckmässigkeit sowie Wirtschaftlichkeit der oralen Applikation von Eisen im Vergleich zur i.v.-Therapie zu bewerten?

- Wie ist die vergleichende Wirksamkeit beider Therapieformen anhand von RCT-Daten zu beurteilen (direkte und indirekte Vergleiche)?
- Welche Aussage kann zur Häufigkeit eines Versagens oder einer Unverträglichkeit der oralen Therapie getroffen werden. Kann hieraus auf "Risikokollektive" geschlossen werden, die eine primäre parenterale Therapie erhalten sollten (Vgl. SIHO und SMB-Bericht)?
- Lassen sich Patientenpräferenz-basierte Kriterien für die parenterale vs. orale Substitution von Eisen bei Fatigue ermitteln?
- Welche Aussage (Angemessenheit von p. o.- versus i. v.-Applikation) kann bezüglich des Einsatzes als "Erhaltungstherapie" im Vergleich zur "Aufsättigungstherapie" (vgl. SIHO-Empfehlungen) gemacht werden?
- Wie ist die Wirtschaftlichkeit von oraler zu parenteraler Applikation zu beurteilen, wenn aus medizinischer Sicht beide Therapieformen in Frage kommen?

3 Standardisierung der Analysemethoden für die Laboranalyse von Ferritin im Serum

- Welche verschiedenen Methoden werden zur Ferritinbestimmung im Serum angewandt und wie ist die Vergleichbarkeit von Messergebnissen zu beurteilen?
- Wie werden die Normwert-Bereiche von den jeweiligen Verfahren und Laboranbietern definiert?
- Können Vorschläge gemacht werden, um eine höhere Standardisierung der Messverfahren und von Referenzwerten zu erreichen? Wenn ja, welche?

Appendix B "Auftragsfragestellung"

Fragestellungen für das Health Technology Assessment

Auf der Basis des initialen Scopings durch das BAG sowie der Ergebnisse eines Stakeholder-Konsultationsverfahrens wurden 2 Themenbereiche für das geplante HTA formuliert:

- 1) Zusammenhang zwischen Eisenmangel ohne Anämie und nicht-hämatologischen klinischen Störungen
- 2) Therapiebedarf und Wirksamkeit einer Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie

1 Zusammenhang zwischen Eisenmangel ohne Anämie und nicht-hämatologischen klinischen Störungen

1.1 Welche Evidenz gibt es für den Zusammenhang zwischen nicht-hämatologischen klinischen Störungen und einem prätherapeutisch definierbaren Eisenmangel ohne Anämie?

Die Abgrenzung einer Eisenmangelanämie von dem strittigen Eisenmangel ohne Anämie erfolgt über den Hb-Wert. In einem vorbereitenden Schritt soll daher festgehalten werden, welche allgemein anerkannten Hämoglobinschwellenwerte für diese Differenzierung existieren, bzw. definiert werden können. Allenfalls werden je nach Population unterschiedliche Schwellenwerte benötigt. Es sollen einleitend auch die als aktueller medizinischer Standard einer Eisenmangelabklärung in der Schweiz geltenden diagnostischen Parameter aufgelistet werden.

Die primäre Eingrenzung der zu betrachtenden nicht-hämatologischen klinischen Störungen kann anhand der Auflistung des SIHO Registers (EUROFER-IV) verwendet werden:

- Erschöpfung (Fatigue)
- Restless-Legs-Syndrom (RLS)
- Depression
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel)

sowie zusätzlich bei Kindern und Jugendlichen:

- Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom AD(H)S
- verminderte kognitive Leistungsfähigkeit.

Die Analyse wird sich zwangsläufig auf diejenigen Diagnoseparameter beschränken, die in den gefunden Studien verwendet wurden. Abschliessend soll auch eine Einschätzung gegeben werden, inwiefern sich diese mit den Parametern einer Eisenmangelabklärung nach aktuell empfohlenem klinischen Standard decken.

1.2 Gibt es pathophysiologische Erklärungsmodelle für einen Eisenmangel ohne Anämie als Ursache für nicht-hämatologische Störungen und entsprechende spezifische diagnostische Marker?

Insbesondere soll auf folgende Fragen eingegangen werden:

- i. Welche Erklärungsmodelle sind etabliert oder werden diskutiert, insbesondere bezüglich der Rolle von Eisen im Myoglobin- sowie im ZNS-Stoffwechsel?
- ii. Welche diagnostischen Parameter mit Bezug zu den Erklärungsmodellen sind etabliert oder werden diskutiert?
- iii. Welche aktuellen oder zukünftigen Forschungsaktivitäten werden als bedeutsam eingeschätzt?

2 Therapiebedarf sowie Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie

2.1 Lassen sich aus den Therapiestudien zu einer definierten Symptomatik prädiktive Marker und Schwellenwerte zu Laborparametern für einen therapiebedürftigen Eisenmangel ohne Anämie ableiten?

Ziel dieser Analyse ist es, anhand der bereits unter Fragestellung 1 identifizierten RCTs zur Eisentherapie eine valide Aussage darüber treffen zu können, welche Schwellenwerte für die in den Studien verwendeten Laborparameter als Basis einer praxistauglichen Indikationsstellung für die Eisensubstitutionstherapie dienen können.

Dafür soll geprüft werden, bei welchen Konstellationen von Beschwerdebild und Werten diagnostischer Parameter die Wirksamkeit einer Eisentherapie als belegt angesehen werden kann und inwiefern daraus Rückschlüsse auf den Stellenwert der Parameter und allfälliger Schwellenwerte bei der jeweiligen Indikationsstellung gezogen werden können. Das Spektrum an Indikationen (Symptome) soll für diese Analyse auf diejenigen Störungen beschränkt werden, für die eine ausreichende Anzahl von Studien (RCTs) im Rahmen von Fragestellung 1.1 gefunden wurde. Dies ist nach bisheriger Kenntnis zumindest für 4 der unter 1.1 aufgelisteten Störungen zu erwarten (Fatigue, RLS, AD[H]S und verminderte kognitive Leistungsfähigkeit).

Insbesondere soll untersucht werden:

- i. Welche Ausgangs-Parameter oder Kombinationen von Parametern des Eisenhaushalts korrelieren mit dem Therapieansprechen bzw. mit dem Ausmass des Therapieeffekts (prädiktive Marker)?
- ii. Welche Schwellenwerte lassen sich aus den Studiendaten allenfalls ableiten, um anhand der demonstrierten Wirksamkeit der Eisentherapie die Diagnose eines therapiebedürftigen Eisenmangels zu bestätigen?
- iii. Inwiefern können die Daten des SIHO-Registers (EUROFER-IV) bei der Beantwortung dieser Fragen die Aussagen aus den RCTs stützen oder ergänzen?

2.2 Wie sind die Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit der oralen Applikation von Eisen im Vergleich zur i.v.-Therapie bei der Behandlung eines Eisenmangels ohne Anämie zu beurteilen?

Insbesondere sollen folgende Fragen untersucht werden:

- i. Wie ist die vergleichende Wirksamkeit sowie das Nutzen-Schaden-Profil beider Therapieformen anhand von RCT-Daten zu beurteilen?
- ii. Welche Aussage kann zur Häufigkeit eines Versagens oder einer Unverträglichkeit der oralen Therapie getroffen werden. Kann hieraus auf "Risikokollektive" geschlossen werden, die eine primäre parenterale Therapie erhalten sollten (Vgl. SIHO und SMB-Bericht)?
- iii. Lassen sich Patientenpräferenz-basierte Kriterien für die parenterale vs. orale Substitution von Eisen bei Fatigue ermitteln?
- iv. Welche Aussage in Bezug auf die p. o.- versus i. v.-Applikation kann für den Einsatz als "Erhaltungstherapie" im Vergleich zur "Aufsättigungstherapie" (vgl. SIHO-Empfehlungen) gemacht werden?
- v. Wie ist die Wirtschaftlichkeit von oraler im Vergleich zu parenteraler Applikation zu beurteilen, wenn aus medizinischer Sicht beide Therapieformen in Frage kommen (unter Berücksichtigung der Ergebnisse zu Frage i)?

2.3 Kann ein Datenabgleich auf der Ebene von Individualdaten zwischen dem SIHO-Register und Versichererdaten vorgenommen werden, und welche Aussagen könnte dieser zur Kausalität eines Eisenmangels sowie zur vergleichenden Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Eisentherapie und anderer Therapieoptionen (inkl. keine Therapie) liefern?

Zu dieser Fragestellung soll einerseits die Machbarkeit einer solchen Datenverknüpfung sondiert werden. Andererseits soll eine Einschätzung darüber getroffen werden, welche Aussagen anhand der zu realisierenden Datenstruktur und -qualität erwartet werden können.