

4. Sitzung der BfR-Kommission zu Evidenzbasierten Methoden in der Risikobewertung

Protokoll vom 29. Oktober 2019

Die Kommission zu Evidenzbasierten Methoden in der Risikobewertung berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bei der Etablierung wissenschaftlicher Standards im Bereich der evidenzbasierten Methoden bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken von Lebensmitteln und verbrauchernahen Produkten. Ein besonderes Anliegen ist hierbei die Erarbeitung und Qualitätssicherung von Protokollen für die Durchführung von systematischen Reviews, Systematic Mapping Reviews, Meta-Analyse und Weight-of-Evidence-Bewertungen. Die Protokolle sollten unter spezifischen Randbedingungen bei der Beantwortung von Erlassen oder im Rahmen von Anmelde- oder Zulassungsverfahren praxistauglich sein. Die Ergebnisse der Beratung sollen in wissenschaftliche Publikationen zu angepassten Bewertungsprotokollen und Fallstudien einmünden.

Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk zur Seite stehen. Die Kommission besteht aus 15 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionsmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen, in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

TOP 1 Begrüßung und Annahme der Tagesordnung

Der Kommissionsvorsitzende begrüßt die Anwesenden. Die Tagesordnung wird ohne Ergänzungen bzw. Änderungswünsche angenommen.

TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten

Im Rahmen einer schriftlichen sowie mündlichen Abfrage erklären die anwesenden Kommissionsmitglieder (11 anwesend, 4 entschuldigt), dass im Zusammenhang mit der beschlossenen Tagesordnung keine Interessenkonflikte vorliegen.

TOP 3 Protokoll der 3. Sitzung

Es fand bereits vorab eine Abstimmung per E-Mail statt, um das Protokoll fristgerecht ins Internet einzustellen. Es gibt keine nachträglichen Änderungswünsche oder Ergänzungen seitens der Kommissionsmitglieder.

TOP 4 Diskussion und Verabschiedung Unsicherheitsleitfaden

Ein BfR-Mitarbeiter stellt die seit der letzten Sitzung am Leitfaden erfolgten Änderungen vor, beginnend mit dem Unterkapitel zur Kommunikation von Unsicherheiten.

In der vorangegangenen Ausschusssitzung haben neben Vertreterinnen und Vertretern der Risikokommunikation am BfR vier Mitglieder der BfR-Kommission für Risikoforschung und Risikofrüherkennung an der Finalisierung des BfR-Leitfadens für Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung teilgenommen.

In Bezug auf die Kommunikation von Unsicherheiten wird der diesbezügliche Text im Entwurf diskutiert und angenommen. Es wird ergänzend empfohlen, die Kommunikation von Unsicherheiten auch im BfR-Leitfaden für gesundheitliche Bewertungen zu adressieren sowie auf den EFSA-Leitfaden zur Kommunikation von Unsicherheiten zu verweisen. Dies wird auch von den anwesenden Vertreterinnen und Vertretern der BfR-Abteilung Risikokommunikation befürwortet. Die in der Diskussion im Ausschuss aufgenommenen Punkte, insbesondere der vier Mitglieder der BfR-Kommission für Risikoforschung und Risikowahrnehmung, sollen demnach in die AG zum BfR-Leitfaden für gesundheitliche Bewertungen eingebracht werden.

Die zweite inhaltliche Änderung am Leitfaden-Entwurf, welcher der Kommission bereits im Sommer 2019 vorgestellt wurde, stellt die Streichung einer bisher im Text nicht referenzierter Tabelle zu den Stufen der Unsicherheitsanalyse im iterativen Prozess der Expositionsschätzung dar, die keinen Mehrwert darstellt. Ihre Inhalte werden bereits anderweitig im Dokument behandelt.

Die Kommission stimmt den vorgeschlagenen Änderungen zu.

Der Entwurf zum Vorwort für die 2. Auflage des Leitfadens für Unsicherheitsanalyse wird im Laufe der Diskussion mit der Kommission in der Formulierung leicht überarbeitet.

Die weiteren vorgestellten Änderungen sind redaktioneller Natur.

Es folgt eine Abfrage zu allgemeinen Anmerkungen und Änderungswünschen zum vorliegenden Dokument.

Es wird festgelegt, dass die ins Englische übersetzte Version dem Ausschuss nochmals vorgelegt wird.

Autorinnen und Autoren für das Vorwort zur 2. Auflage werden festgelegt.

Die Kommission verabschiedet einstimmig den vorgelegten Entwurf zur 2. Auflage des BfR-Leitfadens für Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung.

TOP 5 Bericht aus dem Ausschuss EvaRisk

Ziel ist die Entwicklung eines Instruments zur schnellen Bewertung (Rapid Assessment) von nicht-randomisierten epidemiologischen Studien im Kontext von Bewertungen am BfR. Die Anwendungsdomänen umfassen die Arbeitsgebiete des BfR. In der letzten Sitzung wurde konstatiert, dass kein Bewertungsinstrument bekannt ist, das alle praktischen und theoretischen Anforderungen des BfR erfüllt. Durch die Extraktion der für das BfR relevanten Fragen

aus verschiedenen existierenden Instrumenten soll ein einziges, generisches Instrument erarbeitet werden, das die begründete, transparente Bewertung einer einzelnen epidemiologischen Studie erlaubt.

Basierend auf drei Reviews (Sanderson *et al.*¹, Shamliyan *et al.*² und Wang *et al.*, *pers. commun.*³) von Bewertungsinstrumenten wurden vom Ausschuss seit der letzten Sitzung ca. 140 publizierte Instrumente (Checklisten bzw. Kriterienlisten) identifiziert und die wesentlichen Oberkategorien von Bewertungsaspekten („Domänen“) und Detailfragen („Items“) extrahiert. Eine Synopse konnte noch nicht fertiggestellt werden, da sich dies als sehr arbeitsintensiv darstellt.

Die Leitfragen für die verschiedenen Domänen nach Wang *et al.* wurden wegen der guten Verständlichkeit und Abdeckung wichtiger Aspekte als besonders geeignet angesehen. Exemplarisch wurden die Checklisten „Robins-I“⁴ und „OHAT“⁵ betrachtet und deren Items den Leitfragen von Wang zugeordnet. Die Auswahl dieser zwei Erhebungsinstrumente wurde aufgrund der relativ weiten aktuellen Anwendung getroffen. Die Verständlichkeit der Detailfragen in Robins-I wurde als problematisch angesehen. Viele Fragen sind nicht ganz eindeutig. Ein Kommissionsmitglied wies auf eine sehr geringe Beurteilerübereinstimmung (Interrater Agreement) bei Anwendung dieses Tools hin.

Es wird außerdem auf die Scientific Opinion des PPR Panels der EFSA⁶ verwiesen. Hierin werden methodisch bedingte Einschränkungen bei der Verwendung epidemiologischer Studien im regulatorischen Bereich der Pflanzenschutzmittel erörtert, die bei der Entwicklung eines Beurteilungsinstrumentes berücksichtigt werden sollten⁶.

Bei der Entwicklung des Instrumentes im Rahmen des EvaRisk-Ausschusses liegt der Fokus bisher auf der Bewertung des Risk-of-Bias als Komponente der Qualität einer Studie. Ein finales Ziel ist aber die Bewertung der gesamten Evidenz einer einzelnen Studie, wobei die

¹ Sanderson S, Tatt ID, Higgins JPT (2007) Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography; *International Journal of Epidemiology* 36(3):666-676.

² Shamliyan T, Kane RL, Dickinson S (2010) A systematic review of tools used to assess the quality of observational studies that examine incidence or prevalence and risk factors for diseases; *Journal of Clinical Epidemiology* 63(10):1061-1070.

³ Wang Z, Taylor K, Allman-Farinelli M, Armstrong B, Askie L, Ghersi D, McKenzie J, Norris S, Page M, Rooney A, Woodruff T, Bero L (2019) A systematic review: Tools for assessing methodological quality of human observational studies; *Preprint*, 10.31222/osf.io/pnqmy.

⁴ Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan A-W, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT (2016) ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions; *British Medical Journal* 355:i4919.

⁵ Rooney A, Boyles A, Wolfe M, Bucher J, Thayer K (2014) Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments; *Environmental Health Perspectives* 122(7):711-718.

⁶ EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR), Ockleford C, Adriaanse P, Beryn P, Brock T, Duquesne S, Grilli S, Hougard S, Klein M, Kuhl T, Laskowski R, Machera K, Pelkonen O, Pieper S, Smith R, Stemmer M, Sundh I, Teodorovic I, Tiktak A, Topping CJ, Wolterink G, Bottai M, Halldorsson T, Hamey P, Rambourg M-O, Tzoulaki I, Marques DC, Crivellente F, Deluyker H, Hernandez-Jerez AF (2017) Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the External Scientific Report ‘Literature review of epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects’

Relevanz (externe Validität, Eignung der vorgelegten Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung im Bewertungskontext), Kausalität sowie Effektstärke mitbetrachtet werden muss. Die bereits gesammelten ca. 140 Instrumente stellen hierfür bereits eine gute Basis dar. Es wird betont, dass die Kriterien Qualität und Relevanz klar zu trennen sind. Die Charakterisierung der Evidenz für Kausalität ist in den vorliegenden Bewertungstools in der Regel nicht abgedeckt, da diese primär Aspekte der Qualität adressieren. Der Ausschuss wird diese Punkte bei der weiteren Entwicklung und Testung des Instruments berücksichtigen. Zur Sitzung im Juni 2020 soll ein Prototyp eines angepassten Erhebungsinstruments vorgestellt werden. Hierzu wird der Ausschuss in Form von Sitzungen und Telefonkonferenzen zusammenarbeiten. Der Ausschussvorsitzende wird den Sachstand auf einem Arbeitsgruppentreffen der EFSA (WG on Epidemiological Studies im November 2019) vorstellen. Eine mögliche Kooperation mit der EFSA wird vom BfR geprüft.

TOP 6 Aufkommende Themen für die Kommissionsarbeit

Die Folgearbeit für den Ausschuss Unsicherheitsanalyse am BfR wird diskutiert. Der Ausschuss wird die Implementierung der Unsicherheitsanalyse am BfR in Zusammenarbeit mit der BfR-AG Implementierung Unsicherheitsanalyse weiter begleiten.

Aus der Ausschusssitzung mit den externen Expertinnen und Experten ergibt sich v. a. der Punkt, die Kommunikation von Unsicherheiten weiter zu verfolgen. Dies soll im Rahmen der BfR-AG zur Weiterentwicklung des Leitfadens für gesundheitliche Bewertungen beraten und umgesetzt werden.

Die Berücksichtigung der Konsistenz von epidemiologischen Studien als weiteren Aspekt einer Weight-of-Evidence (WoE)-Betrachtung erfordert eine übergeordnete Betrachtung von vorliegenden Einzelstudien. Die Erfassung der Konsistenz ist daher derzeit nicht bei der Erfassung der Evidenz einer einzelnen Studie vorgesehen. Daher soll ein zusätzliches Papier entstehen, das auf dem Instrument zur Einzelstudienbewertung aufsetzt und eine Verwendung der Informationen aus epidemiologischen Studien als Beitrag zu einer Weight-of-Evidence-Betrachtung ermöglicht.

Das Thema der Kausalität wird als ein Aspekt bei der Entwicklung des Bewertungsinstruments behandelt (s. TOP 5). Darüber hinaus gehende Fragen der Kausalität, insbesondere übergreifend über verschiedene Evidenzlinien (toxikologische Studien, *In-silico*-Studien, Human-Studien), sollen im Anschluss an die Entwicklung des Bewertungsinstruments behandelt werden in Vorbereitung auf die ebenfalls anstehende Thematik der Evidenz-Integration in einem WoE-Ansatz.

TOP 7 Sonstiges / externe Anfragen

Es gab keine externen Anfragen.

Das, den jeweiligen Inhalten angepasste, möglichst komprimierte Sitzungsformat findet Zustimmung.

Zum Thema Kausalität soll gesondert ein Sitzungstermin (mit offener Teilnahme) anberaumt werden (Ende 2020). Dies wird TOP auf der kommenden Sitzung.

TOP 8 Festlegungen für die kommende Sitzung

Termin für die nächste Ausschusssitzung EvaRisk:

16.01.2020

Terminvorschläge für die 5. Kommissionssitzung:

08.+09.+10.06.2020

15.+16.06.2020