

Vertrauenswürdigkeit von Registerdaten – Erfahrungen aus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Volker Vervölgyi

IQWiG im Dialog, 24.06.2025

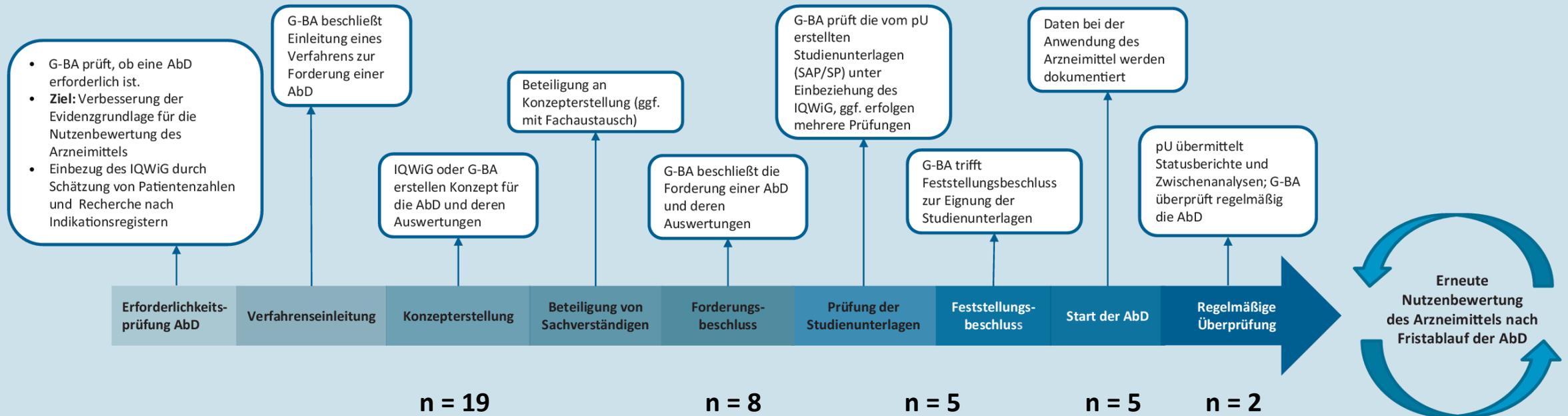
Schließen von Evidenzlücken – die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

§35a Abs. 3b SGB V: „Der Gemeinsame Bundesausschuss kann...vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die **Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung** fordern: ...“

→ betrifft: Orphan Drugs, bedingte Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen

- eingeschränkt auf **nicht randomisierte** Studien
- Datenerhebung in der Regel in (indikationsspezifischen) Registern
- Versorgungsbefugnis für das neue Arzneimittel kann auf die an der AbD teilnehmenden Zentren eingeschränkt werden
- Nutzenbewertung im Anschluss an die Datenerhebung, erneute Preisverhandlung; unter bestimmten Umständen (z. B. keine Durchführung der Datenerhebung) sind Preisabschläge möglich

Ablauf des Verfahrens zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung



aus Vervölgyi & Kaiser 2024;
<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5>

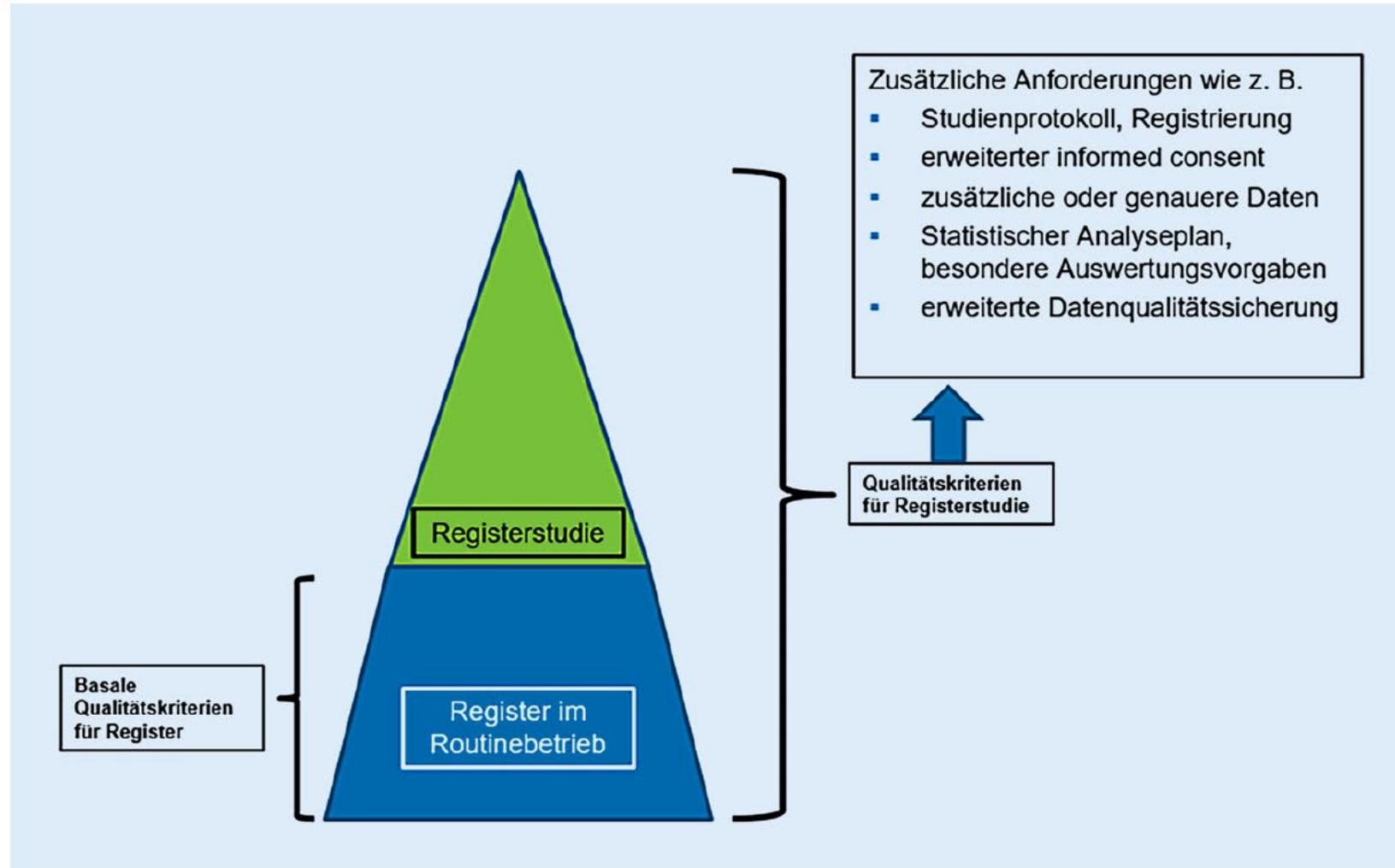
Voraussetzungen zur Datenerhebung für die AbD

- Datenerhebung für interessierende Therapie **und** bisherigen Standard
 - Keine Beschränkung auf per se in der Versorgung erfasste Daten
→ z. B. Erweiterung um Daten zur Lebensqualität
 - Rückschlüsse auf Versorgung in Deutschland
 - ausreichend valide und strukturierte Daten
- Register sind potenzielle Datenquellen



IQWiG Rapid Report A19-43, Version 1.1 vom 13.5.2020.
URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>

Register ≠ Registerstudie



Lange 2022 Präv Gesundheitsf <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00974-w>

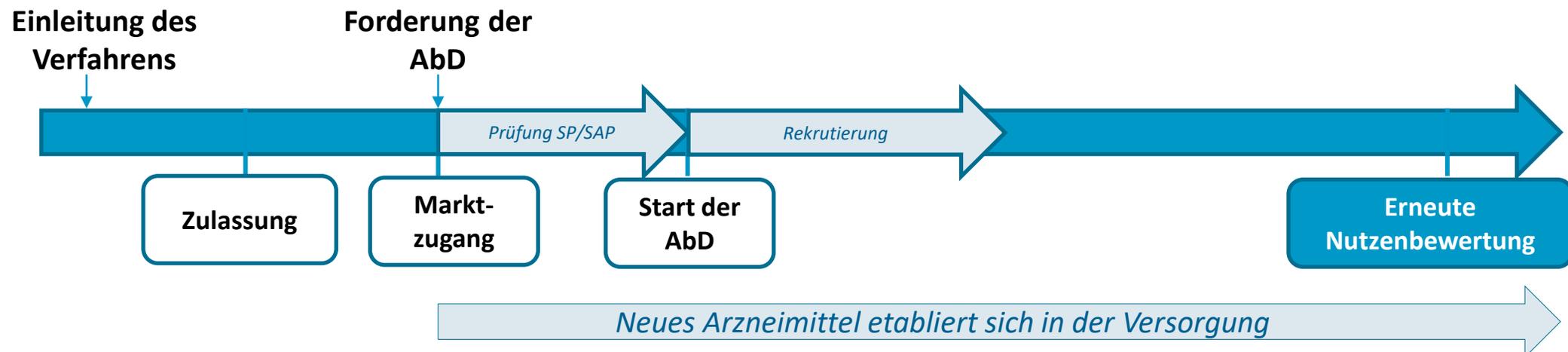
Bisherige Erfahrungen im Rahmen der Konzepterstellung

- Bestehende **Indikationsregister** prinzipiell **geeignet als primäre Datenquelle** für die AbD!
 - umfassende Dokumente (Protokoll, Datenplan), tw. öffentlich
 - umfangreiche Datensätze tw. mit exakten Definitionen / Datumsangaben
 - Schulungen zur Datenerfassung, Plausibilitätsprüfungen, in gewissem Umfang SDV
 - für die Nutzenbewertung interessierende Patientenpopulation größtenteils abgrenzbar
- **Anpassungsbedarf** (übergreifend):
 - einheitliche Melde- und Erhebungszeitpunkte in ausreichender Frequenz
 - (standardisierte) Erhebung von unerwünschten Ereignissen & patientenberichteter Endpunkte
 - Erhebung systematisch identifizierter Confounder

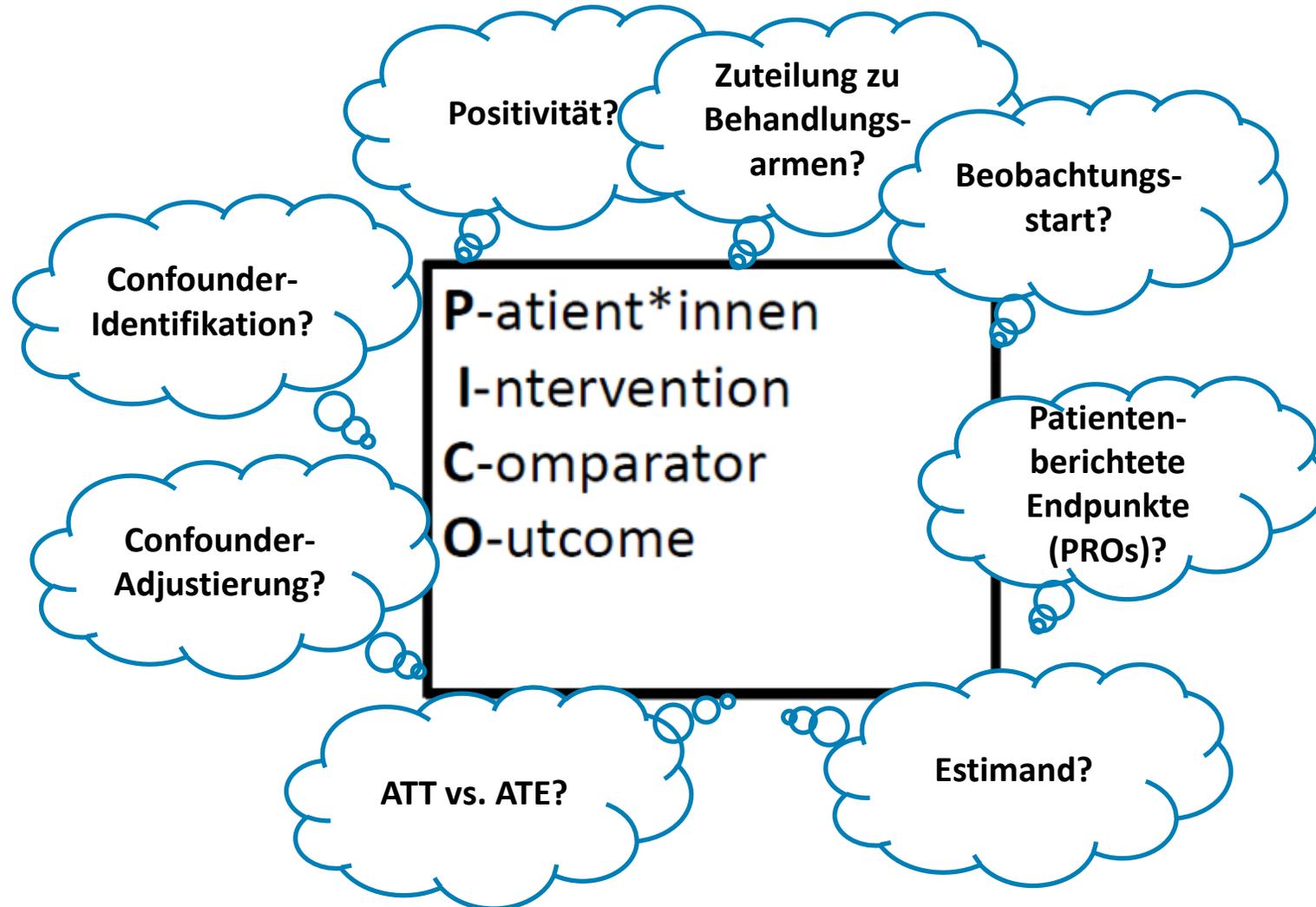
Starke Präferenz für das neue Arzneimittel

- ausreichende Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für den Vergleichsarm möglich?

- neue Arzneimittel sind in Deutschland direkt nach Marktzugang erstattungsfähig
→ Stehen im Rahmen der prospektiven Datenerhebung ausreichend Patientinnen und Patienten für die Vergleichstherapie zur Verfügung? (Bsp.: Brexucabtagen autoleucel beim Mantelzelllymphom)
- ggf. Einbindung von Zentren außerhalb von Deutschland erforderlich
→ Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu beachten!



Prüfung von Studienprotokoll und SAP



(PRO-)Erhebung in Registern

- Teilweise Vergleich unterschiedlicher Therapieansätze (z. B. CAR-T-Zelle vs. Chemotherapie, Einmalgabe einer Gentherapie vs. kontinuierliche Therapie)
- Bei alleiniger Erhebung während der Visiten kann es zu unterschiedlicher Erhebungshäufigkeit und –frequenz kommen
 - → Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse
 - → Erhebung allein im Register ggf. nicht sinnvoll
- Mögliche Lösung (Bsp.: Brexucabtagen autoleucel beim Mantelzelllymphom):
 - Erhebung außerhalb des Registers über eine Vertrauensstelle
 - Schwierigkeit: Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten
 - → Nutzung digitaler Lösungen, um die Erhebung für Patientinnen und Patienten zu erleichtern

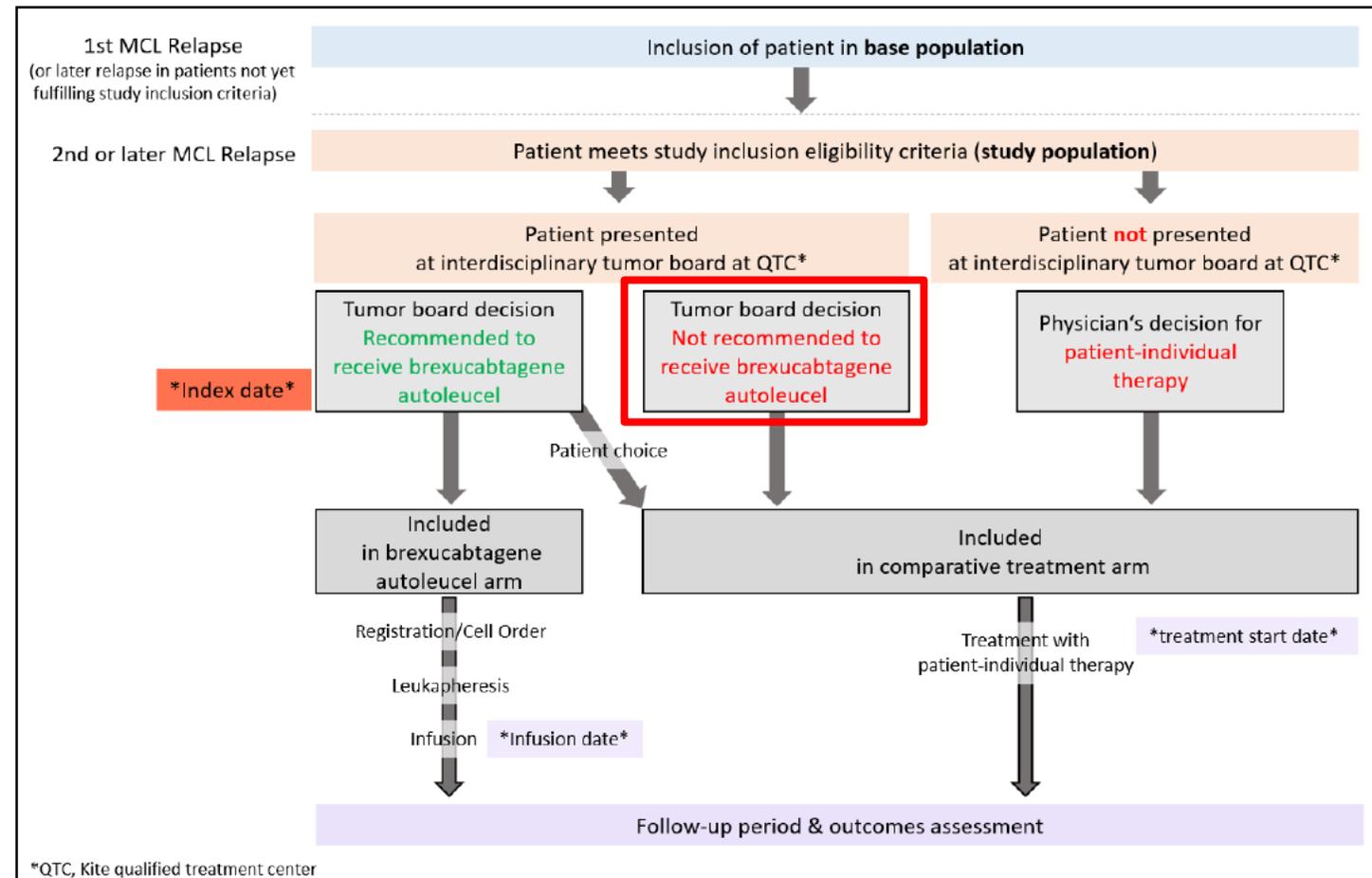
Festlegung des Beobachtungsstarts

- Einheitlicher Beobachtungsstart für Patientinnen und Patienten beider Arme essenziell, ansonsten Gefahr der Verzerrung (bspw. Immortal Time Bias)
- Grundsätzlich 2 Situationen:
 - Patientinnen und Patienten beider Arme beginnen neue Therapie
 - Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm verbleiben auf Kontrolltherapie
- Ideal: Zeitpunkt der Therapieentscheidung (z. B. im Tumorboard) als Beobachtungsstart
- → Möglichst genaue Annäherung an den Zeitpunkt der Therapieentscheidung, transparente Darstellung der Abweichungen, um Auswirkungen zu beurteilen
- Herausforderung in bisherigen AbDs: Umgang mit Brückentherapien

Bewertung der Positivität

- Positivität: Patientinnen und Patienten kommen theoretisch für beide interessierenden Therapien infrage
- → Patientengruppen durch Fragestellung vorgegeben
- → keine Kontraindikationen gegen eine der Therapien
- Prüfung durch Sichtung der Ein- und Ausschlusskriterien

Figure 1. Patient Flow in the Routine Practice Data Collection



Systematische Confounder-Identifikation und -Erhebung

- AbD gemäß gesetzlicher Vorgaben als indikationsbezogene Datenerhebung **ohne Randomisierung!**
- → Nachbildung der Randomisierung u. a. durch umfassende Adjustierung für Baseline-Charakteristika (nicht nur Adjustierung für die z.Zt. erhobenen Confounder)
- ➔ systematische Identifikation der relevanten Confounder
- ➔ Erhebung der relevanten Confounder und Adjustierung dafür in der Auswertung

P-atient*innen
I-ntervention
C-omparator
O-utcome
+ Confounder

Box 1 Methodological points of attention HAS should consider when assessing an external comparison between an uncontrolled trial and an external control

1. Justification of the lack of randomisation
 - A rationale appraised as acceptable by Haute Autorité de santé is provided.

2. Study design

Da eine AbD in der Regel eine vergleichende Studie ohne Randomisierung darstellt, spielt auch bei AbDs eine adäquate Adjustierung für Confounder eine zentrale Rolle (siehe Abschnitt 3.3.4). Hier ist es erforderlich, vorab alle relevanten Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) mithilfe eines systematischen Ansatzes zu identifizieren [599], vollständig zu erheben und bei der Datenanalyse in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen [397]. Außerdem ist zu beachten, ob durch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte für das Arzneimittel und die zVT Verzerrungen bei der Effektschätzung zu erwarten sind.

relevant prognostic variables, confounders and effect modifiers.

- Well-performed systematic review (with eligibility criteria defined a priori) identifying relevant sources for external control.

4. Choice of the external control

Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2024;**29**:1–5.
IQWiG 2023. Allgemeine Methoden 7.0

Systematische Confounder-Identifikation und -Erhebung

- bisher einziger publizierte Vorschlag einer systematischen Confounder-Identifikation
- bestehend aus **3 Bausteinen**
 - Systematische Literaturrecherche (RCTs und Beobachtungsstudien)
 - Strukturierte Interviews mit Klinikerinnen und Klinikern
 - Umfrage unter Klinikerinnen und Klinikern (Identifikation von Confoundern)
- Umsetzung in den Studienprotokollen der bisherigen RCTs
 - Suche häufig beschränkt auf Sekundärliteratur
 - Identifizierte Faktoren ohne ausreichende Berücksichtigung
 - „Faktor ist Teil der Einschlusskriterien“
 - „Berücksichtigung als Subgruppenmerkmal“

IQWiG

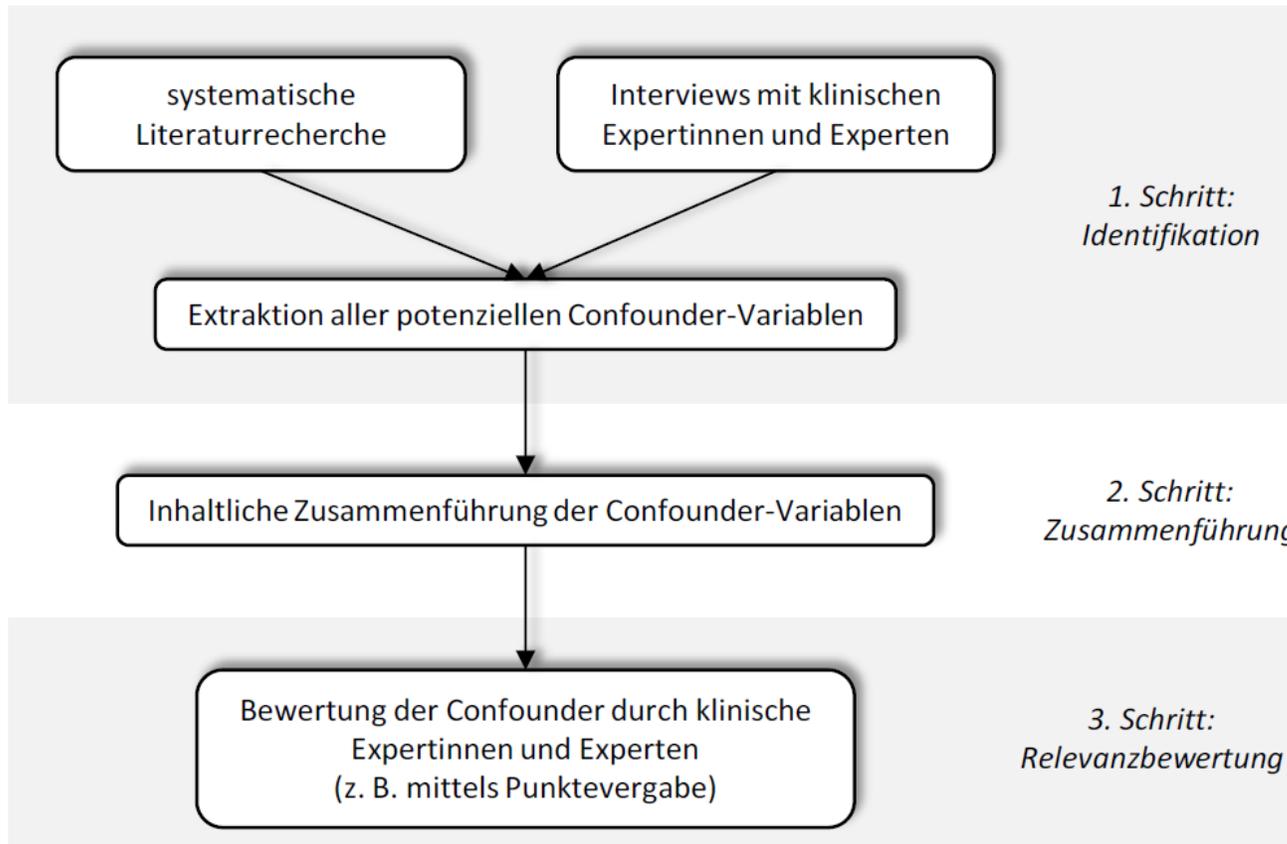
Systematische Confounderidentifikation in
der Indikation schubförmig remittierende
multiple Sklerose (RRMS)

ARBEITSPAPIER

Projekt: GA23-02 Version: 1.0 Stand: 30.04.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 1994
DOI: 10.60584/GA23-02

Pufulete M et al. J Clin Epidemiol 2022 <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>
IQWiG 2025. URL: <https://doi.org/10.60584/GA23-02>

Erweiterter Vorschlag für die Anforderung an eine systematische Confounderidentifikation



- Weiterentwicklung im Vergleich zu der in Pufulete 2022 beschriebenen Methodik: Im 2. Schritt im Sinne der Aufwandsreduktion eine Zusammenführung inhaltlich überlappender Confounder-Variablen
- detaillierte und transparente **Dokumentation** der Vorgehensweise und der Ergebnisse ist erforderlich
- im Arbeitspapier: Vorschlag einer Checkliste für den pU

Adjustierung für Confounder

- In bisherigen Studienprotokollen / SAPs maßgeblich Adjustierung mittels Propensity Scores geplant
 - Propensity Score: Wahrscheinlichkeit der Patientin / des Patienten, die zu untersuchende Intervention zu erhalten
 - Gewichtungsverfahren (IPTW, FSW, SMRW) oder PS-Matching
- klare Hierarchie der infrage kommenden PS-Verfahren und der Prüfkriterien zur Auswahl der robustesten Methoden
- Festlegung ausreichender Überlappung und Balanciertheit
- Umgang mit extremen Gewichten (Trunkierung vs. „Deckelung“) beschreiben
- Beschreibung der Population nach PS-Matching bzw. -Gewichtung

Für valide Schlussfolgerungen darf erwarteter Effekt nicht zu klein sein

- auch bei sorgfältigster Analyse unter Erfüllung der genannten Qualitätsanforderungen aufgrund des Studiendesigns inhärente Gefahr für substantielle Verzerrung, z. B. durch:
 - Abweichungen im Beobachtungsstart
 - Unbekannte und nicht messbare Confounder
- Erst ab einer bestimmten Effektstärke ist eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention sinnvoll. Sonst kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt nicht durch die Intervention, sondern durch Verzerrung verursacht wurde.
- Test auf verschobene Nullhypothese unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
 - z. B. Relatives Risiko = 2 als Schwellenwert für das Konfidenzintervall des beobachteten Effekts

Registerbasierte RCT als alternative Option

- AbDs sind gemäß gesetzlicher Vorgaben ohne Randomisierung durchzuführen
- Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung (zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder + höhere Fallzahl für ausreichend große Effekte)

„Der Aufwand für eine versorgungsnahe vergleichende Studie **mit** Randomisierung wird bei vergleichbarer Datenqualität in der Regel geringer sein als der für eine Studie ohne Randomisierung, weil die Datenerhebung und Adjustierung für die Confounderkontrolle entfallen kann.“

IQWiG Rapid Report A19-43, Version 1.1 vom 13.5.2020. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Siegburger Str. 237
50679 Köln

Telefon + 49 221 35685 – 0

Telefax + 49 221 35685 – 1

Mail info@iqwig.de

www.iqwig.de

www.gesundheitsinfomation.de

www.themencheck-medizin.de



@iqwig@wisskomm.social

@iqwig-gi@wisskomm.social