

Dr. rer. nat. Matthias Wilken
Fabian Berkemeier MSc

Machbarkeit und Praktikabilität der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD)

Erfahrungen, Analysen und Weiterentwicklungsvorschläge

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber im Jahr 2019 das Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) eingeführt. Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Evidenzanforderungen zwischen europäischer Zulassung und deutscher Nutzenbewertung kann für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie mit bestimmten Zulassungstypen (bedingte Marktzulassung, Zulassung unter besonderen Umständen) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine nichtrandomisierte, vergleichende Evidenzgenerierung durch die pharmazeutischen Unternehmer in der Regelversorgung gefordert werden. Die Ergebnisse dienen der Generierung weiterer Evidenz und in einer erneuten Nutzenbewertung auch der Bestimmung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens, auf dessen Grundlage sich erneute Erstattungsbeitragsverhandlungen anschließen.

>> Falls im Rahmen der AbD kein quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt werden kann (was auch bei erfolgreich durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien häufig der Fall ist), ist für Orphan Drugs ein Erstattungsbeitrag zu vereinbaren, der „in angemessenem Umfang zu geringeren Jahrestherapiekosten als der zuvor vereinbarte Erstattungsbeitrag“ führt (§ 130b Abs. 3 Satz 9 Sozialgesetzbuch (SGB) V). Gleiches gilt, wenn die AbD nicht durchgeführt werden kann.

Seit Einführung der AbD wurden durch den G-BA elf Verfahren zur Forderung einer AbD für insgesamt 9 Wirkstoffe eingeleitet (Tab. 1, Stand November 2023). In sechs Fällen erfolgte die Forderung einer AbD. Für Tecartus® in der Indikation akute lymphatische Leukämie wurde auf die Forderung einer AbD aufgrund von Umsetzbarkeitsaspekten verzichtet. Vier Verfahren befinden sich (Stand November 2023) in der Phase der Konzepterstellung durch das IQWiG bzw. im Beteiligungsverfahren, die Entscheidung zur Forderung einer AbD steht entsprechend noch aus.

Anhand des aktuellen Verfahrensstands werden erst ab 2026 sukzessive Praxiserfahrungen zu den Ergebnissen von AbD vorliegen. Um die Akzeptanz des Instruments langfristig zu gewährleisten und damit einen robusten Rahmen zu schaffen, der sowohl die Verfügbarkeit hochspezialisierter Arzneimittel als auch eine evidenzbasierte und nutzenorientierte Preisbildung langfristig ge-

Zusammenfassung

Der Gesetzgeber hat mit dem 2019 eingeführten Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) die Möglichkeit geschaffen, vergleichende Daten in der laufenden Versorgung zu erheben. Die AbD dient der Generierung von Evidenz und dem Zweck der Nutzenbewertung nach dem AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz) als Grundlage erneuter Erstattungsbeitragsverhandlungen.

Ein zentraler Punkt für die Realisierbarkeit einer AbD sind die derzeitigen Anforderungen an den Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens. In einer Simulationsstudie wurden die derzeit im Methodenpapier des IQWiG geforderten rigiden Effektschwellen, aber auch modifizierte Anforderungen untersucht. Eingeflossen sind alle abgeschlossenen Orphan-Drug-Verfahren seit Einführung der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2011.

Die Studie zeigt, dass das derzeit vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen für die AbD verhältnismäßig große Patientenzahlen erfordert, die vor allem bei Orphan Drugs häufig kaum zu erreichen sind. Anhand der simulierten, veränderten Kriterien wird ein alternatives Vorgehen vorgeschlagen, das der besonderen Situation einer AbD als adjustiertem, jedoch nicht-randomisiertem Vergleich gerecht werden könnte.

Schlüsselwörter

Nutzenbewertung, Anwendungsbegleitende Datenerhebung, Nachweisanforderungen, Methodik

Crossref/doi

<http://doi.org/10.24945/MVF.02.24.1866-0533.2595>

währleistet, ist es daher umso wichtiger, dass bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt absehbare Herausforderungen frühzeitig diskutiert und adressiert werden.

AbD als Teil des „lernenden Systems“ AMNOG: positive Entwicklungen bei Forderungsverfahren

In den nunmehr über drei Jahren seit Einleitung des ersten AbD-Verfahrens konnten durch die Verfahrensbeteiligten eine Reihe von Erfahrungen gesammelt werden. Dabei zeigte sich, dass die Planung und Umsetzung einer AbD von hoher Komplexität gekennzeichnet ist und die Frage der Umsetzbarkeit unter Realbedingungen häufig ein zentrales Diskussionsthema darstellt. Dies ist insofern erwartbar, als der Anwendungsbereich der AbD genau diejenigen Arzneimittelinnovationen umfasst, für die z. B. aufgrund der Seltenheit der Erkrankung oder eines besonders hohen medizinischen Bedarfs die Generierung von Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien erschwert war.

Viele Aspekte, die im Rahmen der Planung von Zulassungsstudien und deren Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von zentraler Bedeutung sind, finden damit Eingang in die Diskussionen und Entscheidungen aller an der frühen Nutzenbewertung beteiligten Akteure.

Die Erfahrungen der ersten AbD-Verfahren führten bereits zu ersten Anpassungen des Prozesses. Es erfolgte zum einen mit Inkrafttreten einer Änderung der G-BA-Verfahrensordnung zum 7.4.2023 eine deutlich detailliertere Regelung von AbD-Verfahren und insbesondere eine Konkretisierung der Verfahrensfristen sowie der Verfahrensschritte nach erstmaliger Vorlage der Studienunterlagen durch den pharmazeutischen Unternehmer. Mit Beschluss vom 20.7.2023 für das Fertigarzneimittel Tecartus® (Brexucabtagen Autoleucl) in der Indikation rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie erfolgte erstmalig die Einstellung eines AbD-Verfahrens, da die Generierung geeigneter

Verfahrensübersicht AbD (Stand: November 2023)				
Fertigarzneimittel	Indikation	Status	Beschlussdatum	Erneute Nutzenbewertung
Zolgensma®	Spinale Muskelatrophie	Datenerhebung laufend	Forderung: 4.2.2021	1.7.2027
Tecartus®	Rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom	Datenerhebung laufend	Forderung: 21.7.2022	21.7.2028
	B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie	Datenerhebung laufend	Einstellung: 20.7.2023	-
Evrysdi®	Spinale Muskelatrophie	AbD gefordert	Forderung: 21.7.2022	1.8.2026
Inrebic®	Myelofibrose	AbD wird nicht durchgeführt	Forderung: 3.11.2022	-
Roctavian®	Hämophilie A	AbD gefordert	Forderung: 2.2.2023	1.2.2029
Hemgenix®	Hämophilie B	AbD gefordert	Forderung: 12.5.2023	2.11.2029
Exa-cel (Exagamglogen Autotemcel)	Sichelzellerkrankheit	Verfahren eingeleitet	Einleitung: 1.6.2023	n. b.
	Beta-Thalassämie	Verfahren eingeleitet	Einleitung: 7.6.2023	n. b.
Fidanacogen elaparvovec	Hämophilie B	Verfahren eingeleitet	Einleitung: 5.10.2023	n. b..
Talquetamab	multiples Myelom	Verfahren eingeleitet	Einleitung: 19.10.2023	n. b.

Tab. 1: Verfahrensübersicht AbD (Stand: November 2023). Quelle: IGES nach G-BA (Beschlüsse Anwendungsbegleitende Datenerhebung – Gemeinsamer Bundesausschuss 2024); Abkürzungen: SAP: Statistischer Analyseplan, AbD: Anwendungsbegleitende Datenerhebung.

Evidenz im Rahmen einer AbD als nicht umsetzbar betrachtet wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss 2023a).

Bessere Unterstützung der Machbarkeitsbeurteilung und Umsetzung

Aufgrund des gesetzlich festgelegten Charakters einer AbD als nichtrandomisierte Studie auf Grundlage von Versorgungsdaten ist die Studienplanung durch ein hohes Maß an Komplexität geprägt. Anders als in randomisierten, interventionellen Studien müssen die Realbedingungen der deutschen Versorgung berücksichtigt werden. Auf Grundlage der erwarteten Versorgungsmuster muss über die konkrete Definition und Operationalisierung zentraler Studienas-

pekte wie Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte und deren erwartete Erhebungszeitpunkte, Confounder und Adjustierungsverfahren sowie den methodischen Umgang mit Vorbehandlungen und Therapiewechseln entschieden werden.

Diese Kernelemente der Studienplanung sind dabei nicht erst im Rahmen der Umsetzung einer AbD von zentraler Bedeutung, sondern bereits für eine realistische Beurteilung der Umsetzbarkeit. Hierbei wäre insbesondere eine realistische Einschätzung der benötigten Fallzahl erforderlich, bei der berücksichtigt werden muss, dass diese durch diverse Faktoren beeinflusst werden kann.

So kann z.B. die Forderung einer an die Analyse von randomisierten klinischen Studien (RCT) angelegten Auswertung von Therapiewechseln nach dem Intention-to-Treat-Ansatz dazu führen, dass relative Therapieeffekte durch Therapiewechsel weniger stark ausgeprägt sind und entsprechend größere Fallzahlen zum Nachweis eines Zusatznutzens erforderlich wären.

Auch können konkrete Störgrößen (Confounder) und Verfahren zur Adjustierung für Confounder (wie z.B. Propensity-Score-basierte Verfahren) unter Berücksichtigung der Erkenntnisse zum Versorgungskontext dazu führen, dass z. B. durch Trimming erheblich weniger Patient:innen in die adjustierten Analysen eingehen als anhand einer rein epidemiologischen Betrachtung des Anwendungsgebiets ersichtlich.

Darüber hinaus kann auch das Verhältnis der Verteilung der Patient:innen auf die Behandlungsarme (Intervention:Kontrolle) einen erheblichen Einfluss auf die notwendige Patientenzahl und damit auf die Realisierbarkeit einer AbD haben.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung dieser Kernaspekte für die Durchführbarkeit einer AbD zur Generierung von Evidenz für die Nutzenbewertung ist es nachvollziehbar, dass der gesetzliche Rahmen der AbD vorsieht, dass der G-BA „insbesondere Vorgaben

Studientypen und Einfluss von Störgrößen



Abb. 1: Einfluss von Störgrößen. Quelle: IGES.

zur Methodik sowie zu patientenrelevanten Endpunkten und deren Erfassung“ bestimmen muss (§ 35a Abs.3b, Satz 4 SGBV). Gemäß Gesetzesbegründung zum Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der G-BA „so konkret wie möglich festzulegen, in welcher Form die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden soll“. Tatsächlich aber enthalten häufig weder die Konzepte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) noch die Forderungsbeschlüsse des G-BA hinreichend konkrete Vorgaben zu zentralen Aspekten der Studienplanung und bleiben somit hinter den gesetzlichen Anforderungen zurück.

Im Rahmen der Konzepterstellung fand in allen Verfahren eine orientierende Fallzahlplanung durch das IQWiG statt. Während initial dabei nur (implizit) von einer Verteilung der Patient:innen im Verhältnis 1:1 auf Interventions- und Kontrollarm ausgegangen wurde, finden inzwischen regelhaft Berechnungen für verschiedene Szenarien unter Verwendung unterschiedlicher Verteilungsverhältnisse auf die Behandlungsarme sowie für verschiedene Endpunkt-Operationalisierungen statt (Tab. 2). Bei der Subsumtion der Ergebnisse zur finalen Beurteilung der Durchführbarkeit wird dabei jedoch häufig weiterhin auf das optimistische Szenario einer 1:1-Verteilung rekurriert.

Kerninhalte der IQWiG-Konzepte der laufenden Abd-Verfahren (Stand November 2023)					
Fertigarzneimittel	Indikation	Fallzahlplanung	Endpunkte	Confounder	Position Realisierbarkeit IQWiG
Zolgensma®	Spinale Muskelatrophie	100–600 Patient:innen (Empfehlung 500) • Beschränkung auf Teilpopulation (Typ I SMA) • 1:1-Verteilung • keine Berücksichtigung der Segmentierung in mehrere Patientenpopulationen	Konkrete Benennung von Morbiditätspunkten	Keine konkrete Benennung	Durchführbarkeit für Teilpopulation wahrscheinlich gegeben
Tecartus®	Rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom	190 Patient:innen • 1:1-Verteilung • Annahme positiverer Effekte unter Tecartus als in Zulassungsstudie (ZUMA-2) und negativerer Effekte unter Vergleichstherapie als in Referenzstudie (SCHOLAR-2)	Endpunktdimensionen der Nutzenbewertung, keine Benennung konkreter Morbiditätspunkte (spätere Ergänzung spezifischer UE)	Keine konkrete Benennung	Unter Annahmen der Fallzahlplanung in Rekrutierungszeitraum gegeben
	B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie	88–560 Patient:innen • Verschiedene Szenarien für 1:1-1:5 Verteilungen • Betrachtung unterschiedlicher Effektstärken unter Intervention	Endpunktdimensionen der Nutzenbewertung, keine Benennung konkreter Morbiditätspunkte	Keine konkrete Benennung	Unter Annahme einer 1:1-Verteilung mit Vollerhebung durchführbar
Evrysdi®	Spinale Muskelatrophie	250 Patient:innen • Beschränkung auf Teilpopulation (Typ I SMA) • 1:1-Verteilung • keine Berücksichtigung der Segmentierung in mehrere Patientenpopulationen	Konkrete Benennung von Morbiditätspunkten	Keine konkrete Benennung	Durchführbarkeit für Teilpopulation wahrscheinlich gegeben
Inrebic®	Myelofibrose	2.400–4.800 Patient:innen • Diskussion der Erreichbarkeit hinreichender Power für verschiedene Rekrutierungsszenarien • 1:1-Verteilung	Endpunktdimensionen der Nutzenbewertung, keine Benennung konkreter Morbiditätspunkte	Keine konkrete Benennung	Empfehlung einer registerbasierten RCT, da hinreichend große Effekte zur Erreichung der „verschobenen Nullhypothese“ vorstl. nur für einen Endpunkt der Nebenwirkungen und nicht für Mortalität oder Morbiditätspunkte möglich
Roctavian®	Hämophilie A	Ca. 1.000 Patient:innen • Verschiedene Szenarien für 1:1-1:5-Verteilung • Betrachtung unterschiedlicher Effektstärken unter Intervention	Konkrete Benennung von Morbiditätspunkten, spezifischen UE und ergänzenden Endpunkten	Keine konkrete Benennung	Durchführbarkeit vorstl. nicht gegeben, Empfehlung der Erweiterung auf europäische Register zur Erreichung notwendiger Patientenzahlen
Hemgenix®	Hämophilie B	Keine konkrete Schätzung möglich • Verschiedene Szenarien für 1:1-1:5-Verteilung • Betrachtung unterschiedlicher Effektstärken unter Intervention	Konkrete Benennung von Morbiditätspunkten, spezifischen UE und ergänzenden Endpunkten	Keine konkrete Benennung	Große Unsicherheit, jedoch Durchführbarkeit für einige berechnete Szenarien gegeben

Tab. 2: Kerninhalte der IQWiG-Konzepte der laufenden Abd-Verfahren (Stand November 2023). Quelle: IGES nach G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss 2022a, Gemeinsamer Bundesausschuss 2022b, Gemeinsamer Bundesausschuss 2022c, Gemeinsamer Bundesausschuss 2023c, Gemeinsamer Bundesausschuss 2023d).

Auch fehlt es an einer Berücksichtigung reduzierter Patientenzahlen in den eigentlichen Analysepopulationen durch Segmentierung der Patientenpopulationen sowie Ausschlüssen von Patient:innen im Rahmen der Confounder-Adjustierung (z. B. durch Trimming).

Sowohl die Studienplanung als auch eine möglichst genaue Beurteilung der Realisierbarkeit im Forderungsverfahren wird ferner dadurch erschwert, dass die AbD-Konzepte regelhaft keine konkreten Vorgaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie den zu berücksichtigenden Confoundern enthalten, die zudem häufig auch in der Regelversorgung nicht erfasst werden. Dies erschwert die Beurteilung, ob dies im Rahmen einer AbD möglich ist, deutlich. Hinsichtlich der Benennung konkreter Endpunkte zeigt sich bisher ein heterogenes Bild. Während teilweise lediglich die Endpunktdimensionen der Nutzenbewertung aufgeführt werden, finden sich auch Konzepte mit konkreterer Benennung von Endpunkten der Dimensionen Morbidität und Nebenwirkungen (Tab. 2).

Insgesamt führt der bisherige Detaillierungsgrad der AbD-Konzepte dazu, dass im Rahmen des Beteiligungsverfahrens der Fachkreise eine bestmögliche Beurteilung der Realisierbarkeit einer AbD kaum möglich ist, da zu diesem Zeitpunkt (noch) wesentliche Informationen fehlen. Zentrale Herausforderungen für die Umsetzung sowie konkrete Ansätze der Studienplanung werden dabei bisher aus dem Forderungsverfahren in die nachgelagerten Verfahrensphasen verschoben, die bilateral und ohne Beteiligung der Fachkreise zwischen pharmazeutischem Unternehmer und der G-BA-Geschäftsstelle ablaufen.

Dies betrifft z. B. die Identifikation und Validierung von Confoundern, die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien sowie Endpunkten und deren Erhebungszeitpunkten und -methoden sowie der methodische Umgang mit Confoundern und Therapiewechseln. All diese Punkte sind nicht Gegenstand von AbD-Konzepten, Fachaustausch und Forderungsbeschlüssen, sondern sollen durch den pharmazeutischen Unternehmer in Studienprotokoll und SAP entwickelt werden.

Die Erfahrungen der ersten AbD-Verfahren haben dabei gezeigt, dass in erheblichem Umfang Anpassungen an Studienprotokoll und SAP durch G-BA und IQWiG mandatiert werden können, weil erst hier und damit außerhalb des eigentlichen Forderungsverfahrens zentrale Studienaspekte erstmals thematisiert werden.

Entsprechend wurden mit der Änderung der Verfahrensordnung des G-BA im April 2023 die Verfahrensschritte nach Vorlage von Studienprotokoll und SAP dezidiert geregelt. Der Bedarf nach einem höheren Konkretisierungsgrad in AbD-Konzepten und Forderungsbeschlüssen wird durch die Regelung von nachgelagerten Verfahrensschritten jedoch nicht adressiert, sondern vielmehr prozessual zementiert.

Für eine langfristige Akzeptanz des Instruments der AbD braucht es hingegen bereits im Forderungsverfahren möglichst genaue Vorgaben zu den zentralen Aspekten des Studiendesigns. Nur so ist eine seriöse Beurteilung der Realisierbarkeit unter Beteiligung der Fachkreise möglich. Dieser kommt dabei hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von Arzneimittelinnovationen in Deutschland eine zentrale Bedeutung zu.

Wird aufgrund der erhaltenen Erkenntnislage vor Fassung des Forderungsbeschlusses die Durchführung einer AbD als nicht

umsetzbar erachtet, erfolgt eine Verfahrenseinstellung ohne die Rechtsfolge des § 130b Abs. 3, Satz 9 SGB V, d. h., es finden keine erneuten Preisverhandlungen allein aufgrund der Unmöglichkeit der Durchführung einer AbD statt. Wird dagegen erst nach Fassung eines Forderungsbeschlusses die Unmöglichkeit der Erbringung geeigneter Evidenz im Rahmen einer AbD festgestellt, sehen die gesetzlichen Regelungen eine Reduzierung des Erstattungsbetrages vor.

Zur Ermöglichung sachgerechter Beschlussfassungen im G-BA mit Blick auf die dargestellten Rechtsfolgen ist es unerlässlich, dass alle entscheidungsrelevanten Aspekte spätestens zum Zeitpunkt der Fassung des Forderungsbeschlusses durch den G-BA tatsächlich vorliegen. Erkenntnisse, die danach gegen die Durchführung einer AbD sprächen, kommen im Verfahrenslauf zu spät.

Kann das Ziel einer AbD erreicht werden? Die Bedeutung von Effektschwellen für den Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens

Ein zentraler Punkt für die Realisierbarkeit einer AbD und deren mittelfristige Akzeptanz stellen die Anforderungen an den Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens dar. Die derzeit geforderten Effektschwellen, d. h. die Anforderungen an das Ausmaß und die Sicherheit des relativen Behandlungseffekts, stellen dabei eine höchst anspruchsvolle Hürde in der Konzeption und Durchführung dar.

Die AbD verkörpert einen Mittelweg zwischen nicht adjustierten indirekten Vergleichen – also der „naiven“ Verwendung einzelner Studienarme unterschiedlicher Studien für einen Vergleich – und dem Goldstandard der RCT. Durch eine systematische Identifikation von Confoundern und eine vollständige Präspezifikation von statistischen Verfahren zur Adjustierung der Ergebnisse für Störgrößen kann in einer AbD zwar nicht die Verzerrungsfreiheit einer RCT erreicht werden, wohl aber eine deutlich höhere Sicherheit der Ergebnisse als in nicht adjustierten indirekten Vergleichen.

Die aktuell geforderten Effektschwellen für AbD werden diesem Charakter einer AbD als Mittelweg zwischen nicht adjustierten indirekten Vergleichen und einer RCT bisher nicht gerecht. Bei nicht adjustierten indirekten Vergleichen im Rahmen der Nutzenbewertung findet bisher das Konzept eines dramatischen Effekts Anwendung. Das IQWiG sieht dabei vor, dass ein Effekt in nicht adjustierten indirekten Vergleichen als dramatisch angesehen werden kann, wenn er auf dem Niveau von 1% signifikant ist und als relatives Risiko (RR) ausgedrückt den Wert 10 übersteigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2023).

Die Herleitung dieser Grenze basiert auf der Operationalisierung eines dramatischen Effekts von Glasziou et al. (2007), wonach ab einem beobachteten RR von 5 bis 10 der Therapieeffekt nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden kann (Glasziou et al. 2007). Die Schwellen beziehen sich dabei sowohl im Methodenpapier des IQWiG als auch in der zugrundeliegenden Literatur auf den Effektschätzer und dessen Signifikanzniveau. Vereinfacht ausgedrückt wird daher bei nicht adjustierten indirekten Vergleichen in der Nutzenbewertung bisher für den Nachweis eines Zusatznutzens gefordert, dass das bewertete Arzneimittel mit 99-prozentiger Sicherheit einen Vorteil hat und dieser im wahr-

scheinlichsten Fall mindestens einen Faktor zwischen 5 und 10 hat.

Bei RCTs gelten ebenso Schwellenwerte zur Einordnung des Zusatznutzens. Für Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Lebensqualität sowie schwere Symptome und Nebenwirkungen sieht das IQWiG dabei vor, dass die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls den Nulleffekt nicht einschließen dürfen. Vereinfacht ausgedrückt wird daher bei RCTs in der Nutzenbewertung für den Nachweis eines Zusatznutzens gefordert, dass das bewertete Arzneimittel mit 95-prozentiger Sicherheit einen Vorteil hat, wie groß dieser Vorteil im wahrscheinlichsten Fall ist, spielt dagegen keine Rolle.

Für AbD wird derzeit zum Nachweis eines quantifizierbaren Zusatznutzens das Testen einer verschobenen Nullhypothese gefordert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2023), wonach eine Schwelle des RR von 2 bis 5 vorgesehen ist. Diese wird explizit aus den Schwellenwerten des dramatischen Effekts hergeleitet, wobei aufgrund der hohen Qualitätsanforderungen einer AbD an Datenerhebung und Ergebnisadjustierung eine Herabsetzung des Schwellenwerts von 5–10 auf 2–5 für das RR erfolgt.

Anders als beim „dramatischen Effekt“, wo die IQWiG-Methoden eine Anwendung der Schwellenwerte auf den Effektschätzer vorsehen (d.h. die Mitte des Konfidenzintervalls), fordert das IQWiG für die AbD eine Anwendung der Schwellenwerte auf die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls, ohne im Rahmen der Herleitung näher auf diesen hochrelevanten Unterschied einzugehen und diesen zu begründen.

Simulationsstudie zeigt: Effektschwellen der AbD gleichbedeutend mit Anforderungen eines dramatischen Effekts in nicht adjustierten indirekten Vergleichen

Um die Wirkung der aktuell für AbD vorgesehenen Effektschwellen zu beurteilen und einen Vergleich zu den Kriterien des dramatischen Effekts für nicht adjustierte indirekte Vergleiche zu ermöglichen, wurde eine Simulationsstudie durchgeführt. Hierfür wurden alle abgeschlossenen Orphan-Drug-Verfahren seit Einführung der frühen Nutzenbewertung im Jahr 2011 herangezogen. Die-

Vergleich Effektschwellen: AbD, dramatischer Effekt und Lösungsvorschlag eines „Mittelwegs“

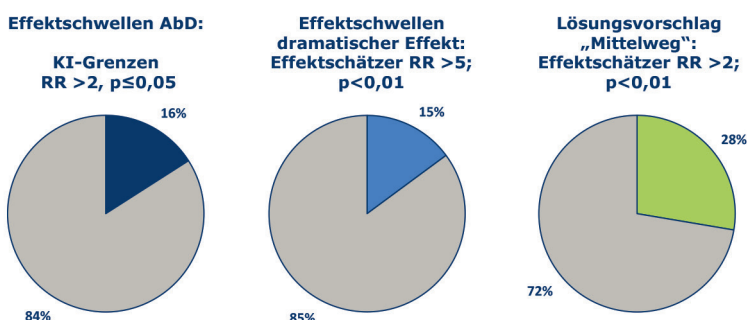


Abb. 2: Vergleich Effektschwellen: AbD, dramatischer Effekt und Lösungsvorschlag eines „Mittelwegs“. Quelle: IGES

se wurde für eine bestmögliche Vergleichbarkeit gewählt, da bisher ausschließlich für Orphan Drugs AbD gefordert wurden und auch zukünftig davon auszugehen ist, dass das Instrument v. a. bei kleinen Patientenpopulationen und seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen wird. Es wurde auf Verfahren mit vergleichender Evidenz und einer positiven Berücksichtigung dieser Evidenz in den Endpunkten Morbidität und Mortalität eingeschränkt. Der Einschluss erfolgte systematisch, eine qualitative Einordnung erfolgte nicht.

Zunächst wurden die AbD-Effektschwellen des IQWiG-Rapid-Reports auf diese Datenbasis angewandt. Hierbei erreichten 16% der Verfahren die Schwellen. Folgend wurden die Schwellen des dramatischen Effekts simuliert. Dabei schafften 15% der Verfahren die Schwellen zu erreichen (Abb. 2).

Bis auf drei Verfahren handelt es sich jeweils um dieselben Verfahren. Die beiden Szenarien weichen hinsichtlich ihres Ergebnisses folglich kaum voneinander ab.

Lösungsvorschlag: „Mittelweg“ für Effektschwellen zwischen dramatischem Effekt und RCT

Angesichts des geringen Unterschieds der beiden Szenarien wurden zwei weitere Szenarien simuliert. Dabei wurde – der eigentlichen Herleitungslogik der AbD-Effektschwellen aus dem dramatischen Effekt unter Herabsetzung der geforderten Effektstärke folgend – der Effektschätzer anstelle der Grenzen des 95%-Kon-

fidenzintervalls als Kriterium verwendet. Konkret wurde untersucht, wie häufig der Effektschätzer den Schwellenwert eines RR von 2 überstieg und gleichzeitig – ebenfalls in Analogie zum dramatischen Effekt – die Ergebnisse ein Signifikanzniveau von 1% bezogen auf eine nichtverschobene Nullhypothese erreichten. Hierbei erfüllten 28% der Verfahren die Effektschwellen (Abb. 2).

Vergleich notwendige Fallzahlen: Realisierbarkeit durch angepasste Effektschwellen

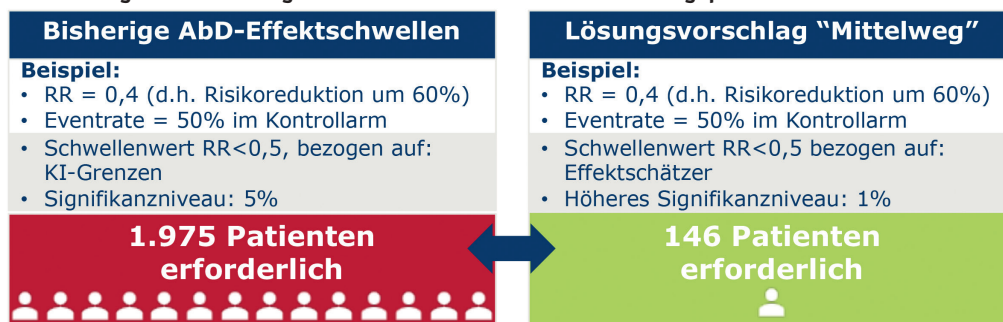


Abb. 3: Vergleich notwendige Fallzahlen: Realisierbarkeit durch angepasste Effektschwellen. Quelle: IGES.

Der Anteil ist weiterhin niedrig, das simulierte Kriterium ist entsprechend weiterhin strikt. Gleichzeitig würden gegenüber den Kriterien des dramatischen Effekts sowie den aktuell angewendeten Effektschwellen der AbD fast doppelt so viele Verfahren die simulierten Effektschwellen erreichen. Dieses Ergebnis zeigt, dass die simulierten Kriterien eines „Mittelwegs“ geeignet wären, der besonderen Situation einer AbD als gut adjustiertem, jedoch nicht-randomisiertem Vergleich gerecht zu werden.

Realisierbarkeit von AbD würde erheblich von angepassten Effektschwellen profitieren

Die Erreichbarkeit der in AbD-Konzepten vorgesehenen Fallzahlen spielte bisher – trotz der oftmals optimistischen Annahmen zur Effektivität und dem Verteilungsverhältnis der Patient:innen auf die Behandlungsarme – in nahezu allen Forderungsverfahren die zentrale Rolle bei der Erörterung der Realisierbarkeit. Der Unterschied zwischen einer Applikation von Effektschwellen auf Effektschätzer ggü. den KI-Grenzen mag oberflächlich marginal erscheinen.

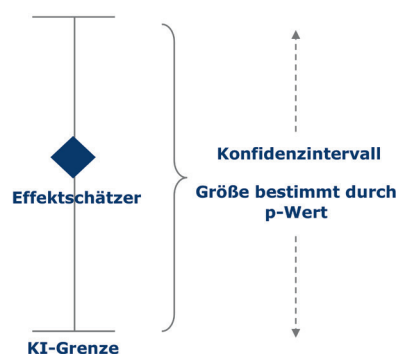
Tatsächlich jedoch liegt in den bisher verwendeten Effektschwellen der AbD der zentrale Grund dafür, dass eine Rekrutierung von ausreichend vielen Patient:innen in der deutschen Versorgung regelhaft zumindest sehr fraglich, oftmals realistisch nicht machbar ist. Der Lösungsvorschlag eines „Mittelwegs zwischen dramatischem Effekt und RCTs“ für Effektschwellen bei AbD würde

Infobox

Effektschätzer: Beispielsweise für vergleichende Betrachtungen das Relative Risiko (RR). Er gibt das Ausmaß der gemessenen relevanten Effekte, wie der Wirksamkeit der Intervention an.

p-Wert/ Signifikanzniveau: Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein beobachteter Vorteil in einer Studie eintritt, obwohl eigentlich kein Unterschied zwischen den verglichenen Therapien besteht. Ein p-Wert $< 0,05$ bei einem Signifikanzniveau von 5% bedeutet entsprechend, dass ein beobachteter Effekt mit einer Sicherheit von 95% auf einen tatsächlichen Unterschied zwischen den Therapien zurückzuführen ist.

Konfidenzintervall (KI): Das KI kann auch als Vertrauensintervall bezeichnet werden. Es hilft, die Lage eines wahren Parameters genauer verorten zu können. Bei einem 95%-Konfidenzintervall liegt der wahre Mittelwert mit einer Sicherheit von 95% zwischen den KI-Grenzen.



Literatur

1. Beschlüsse Anwendungsbegleitende Datenerhebung – Gemeinsamer Bundesausschuss (2024). Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/beschluesse/zum-aufgabenbereich/62/> (abgerufen am 19.03.2024).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Onasemnogen-Abeparovoc (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/1/> (abgerufen am 19.03.2024).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022a). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brexucabtagene Autoleucl (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen) (rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/5/> (abgerufen am 19.03.2024).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022b). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fedratinib (Myelofibrose) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/6/> (abgerufen am 19.03.2024).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022c). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/3/> (abgerufen am 19.03.2024).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagene-Autoleucl (neues Anwendungsgebiet: rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie, ab 26 Jahren). Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/878/#beschluesse> (abgerufen am 19.03.2024).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023b). Geschäftsbericht 2022. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/service/informationmaterialien-grafiken/> (abgerufen am 19.03.2024).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023c). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) Etranacogen Dezaparovoc (Hämophilie B) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/4/> (abgerufen am 19.03.2024).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023d). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) Valoctocogen Roxaparovoc (schwere Hämophilie A) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/2/> (abgerufen am 19.03.2024).
10. Glasziou, Paul/Chalmers, Iain/Rawlins, Michael/McCulloch, Peter (2007). When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ (Clinical research ed.)* 334 (7589), 349–351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 7. Aufl. Köln, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

dagegen häufig zu niedrigeren und tatsächlich erreichbaren Patientenzahlen führen.

Exemplarisch läge die notwendige Fallzahl z. B. bei einem RR von 0,4 (d. h. einer Risikoreduktion um 60%) und einer Eventrate von 50 im Kontrollarm bei den bisher angewendeten AbD-Effektschwellen bei fast 1.975 Patient:innen. Bei Anwendung des vorgeschlagenen „Mittelwegs“ dagegen wären nur 146 Patient:innen erforderlich (Abb. 3).

In vielen Fällen scheitert die Realisierbarkeit einer AbD somit weder an der Wirksamkeit neuer Therapieoptionen noch an der Bereitschaft pharmazeutischer Unternehmer, die notwendigen Schritte für die Durchführung einer AbD umzusetzen. Tatsächlich sprechen die Ergebnisse der durchgeführten Simulationen dafür, dass vor allem die Anwendung nahezu identischer strenger Effektschwellen wie bei nicht adjustierten indirekten Vergleichen das größte Hindernis für die Realisierbarkeit von AbD in der deutschen Versorgung darstellt.

Diese scheint angesichts der stringenten Qualitätsanforderungen einer AbD an die Datenqualität und Ergebnisadjustierung weder notwendig noch zielführend. Die eigentliche Intention des Instruments – die Schließung von Evidenzlücken – wird dadurch sogar konterkariert.

Denn jede AbD, die aufgrund fehlender Realisierbarkeit nicht gefordert oder nicht durchgeführt wird, liefert keine Evidenz und leistet keinen Beitrag zur Sicherstellung einer Versorgung mit innovativen Arzneimitteln bei gleichzeitiger Gewährleistung einer nutzenadäquaten Preisfindung. <<

Feasibility and practicability of routine practice data collection and evaluations (AbD) – Experiences, analyses and suggestions for further development

With the instrument of Routine Practice Data Collection and Evaluations (German: AbD) introduced in 2019, the legislator has created the possibility of collecting comparative data in routine care. The AbD serves to generate evidence and the purpose of benefit assessment in accordance with the AMNOG (German Act on the Reform of the Market for Medicinal Products) as the basis for new reimbursement negotiations.

A central point for the feasibility of an AbD are the current requirements for the proof of a quantifiable additional benefit. In a simulation study, the rigid effect thresholds currently stipulated in IQWiG's methods paper, but also modified requirements, were analysed. All completed orphan drug procedures since the introduction of the early benefit assessment in 2011 were included.

The study shows that the procedure currently proposed by IQWiG for the AbD requires relatively large numbers of patients, which are often difficult to achieve, especially for orphan drugs. Based on the simulated, modified criteria, an alternative procedure is proposed that could do justice to the special situation of an AbD as an adjusted but non-randomised comparison.

Keywords

Benefit Assessment, Routine Practice Data Collection and Evaluations, Verification Requirements, Methodology

Autorenerklärung

Dr. Matthias Wilken ist beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. tätig. Fabian Berkemeier ist bei der IGES Institut GmbH beschäftigt. Die Studie wurde von Novartis Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, Roche Pharma AG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und CSL Behring GmbH finanziell unterstützt.

Zitationshinweis

Wilken, M., Berkemeier, F.: „Machbarkeit und Praktikabilität der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD)“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/24), S. 62–68. <http://doi.org/10.24945/MVF.02.24.1866-0533.2595>

Dr. rer. nat. Matthias Wilken

ist als Geschäftsführer Market Access, Märkte und Versorgung beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI e. V.) beschäftigt und leitet das Geschäftsfeld Wissenschaftliche Aspekte im Sozialrecht. Er hat an der Universität Münster Pharmazie studiert und einen Master für Drug Regulatory Affairs an der Universität Bonn erworben (Promotion im Fach Pharmazie). Anschließend war er zunächst in einer öffentlichen Apotheke und dann in einem pharmazeutischen Unternehmen tätig. Kontakt: MWilken@bpi.de



Fabian Berkemeier MSc

leitet als Geschäftsführer den Bereich „Pharmaindustrie“ am IGES Institut. Sein Schwerpunkt ist die strategische Beratung nationaler und internationaler Entwickler neuer Arzneimittel im Bereich Marktzugang, Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie. Zudem ist er für die Umsetzung von RWE-Studien verantwortlich. Er hat an der TU Berlin und der Stockholmer Königlichen Technischen Hochschule (KTH) Wirtschaftsingenieurwesen mit der Fachrichtung Gesundheitstechnik studiert. Kontakt: Fabian.Berkemeier@iges.com

ORCID: 0000-0002-9449-3349

