

Workshop anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

Diskussionsthemen

Für den Workshop zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) wurde den Teilnehmenden vorab ein Fragebogen übermittelt, um relevante Diskussionsthemen zu identifizieren. Nachfolgend ist eine Zusammenfassung der im Rahmen des Workshops am 26. April 2024 diskutierten Inhalte dargestellt:

Session 1:

Umsetzung der Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) in der Praxis (Aufsetzung und Durchführung der anwendungsbegleitenden Studie)

1. Regulatorischer Rahmen der AbD

- Von den Teilnehmenden wurde im Rahmen der Rückmeldung zum Fragebogen erläutert, dass der regulatorische Charakter der AbD unklar sei. Insbesondere sei unklar, ob es sich um eine klinische Prüfung oder nicht-interventionelle Studie handelt und wie das Verhältnis zur Anwendungsbeobachtung nach § 67 Absatz 6 AMG ist.
- Aus Sicht des G-BA existiert derzeit keine standardisierte Sichtweise dazu, inwieweit die Erhebung patientenberichteter Endpunkte einen interventionellen Charakter einer Studie begründet. So bestehen bereits laufende anwendungsbegleitende Datenerhebungen, in denen die Erfassung patientenberichteter Endpunkte nicht zu einem interventionellen Charakter der Datenerhebung geführt hat. Unabhängig davon schließen die Vorgaben zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gemäß § 35a Abs. 3b SGB V die Durchführung einer interventionellen Studie nicht grundsätzlich aus. Die finale Entscheidung zum regulatorischen Charakter und den daraus resultierenden Folgen (z.B. Entschädigungsmöglichkeiten) obliegt den Bundesoberbehörden /Ethikkommissionen.
- Seitens des PEI wurde dargestellt, dass für den regulatorischen Charakter einer AbD nicht der Endpunkt an sich, sondern die zur Erhebung erforderliche Prozedur entscheidend ist. In der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgedeckte oder auch in ihrer Häufigkeit als Behandlungsstandard nachweisbare Prozeduren gehen nicht über die normale klinische Praxis hinaus und begründen daher keine klinische Prüfung. Gemäß der gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich Instituts zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 AMG und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach §63f AMG können dokumentationsystematisierende und den Arzt-Patienten-Dialog strukturierende Fragebögen als Instrument einer nicht-interventionellen Studie herangezogen werden, wenn die Häufigkeit ihres Einsatzes sowie ihre Inhalte nicht über die im Rahmen der üblichen therapeutischen Praxis eingeholten Informationen hinausgehen. Dabei sind die datenschutzrechtlichen Belange zu beachten. Patienten-berichtete Endpunkte

(PRO) und nicht-PRO Scores begründen eine klinische Prüfung daher eher nicht. Der Einsatz Therapie-intervenierender Fragebögen ist nicht zulässig.¹

- Durch die Teilnehmenden wird angemerkt, dass insbesondere im Bereich der PROs Interpretationsspielraum besteht, wodurch durch verschiedene Ethikkommissionen teilweise unterschiedliche Entscheidungen bezgl. des interventionellen/nicht-interventionellen Charakters der geplanten Datenerhebung resultieren. Es wird ausgeführt, dass derzeit durch den Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Zusammenarbeit mit der Ärztekammer ein Konzept erarbeitet wird, damit ein Ethikvotum ausreicht. In diesem Zusammenhang wird auch an einer Harmonisierung der Entscheidungen gearbeitet. Eine Umsetzung sei für nächstes Jahr angestrebt.
- Durch die Teilnehmenden wird gefragt, wie der rechtliche Charakter der anwendungsbegleitenden Studie eingeordnet wird, sofern die Patientinnen und Patienten für die Erhebung der Fragebögen zusätzliche ärztliche Visiten wahrnehmen müssen. Es wird ausgeführt, dass diese Frage schwierig pauschal zu beantworten ist und im jeweiligen Einzelfall beurteilt werden muss. Es kann vertretbar sein, in diesen Fällen weiterhin eine nicht-interventionelle Studie zu sehen. Es sollte in diesen Fällen eine entsprechend nachvollziehbare Begründung im Studienprotokoll hinterlegt werden.
- Seitens des IQWiG wird dargestellt, dass ein alternatives Vorgehen die direkte Zusendung der Fragebögen zu den Patientinnen und Patienten darstellt. Dies wurde bei der AbD zu Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation rezidiviertes/refraktäres Mantelzell-Lymphom implementiert. Diesbezüglich wird seitens des IMBEI erläutert, dass hierfür eine Vertrauensstelle eingerichtet wurde, welche die Erhebung der PROs betreut. Das Aufsetzen der Vertrauensstelle war zwar herausfordernd, der Rücklauf ist bisher aber gut. Die erste Erhebung des Fragebogens findet im Behandlungszentrum statt, danach werden die Bögen den Patientinnen und Patienten direkt zugesendet.

2. Forderung von mehreren AbD in einem Register

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass bei Forderung von mehreren AbD in demselben Register die Berücksichtigung vertraglicher Absprachen und unterschiedlicher Ansprüche mehrerer pharmazeutischer Unternehmer eine Herausforderung darstellt. Zudem stellt sich die Frage, ob bereits erhobene Kontroll-Daten einer AbD auch für nachfolgende AbD genutzt werden können.
- Durch den G-BA wird ausgeführt, dass die Durchführung der AbD in der Verantwortlichkeit des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers liegt; ein Austausch zwischen den pharmazeutischen Unternehmen mit AbD im gleichen Register wird aber als sinnvoll und notwendig erachtet. Auch die Nutzung eines gemeinsamen Kontrollarms wird als sinnvoll angesehen. Sofern in einem Anwendungsgebiet bereits eine AbD gefordert wurde, sollten vom G-BA als sachgerecht beurteilte methodischen Herangehensweisen (bspw. Operationalisierungen) in nachfolgenden AbD im gleichen Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.
- Es wird ausgeführt, dass insbesondere die Beauftragung von verschiedenen Dienstleistern für das klinische Monitoring eine Herausforderung für das Datenmanagement im Register darstellt. Die Nutzung des gleichen Kontrollarms würde bedeuten, dass der erste pharmazeutische Unternehmer mit einer AbD in dem

¹ Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich Instituts zur Anzeige von Anwendungsbeobachtungen nach § 67 Absatz 6 Arzneimittelgesetz und zur Anzeige von nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach §63f Arzneimittelgesetz

jeweiligen Register das Monitoring der Kontrolldaten auch für nachfolgende pharmazeutische Unternehmer mitfinanziert oder der gleiche Datensatz von verschiedenen Monitoren geprüft werden müsste. Seitens der pharmazeutischen Unternehmer findet teilweise noch keine Abstimmung statt. Positiv hervorgehoben wird, dass in der laufenden AbD zur spinalen Muskelatrophie für das Monitoring der gleiche Dienstleister durch die pharmazeutischen Unternehmer beauftragt wurde.

- Es wird darauf hingewiesen, dass die in einem Register durchzuführenden AbD harmonisiert werden sollten (z. B. hinsichtlich erhobener Endpunkte), sofern es durch die zugrunde liegenden Fragestellungen sinnvoll ist.
- Die Registerbetreibenden merken an, dass bestehende Register unabhängige wissenschaftliche Evidenzgenerierung betreiben und die Anpassungen an Anforderungen der AbD herausfordernd sind. Insbesondere sollte die Datenhoheit weiterhin bei dem Register liegen.
- Durch den G-BA wird klargestellt, dass kein konkreter Registerdatensatz gefordert werden kann, da sich die Forderung der AbD an den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und nicht an das Register richtet. Seitens des G-BA kann auf eine potentiell geeignete primäre Datenquelle abgestellt und die methodische Eignung der Studienplanung im Rahmen der Abstimmung der Studienunterlagen bewertet werden.
- Durch das IQWiG wird ausgeführt, dass eine Anpassung des Registers durch Zusatzmodule in Betracht gezogen werden sollte, sodass der Weiterbetrieb des bestehenden Registers unabhängig von der AbD ermöglicht wird. Die Zusatzmodule sollten dann für alle AbD in dem jeweiligen Register angewendet werden; hierfür ist ein entsprechender Austausch zwischen den pharmazeutischen Unternehmen und dem Register erforderlich. Zudem sollten (finanzielle) Mechanismen evaluiert werden, die die Verwendung bereits erhobener Kontrolldaten auch für nachfolgende AbD in dem Register ermöglichen.
- Es wird dargestellt, dass sich bei bestehenden Registern die Schwierigkeit der bereits etablierten Softwarelösungen ergibt, welche die Einführung von Zusatzmodulen nicht immer erlauben. Modulare Ergänzungen der Register wurden aber, sofern möglich, für die Umsetzung einer geforderten AbD bereits erfolgreich durchgeführt.
- Es wird erläutert, dass für die pharmazeutischen Unternehmer ein Austausch wünschenswert ist, hier aber durchaus wettbewerbsrechtliche Grenzen bestehen können. Diesbezüglich wird angemerkt, dass bisher unzureichende Mechanismen für einen möglichst effizienten Austausch aller Beteiligten bestehen.
- Der G-BA erläutert, dass die Einbeziehung des Registers, in welchem die AbD durchgeführt werden soll, sowie von anderen pharmazeutischen Unternehmen mit bereits geforderten AbD in diesem Register für die Interaktionstermine mit dem G-BA explizit erwünscht ist. Nichtsdestotrotz liegt die Entscheidung über die Einbeziehung weiterer Teilnehmer in der Verantwortung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers.

3. Umgang mit der Überprüfung der Studienunterlagen

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass Unklarheiten hinsichtlich des Umgangs mit den Überprüfungen des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans bestehen. Insbesondere sei unklar, wie mit noch ausstehendem Änderungsbedarf bei Beginn der AbD umzugehen ist.
- Der G-BA erläutert, dass der Beginn der AbD nur festgelegt wird, wenn die noch ausstehenden erforderlichen Anpassungen dem Start der Datenerhebung nicht entgegenstehen (z.B. sich vornehmlich auf Auswertungsaspekte beziehen). Der G-BA geht davon aus, dass der im Feststellungsbeschluss dargelegte Anpassungsbedarf vor Beginn der AbD umgesetzt wird. Änderungsbedarf während der Datenerhebung sollte zeitnah zum Feststellungsbeschluss umgesetzt werden unabhängig von der Frist zur

Wiedervorlage. Zukünftig wird zu dem Feststellungsbeschluss für die initiale Überprüfung der Studienunterlagen ein Interaktionstermin mit dem G-BA und dem IQWiG angeboten, um Rückfragen zu klären und eine möglichst große Nachvollziehbarkeit des erforderlichen Änderungsbedarfs zu erreichen.

4. Beginn der AbD

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass der Zeitraum zwischen der Beschlussfassung zum Feststellungsbeschluss und dem in diesem Feststellungsbeschluss festgelegten Zeitpunkt für den Beginn der AbD zu kurz sei. Durch die erforderlichen Beratungen bzw. Prüfungen durch die Ethikkommission(en), konkrete Vertragsverhandlungen mit dem Register und weitere notwendige Anpassungen an den Studienunterlagen würde die AbD praktisch erst mit mehreren Monaten Verzögerung beginnen.
- Der G-BA kann den Start der AbD nicht festlegen, solange die Umsetzung der G-BA Anforderungen bezgl. der Datenerhebung nicht hinreichend sicher anhand der vorgelegten Studienunterlagen gewährleistet ist. Bereits im (ersten) Feststellungsbeschluss wird der maßgebliche Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen und damit auch an der Datenplattform detailliert aufgelistet. Anpassungen sollten auf Basis des (ersten) Feststellungsbeschlusses umgesetzt und die Studienunterlagen für die Abstimmung mit den Ethikkommissionen überarbeitet werden. Vertragsverhandlungen mit der gewählten Datenplattform sollten aus Sicht des G-BA bereits vor Einreichung der Studienunterlagen begonnen werden.
- Auf die Frage, ob für die Beratung durch die Ethikkommissionen die finale Version der Studienunterlagen zwingend erforderlich ist, wird geantwortet, dass die wesentlichen Studienangaben aus den Studienunterlagen hervorgehen sollten. Einzelheiten können bei Bedarf auch im Nachgang nachgereicht werden.
- Hinsichtlich der Frage, welche Voraussetzungen für den Beginn der Vertragsverhandlungen mit dem Register erforderlich sind, wird dargestellt, dass aufgrund des erforderlichen langen Zeitraums für die Abstimmungen und die Umsetzung der Anforderungen an die AbD die Interaktion zwischen dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und dem potentiell geeigneten Register so früh wie möglich beginnen sollte.
- Für das Register wird es als schwierig erachtet bereits Anpassungen im Register umzusetzen, solange der G-BA keine Entscheidung dahingehend getroffen hat, dass die AbD auf Basis der vorgelegten Studienunterlagen beginnen kann. Zudem wird darauf hingewiesen, dass es dem Register frei steht, an der Umsetzung der AbD mitzuwirken. Grundsätzlich besteht die Bereitschaft an der Umsetzung der AbD teilzunehmen, es hängt jedoch auch viel von den konkreten Anforderungen an die Datenerhebung und dem finalen Datensatz ab. Für die Registerbetreibenden wäre es daher wünschenswert die Variablen für die Datenerhebung mitentscheiden zu können. Diesbezüglich sollte aus Sicht der Teilnehmenden auch berücksichtigt werden, was in der klinischen Praxis tatsächlich gemacht wird. Ansonsten bestehe das Risiko, sofern das Register die Umsetzung der AbD nicht gewährleisten kann, dass unnötige Parallelstrukturen durch die Aufsetzung von eigenen Datenplattformen durch die pharmazeutischen Unternehmen geschaffen werden.
- Es wird erläutert, dass der Beginn der AbD nicht überall gleich schnell umzusetzen sei. Zudem haben es der betroffene pharmazeutische Unternehmer und die Registerbetreibenden nur bedingt in der Hand, wie schnell die Daten für die AbD zusammenkommen. Es muss eine Interaktion zwischen allen Beteiligten erfolgen, um den Start der AbD sinnvoll festzulegen.

- Durch den G-BA und das IQWiG wird in Bezug auf die Umsetzung der Anforderungen der AbD im Register darauf hingewiesen, dass die Zielsetzung der AbD die erneute Nutzenbewertung ist und daher die Anforderungen für eine sachgerechte Auswertung der Daten im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung gegeben sein müssen. Wenn diese Anforderungen in bestehenden Registern nicht umgesetzt werden können, muss seitens des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers die Möglichkeit der eigenen Datenplattform evaluiert werden. Die Schaffung von Parallelstrukturen ist jedoch auch aus Sicht des G-BA und des IQWiG explizit nicht erwünscht.
- Der G-BA führt aus, dass das Instrument der AbD in bestehende regulatorische Bedingungen für die Durchführung von Studien eingebettet ist. Es ist verständlich, dass diese mit zeitlichen Verzögerungen bzw. Herausforderungen einhergehen können, allerdings liegen diese Bestimmungen außerhalb der Regelungskompetenz des G-BA. Aus Sicht des G-BA ist daher eine möglichst frühzeitige und offene Kommunikation zwischen allen Beteiligten und eine möglichst frühzeitige Auseinandersetzung mit der konkret möglichen Umsetzung der AbD erforderlich. Es wird mitgenommen, dass der im Feststellungsbeschluss festgelegte Beginn der AbD bisher eher einen formalen, aber noch keinen operativen Beginn dargestellt hat. Eine gewisse Verzögerung bei der Rekrutierung der ersten Patientinnen und Patienten ist nachvollziehbar, sollte jedoch nicht übermäßig lang sein.
- Von den Teilnehmenden wird zudem gewünscht, dass es auch möglich sein sollte während einer laufenden AbD operative Rückfragen an den G-BA adressieren zu können, um handlungsfähig zu bleiben.
- Der G-BA antwortet, dass Rückfragen während der laufenden AbD durch den G-BA immer geprüft werden. Diese sollten jedoch immer in Absprache mit dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erfolgen, in dessen Verantwortung die Durchführung der AbD liegt.
- Es wird gefragt, ob im Rahmen der Beratungen nach §35a Absatz 7 SGB V auch methodische Fragen zu einer möglichen AbD adressiert werden können. Dies wird vom G-BA bejaht.

5. Endpunkte: Patientenberichtete Endpunkte (PROs)

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass die standardisierte Erhebung von PROs, insbesondere in Bezug auf einheitliche Erhebungszeitpunkte, eine Herausforderung für die Umsetzung der AbD darstellt.
- Es wird seitens der Teilnehmenden erläutert, dass die Erhebung von PROs komplex ist. Es stellt sich die Frage wie relevant die Erhebung von PROs im Verhältnis zu anderen patientenrelevanten Endpunkten, wie beispielsweise dem Gesamtüberleben und anderen Morbiditätsendpunkten, ist.
- Aus Sicht des G-BA und des IQWiG stellen die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität sehr wichtige Endpunkte dar, welche bei Aufsetzen eines Registers immer berücksichtigt werden sollten. Inwieweit auf die Erhebung im Verhältnis zu anderen Endpunkten verzichtet werden kann, ist abhängig von der konkreten Fragestellung. In bisherigen Forderungen von AbD wurde in bestimmten Fällen die Möglichkeit eröffnet, bei einer entsprechend nachvollziehbaren Begründung hinsichtlich der Nicht-Umsetzbarkeit dieser Anforderung, auf die Erhebung der PROs zu verzichten.
- Sofern PROs erhoben werden, sind aus Sicht des G-BA und des IQWiG zwecks Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der Erkrankung unter Therapie möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte notwendig. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Um Meldeverzögerungen zu vermeiden, sollte zudem eine einheitliche Dokumentation der erhobenen Daten direkt im Anschluss an die Erhebungszeitpunkte

festgelegt werden. Geeignete Toleranzfenster für Erhebungszeitpunkte, welche nicht aneinandergrenzen, sollten präspezifiziert festgelegt werden. Zusätzlich sollten geeignete Maßnahmen im Studienprotokoll zur Vermeidung fehlender Werte beschrieben werden.

- Bezüglich der Erhebungsintervalle wird ausgeführt, dass festgelegte Erhebungsintervalle in der klinischen Versorgungspraxis nicht immer umgesetzt werden können. In Abhängigkeit der konkret eingesetzten Therapien kann es zudem zu einer unterschiedlichen Abbildung der therapiebedingten Belastungen der Patientinnen und Patienten kommen.
- Durch das IQWiG wird erläutert, dass die Umsetzung der Erhebung von PROs eine Abwägung zwischen der Machbarkeit/Praktikabilität und der möglichen Verzerrung mit sich bringt. Optimalerweise sollte die Erhebung einheitlich erfolgen, z.B. immer am Anfang eines Therapiezyklus. G-BA und IQWiG schlagen vor, sofern möglichst einheitliche Erhebungszeitpunkte innerhalb des Registers bzw. durch Visitezeitpunkte in der Versorgung nicht möglich sein sollten, eine Erhebung durch ein externes Institut zu prüfen.
- Es wird zudem auf Schwierigkeiten in der Baselineerhebung der PROs hingewiesen, sofern die erste Erhebung an die Therapieentscheidung im Tumorboard gebunden wird. Patientinnen und Patienten sind in der Regel beim Tumorboard nicht anwesend. Nach der Therapieentscheidung durch das Tumorboard muss die Patientin bzw. der Patient informiert werden und die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der AbD eingeholt. Frühestens zu diesem Zeitpunkt kann die erstmalige Erhebung eines Fragebogens erfolgen.
- Seitens des IQWiGs wird ausgeführt, dass es zur Verminderung von Verzerrung wichtig sei, dass die Baseline-Erhebungen zu einem für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einheitlichen Zeitpunkt erfolgen. Wenn es in einer spezifischen AbD z. B. aus logistischen Gründen nicht möglich ist, dies zu gewährleisten, müssen die Abweichungen für die Bewertung transparent gemacht werden und in der Interpretation der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.
- Es wird gefragt, ob bereits erhobene Daten zu PROs im Vergleichsarm auch für nachfolgende AbD genutzt werden können. Die mögliche Verwendung nicht parallel erhobener Daten zu PROs wird bejaht.
- Bezüglich der Toleranzfenster wird von den Teilnehmenden vorgeschlagen, asymmetrische Toleranzfenster zu verwenden, welche einen kürzeren Zeitraum vor dem festgelegten Erhebungszeitpunkt und einen längeren Nacherhebungszeitraum beinhalten. Es sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die Breite der Toleranzfenster eine sinnvolle Zuordnung zu einem Erhebungszeitpunkt möglich machen (bspw. 2 Wochen vor bis 4 Wochen nach dem festgelegten Erhebungszeitpunkt). Ein direktes Angrenzen der Toleranzfenster für verschiedene Erhebungszeitpunkte ist in jedem Fall zu vermeiden.

6. Endpunkte: unerwünschte Ereignisse

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass die standardisierte Erhebung von unerwünschten Ereignissen in einem Register schwierig umzusetzen sei.
- Seitens des G-BA wurde ausgeführt, dass eine strukturierte und verpflichtende Erhebung von schwerwiegenden UEs und von spezifischen UEs für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung auf Basis der AbD-Daten als erforderlich angesehen wird. Spezifische UE können im Register in der Regel definiert und verpflichtend erfasst werden. Schwerwiegende UE

können annäherungsweise als Gesamtraten der Ereignisse, die zur Hospitalisierung oder zum Tod führen, abgebildet werden.

- Im Rahmen der Diskussion wird verdeutlicht, dass eine konkrete Definition der spezifischen UE im Studienprotokoll und entsprechend im Datensatz des Registers wichtig ist, um eine sachgerechte und für alle Patientinnen und Patienten einheitliche Datenerhebung zu gewährleisten.

7. Source Data Verification / Monitoring

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass das Monitoring der AbD-Daten aufgrund der damit zusammenhängenden Kosten und administrativen Erfordernisse eine Herausforderung darstellt.
- Aus Sicht des G-BA ist eine ausreichende Datenqualität für die erneute Nutzenbewertung auf Basis der AbD-Daten erforderlich. Eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze ist sinnvoll.
- Es wird angeführt, dass die Daten des Vergleichsarms bei mehreren AbD in einem Register mehrmals eine Source Data Verification durchlaufen müssten. Aufgrund der unterschiedlichen Betrachtungszeiträume könnten sich hier Diskrepanzen ergeben. Es sollten (finanzielle) Mechanismen evaluiert werden, die die Verwendung bereits erhobener und monitorierter Kontrolldaten auch für nachfolgende AbD in dem Register ermöglichen.
- Es wird auf die Wichtigkeit der Vereinheitlichung des Monitorings hingewiesen. Derzeit bestünden diesbezüglich noch Schwierigkeiten die erforderlichen Verträge zwischen den pharmazeutischen Unternehmen zu erarbeiten, auch aufgrund des zeitlichen Versatzes bei den Markteinführungen. Zudem bestünden Herausforderungen aufgrund der Vielzahl der einzubeziehenden Beteiligten und der möglichen Einschränkungen hinsichtlich der Vergütung des Aufwandes.
- Es wurde sich darüber ausgetauscht, inwieweit das Monitoring innerhalb des Registers etabliert werden kann, um auf die Notwendigkeit der Beauftragung von individuellen externen Dienstleistern durch die jeweils betroffenen pharmazeutischen Unternehmer zu verzichten. Hierfür müsste die Grundfinanzierung des Registers den erforderlichen hohen Aufwand abdecken. Dies ist in bestehenden Registern überwiegend nicht gegeben, auch wenn die Sicherstellung der Datenqualität im Register einen hohen Stellenwert einnimmt. Eine Finanzierung des Monitorings über das Register müsste über vertragliche Regelungen mit den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern gestaltet werden. Es wird betont, dass die wissenschaftliche Unabhängigkeit der Register bei so einem Modell erhalten bleiben muss.
- Diesbezüglich wird erneut angeregt zu evaluieren, inwieweit eine Mitnutzung von bereits erhobenen Vergleichsdaten durch nachfolgend betroffene pharmazeutische Unternehmer über eine entsprechende finanzielle Beteiligung möglich ist.

Session 2: Anforderungen an die Auswertung der Daten einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung

1. Rekrutierung und Fallzahlplanung

Rekrutierung:

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass die Motivation der Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an der AbD eingeschränkt sein kann. Dies stellt eine Herausforderung für die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl dar.
- Seitens des IQWiG wird klargestellt, dass die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl in der Verantwortung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers liegt. Es sollte eine zielgerichtete Aufklärung der Patientinnen und Patienten über den Zweck der AbD erfolgen. Retrospektive Kontrollen sind in Abhängigkeit der Datenqualität und Vollständigkeit denkbar.
- Es wird erläutert, dass Rekrutierungsprobleme häufig nicht aufgrund einer fehlenden Motivation der Patientinnen und Patienten entstehen, sondern aus einer fehlenden Motivation der Behandlungszentren zur Datendokumentation herrühren. Dies liege an dem erforderlichen Aufwand für die Datendokumentation. Anreiz kann hier eine sachgerechte Vergütung des Aufwandes darstellen (z.B. Vergütung der Visitedokumentation). Zudem kann geprüft werden, ob eine Bonuspauschale bei einer zeitnahen Dokumentation der Daten (z.B. innerhalb von 4 Wochen) ausbezahlt werden kann.
- Die Einwilligungserklärung der Patientinnen und Patienten für das Register sollte so gestaltet werden, dass ein Hinweis auf die Datenweiterleitung für regulatorische Zwecke enthalten ist, sodass für die AbD keine separate Einwilligungserklärung eingeholt werden muss.
- Einschränkend wird auf ggf. anderweitige Vorgaben im europäischen Ausland hingewiesen, sofern die Datenerhebung auch außerhalb Deutschlands erfolgt.

Fallzahlplanung:

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens zurückgemeldet, dass die Fallzahlschätzung im Rahmen der AbD-Verfahren teilweise nicht nachvollziehbar ist und Trimming-Effekte zu wenig Berücksichtigung finden.
- Durch das IQWiG wurde erläutert, dass im IQWiG-Konzept eine orientierende Fallzahlschätzung erfolgt ggf. unter Einbeziehung verschiedener Szenarien. Trimming kann nicht berücksichtigt werden, da dies abhängig von der Propensity-Score-Berechnung ist. Die orientierende Fallzahlschätzung für die AbD-Verfahren ist in der Regel mit einer Unsicherheit behaftet, da häufig nur wenige und heterogene Daten zu den Therapieeffekten vorliegen, teilweise auch mit widersprüchlichen Ergebnissen.
- Bezüglich der erforderlichen finalen Fallzahlschätzung zur ersten Zwischenanalyse der AbD wird angemerkt, dass vor dem Hintergrund des häufig verzögerten Beginns der AbD absehbar ist, dass zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse keine finale Fallzahlschätzung möglich sein wird. Es wird zudem gefragt, ob die in den vorgelegten Studienunterlagen zugrunde gelegten Annahmen von der im Forderungsbeschluss aufgeführten orientierenden Fallzahlschätzung abweichen können.
- Das IQWiG erläutert, dass sofern eine finale Fallzahlschätzung mit der ersten Zwischenanalyse nicht möglich ist, dies transparent und nachvollziehbar in den Studienunterlagen begründet werden muss. Der G-BA stellt klar, dass bei Bedarf auch eine Anpassung des Forderungsbeschlusses erfolgen kann. Die Möglichkeit andere

Annahmen als im Forderungsbeschluss zugrunde zu legen, wird bejaht. Auch hierfür ist eine entsprechend nachvollziehbare und transparente Begründung erforderlich.

- In Bezug auf das Trimming wird besprochen, dass durch die nachfolgende Auswertung der AbD-Daten und in Abhängigkeit des angewendeten Propensity-Score-Verfahrens eine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten aus den Analysen ausgeschlossen werden könnte. Es wird durch die Teilnehmenden daher angeregt, im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung auf die ermittelte Fallzahl einen bestimmten Wert aufzuschlagen (z.B. 25 %).

2. Confounder, Estimands und Propensity-Score-Verfahren

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens darauf hingewiesen, dass die Confounder-Identifikation häufig mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist und für die Beratungen beim G-BA vor Einreichung der Studienunterlagen in der Regel noch nicht vorgelegt werden kann. Hierdurch ist im Beteiligungsverfahren zur Forderung einer AbD die Befassung mit der Relevanz von Confoundern sowie die Abbildbarkeit in der Routineversorgung in der Regel nicht möglich.
- Es wurde zudem gefragt, inwieweit Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der möglichen einzubeziehenden Confounder bestehen, um das Konvergieren der angewendeten statistischen Modelle im Propensity-Score-Verfahren sicherzustellen.
- Das IQWiG erläutert, dass das Ziel sei, vorab alle relevanten Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren. Die Verantwortung der systematischen Identifikation der Confounder liegt in Händen des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers. Bisher ist das Vorgehen von Pufulete et al.² der einzige publizierte systematische Ansatz für die Confounder-Identifikation. Für die AbD sollte ein geeigneter Ansatz auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche nach Primärstudien, aus dem ein Set an potenziellen Confoundern resultiert, verwendet werden. Anschließend sollte eine hinreichende (literaturgestützte) Begründung für den Ein- bzw. Ausschluss von Faktoren aus diesem Set unter Einbindung von klinischen Sachverständigen erfolgen.
- Es wird gefragt, wie der Umgang mit Confoundern sein soll, bei denen unklar ist, inwieweit eine prognostische Relevanz gegeben ist.
- Vom IQWiG wird entgegnet, dass potentielle Confounder, sofern ein Einfluss nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, in die Auswertung miteinbezogen werden sollten.
- Seitens der Teilnehmenden wird darauf hingewiesen, dass der Aufwand für eine systematische Erhebung der Confounder nicht unterschätzt werden sollte. Das bisher publizierte Vorgehen nach Pufulete et al. würde mehrere Monate in Anspruch nehmen. Hinzu kommt noch die erforderliche Befragung von Expertinnen und Experten. Wenn in vorangegangenen Konzepten schon Confounder identifiziert wurden, sollte darauf aufgebaut werden. Aus Sicht der Teilnehmenden sollte die Datenerhebung nicht durch zu viele Confounder überfordert werden.
- Es wird erläutert, dass der Bereich der Confounder-Identifikation bisher noch wenig erforscht ist. Insbesondere stellt sich die Frage, zu welchem Ausmaß Methoden, welche basierend auf Erkrankungen mit großen Patientenzahlen erarbeitet wurden, auch für seltene Erkrankungen anwendbar sind. Es wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, in den kommenden Jahren mehr Erkenntnisse zu einem methodisch validen und praktikableren Vorgehen zu erarbeiten.

² Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW, Pithara C, Redwood S, Benedetto U, Higgins JPT, Reeves BC. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol.* 2022 Aug;148:115-123. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.03.018. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35346782.

- Es wird besprochen, dass bei der Einbindung von zu vielen Confoundern die Möglichkeit besteht, dass die im Rahmen des Propensity-Score-Verfahrens verwendeten statistischen Verfahren nicht mehr konvergieren. Es wird jedoch betont, dass die Propensity-Score-Methodik trotz dessen am geeignetsten eingeschätzt wird, da die Modelle in diesem Fall auch bei keinem anderen Verfahren konvergieren würden.
- Es wird besprochen, wie damit umzugehen sei, wenn ein wichtiger Confounder nicht in die Auswertung einbezogen werden kann. Es bestehen keine statistischen Verfahren, um den hieraus entstehenden Unsicherheit entgegenzuwirken. Daher müssen die resultierenden Unsicherheiten bei der Interpretation der Gesamtergebnisse entsprechend diskutiert werden.

3. Umgang mit Behandlungswechseln

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens gefragt, wie der Einfluss der vom IQWiG genannten Methode des „prevalent new user designs“ auf die Fallzahl für die AbD ist. Es wurde zudem angemerkt, dass das „prevalent new user design“ bisher nur mit dem ATT-Schätzer angewendet wurde. Es wurde zudem gefragt, ob bei einer ausreichend langen Beobachtungszeit nach Intervention ein Wechsel der Patientinnen und Patienten von dem Kontroll- in den Interventionsarm möglich sei, um teils sehr geringen Patientenzahlen entgegenzuwirken.
- Es wird seitens des IQWiG erläutert, dass das „prevalent new user design“ mit der Anforderlichkeit einer höheren Fallzahl einhergehen kann, da komplexere statistische Methoden verwendet werden müssen. Die Publikationen zu dieser Methodik beziehen sich vornehmlich auf Anwendungsgebiete mit großen Fallzahlen und es bestehen bisher keine Erfahrungswerte zur Anwendung bei seltenen Erkrankungen mit kleinen Patientenzahlen. In der Literatur wurde das „prevalent new user design“ bisher sowohl in methodischen Artikeln als auch in Anwendungsbeispielen ausschließlich mit dem Estimand ATT angewendet. Eine Anwendung mit dem Estimand ATE ist jedoch aus statistischer Perspektive möglich.
- Das IQWiG erläutert zudem, dass die Hauptanalyse dem ITT-Prinzip gemäß des Treatment-Policy-Estimands folgen soll. Um den Umgang mit Behandlungswechseln zu begegnen ist es vorstellbar, dass frühe Behandlungswechsler dem Interventionsarm und späte Behandlungswechsler weiterhin dem Kontrollarm zugeordnet werden. Dies sollte in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.

4. Umgang mit fehlenden Werten

- Seitens der Teilnehmenden wurde im Rahmen des Fragebogens die Frage aufgeworfen, wie mit fehlenden Werten im Rahmen der Auswertung der AbD-Daten umzugehen sei.
- Das IQWiG führt aus, dass sich aus der Literatur zwei mögliche Vorgehensweisen für den Umgang mit fehlenden Werten ergeben. Beim Across-Ansatz werden individuelle Propensity-Scores über Imputationen mittels Rubin's Rule zusammengeführt. Die resultierenden Propensity-Scores werden benutzt zur Ermittlung der Balanciertheit und Überlappung und zur Effektschätzung. Eine andere Möglichkeit ist der Within-Ansatz bei dem die Schätzung der Propensity-Scores, die Ermittlung der Balanciertheit und Überlappung sowie die Effektschätzung für jede Imputation durchgeführt werden. Die resultierenden Effektschätzungen werden mittels Rubin's Rule zusammengeführt.
- Die Wahl der Methodik sollte von verschiedenen Aspekten, wie z.B. Anzahl der Confounder sowie Größenordnung und zugrundeliegende Mechanismen der fehlenden Werte, abhängig gemacht werden. Es wird zudem die Einschätzung geäußert, dass der Across-Ansatz den praktikableren darstellt.