



Ahrens L., Köhnmann F., Ecker T., Ecker C., Beuermann J.

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung in der Realität – Möglichkeiten und Grenzen

Hintergrund

Für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen sowie Orphan Drugs führte der Gesetzgeber im Jahr 2019 das Instrument der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (abD) ein. Der G-BA kann damit bei Arzneimitteln mit begrenzter Evidenz zum Markteintritt die Erhebung von Real-World-Daten anordnen, um identifizierte Datenlücken zu beheben und so die Evidenzgrundlage in einer erneuten Nutzenbewertung zu verbessern¹. Lässt sich auf Basis der Auswertung der abD kein Zusatznutzen quantifizieren, ist die Folge ein Abschlag auf den Erstattungsbetrag². Bisher sind von der abD hauptsächlich ATMP betroffen, die einmalig verabreicht werden und bei denen der langfristige Therapieeffekt unklar ist.

Die methodischen Anforderungen an die abD zur Quantifizierung des Zusatznutzens bewegen sich – trotz der durch die Art der untersuchten Arzneimittel bedingten Limitationen – im Wesentlichen im Rahmen der regulären frühen Nutzenbewertung. Es muss deshalb kritisch untersucht werden, ob die abD die Evidenzlücken entsprechend des gesetzlichen Auftrags schließen kann.

Methodik

Die bisher veröffentlichten Dokumente (Beschluss und Tragende Gründe des G-BA, Studienprotokoll des pharmazeutischen Unternehmers) der ersten vom G-BA eingeleiteten abD wurden untersucht. Anhand der vom IQWiG definierten methodischen Anforderungen³ wurde bewertet, ob eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich erscheint.

Ergebnisse

Der G-BA hat in neun Fällen die Erforderlichkeit einer abD geprüft bzw. tut dies derzeit (Abbildung 1). In bisher sechs Fällen resultierte diese Prüfung in einer Forderung einer abD, oft trotz kritischer Bewertung beteiligter Stakeholder. Einmal wurde negativ über die Erforderlichkeit einer abD beschieden, zwei Verfahren sind noch offen. Für Fedratinib stellte der G-BA das Verfahren ein, da der Hersteller bekannt gab, die geforderte abD nicht durchzuführen. Nur für den Wirkstoff **Onasemnogen-Abeprarvec** zur Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie (SMA) erfolgt bereits eine aktive Datenerhebung.

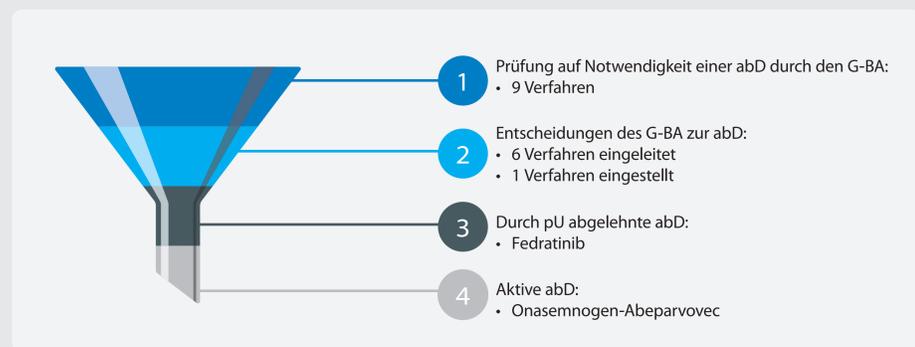


Abb. 1: Verfahrensübersicht der bisherigen abD (Stand: August 2023)

Die abD zu Onasemnogen-Abeprarvec basiert u. a. auf einem vom G-BA definierten PICO-Schema und einem darauf aufbauenden Studienprotokoll und SAP des Herstellers^{4, 5}. Dabei konnten folgende Probleme identifiziert werden:



Patientenpopulation und Fallzahl: Der G-BA fordert für die abD eine Erhebung von Patienten in vier verschiedenen Subpopulationen. Mittels einer orientierenden Fallzahlschätzung wurde eine Fallzahl von insgesamt ca. 500 Patienten bestimmt.

Der Hersteller berechnet auf dieser Grundlage, dass eine entsprechende Studie nur für Endpunkte mit sehr hohen Effektmaßen (HR = 0,2) und Ereignisraten von ca. 50 % ausreichend gepowert wäre. Alternativ wird daher die Unterteilung auf nur zwei Populationen vorgeschlagen. In jedem Fall soll die Fallzahlplanung zur Interimsanalyse nach 36 Monaten durch den Hersteller überprüft werden.



Datenquellen: Primäre Datenquelle ist das bereits etablierte SMArtCARE-Register, mit Fokus auf Deutschland. Zusätzlich sollen Daten aus dem internationalen, vor allem USA-zentrierten RESTORE-Register herangezogen werden, welches für die abD strukturell erheblich angepasst wurde. Aufgrund der geringen Fallzahlen sollen auch historische, also vor dem Start der abD erhobene Daten aus den Registern herangezogen werden. Inwiefern diese Daten den hohen methodischen Anforderungen des G-BA, zum Beispiel in Bezug auf die vollständige Confounder-Erhebung, entsprechen, bleibt unklar. Zudem wurde verpasst, bereits jetzt explizit europäische Register-Lösungen zu initiieren, die aufgrund des im Jahr 2025 für ATMP startenden EU-HTA mittelfristig relevant werden.



Komparator: Für Onasemnogen-Abeprarvec wurde der Wirkstoff Nusinersen als Komparator bestimmt. Dabei wird deutlich, warum die Wahl des Komparators bei abD in Indikationen mit geringer Fallzahl (verbunden mit langen Erhebungszeiträumen) und hohem Innovationsdruck problematisch sein kann. Denn mittlerweile ist mit Risdiplam ein weiterer Wirkstoff zur Behandlung der SMA auf dem Markt, der sich ebenfalls einer abD unterziehen soll⁶. Als entsprechender Komparator wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Nusinersen und Onasemnogen-Abeprarvec bestimmt. Daher ist unklar, inwiefern der alleinige Vergleich zwischen Onasemnogen-Abeprarvec und Nusinersen in Zukunft für eine Nutzenbewertung vom G-BA herangezogen wird.



Zusatznutzen: In ihrer Gesamtheit erschweren die spezifischen Limitationen der abD von Onasemnogen-Abeprarvec die Quantifizierung eines Zusatznutzens. Es wird deutlich, dass die abD auch im Allgemeinen deutliche Grenzen bei der Evidenzgenerierung aufweist.

Diskussion

Theoretisch sind die Aussichten auf aussagekräftige Real-World-Daten, erhoben unter den kontrollierten Bedingungen der abD, vielversprechend. Sie ermöglichen die – neben der Marktzulassung bereits beantworteten Frage nach Wirksamkeit und Sicherheit – Untersuchung offener Datenlücken im Interesse von Kostenträgern, Herstellern und Behandlern. Vor dem Hintergrund, dass eine Quantifizierung des Zusatznutzens jedoch oft nicht möglich sein wird, darf die abD nur dort Anwendung finden, wo eine Erhebung den gesetzlichen Auftrag erfüllen kann. Es bleibt abzuwarten, welchen Konsequenzen sich Hersteller aussetzen, die sich einer abD verweigern. Wenn der Gesetzgeber den Bedarf an einer späten – also einer auf Bestandsmarktarzneimittel ausgerichteten – Nutzenbewertung sieht, sollten stattdessen die dafür geeigneten Instrumente geschaffen werden.

Referenzen

- 1: G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf
- 2: Deutscher Bundestag. Drucksache 19/8753 – Gesetzentwurf der Bundesregierung – Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/19/087/1908753.pdf>
- 3: IQWiG. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/at19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf
- 4: G-BA. Zusammenfassende Onasemnogen-Abeprarvec (spinale Muskelatrophie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7294/2021-02-04_AM-RL-XII_awD_Onasemnogen-Abeprarvec_D-549_ZD.pdf
- 5: NGT. Routine data collection and evaluations of onasemnogene abeparvec in Germany. Study Protocol. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8964/2022-10-20_AM-RL-AbD_Onasemnogen-Abeprarvec_2020-AbD-001_Feststellung_Studienprotokoll.pdf
- 6: G-BA. Zusammenfassende Dokumentation Risdiplam (Spinale Muskelatrophie) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8668/2022-07-21_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Forderung_ZD.pdf

Fazit

Die abD ist kein Allheilmittel auf dem Weg zur Einführung einer späten Nutzenbewertung. Die Durchführung von abD ist komplex und der Erfolg der qualitativ hochwertigen Evidenzgenerierung fraglich. Daher sollte die Umsetzbarkeit vor Anordnung und Initiierung der abD grundlegend geprüft werden. Auch sollten jetzt schon die Implikationen des mit Onkologika und ATMP startenden EU-HTA berücksichtigt werden, welches europäische Registerstudien weiter in den Fokus rücken wird.