



Schriftenreihe

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?

Heft 10
März 2020
ISBN 2364-916X

HEFTE DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

HEFT 1

Vier Jahre AMNOG – Diskurs und Impulse

HEFT 2

Klinische Studien – welche Endpunkte zählen?

HEFT 3

Adaptive Pathways – Chancen und Risiken

HEFT 4

AMNOG 2.0 – Informationsprobleme

HEFT 5

Lücken in der Evidenz – was leisten Registerdaten?

HEFT 6

Arztinformation via Software: Wege und Ziele

HEFT 7

Arztinformation via Software – Orientierung oder Steuerung?

HEFT 8

Europäische Nutzenbewertung – Chancen und Risiken

HEFT 9

Kontextuelle Evidenz – Wege zur gezielten Therapie

HEFT 10

Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?

ALLE HEFTE SIND ABRUFBAR UNTER:

[HTTPS://WWW.AERZTEZEITUNG.DE/KOOPERATIONEN/PLATTFORM-ZUR-NUTZENBEWERTUNG](https://www.aerztezeitung.de/kooperationen/plattform-zur-nutzenbewertung)

Inhalt

EDITORIAL

**Nutzen ja – aber auch ein Zusatznutzen?
Registerdaten im Diskurs** 6

PETER G. M. MOL

**Good Registry Practice –
eine Begriffsbestimmung** 8

JÜRGEN STAUSBERG

**Stand der Register in Deutschland
im Überblick** 12

STEFAN LANGE

**Evidenzhierarchie und Registerdaten:
Die Perspektive des IQWiG** 24

ANTJE BEHRING

**Zusatznutzen von Registerdaten für
die frühe Nutzenbewertung** 32

BIRGIT BURKHARDT

**Registerdaten der GPOH am Beispiel
der NHL BFM Studiengruppe** 44

STEFAN BRAUNE UND ARNFIN BERGMANN

**Das NeuroTransData-Register am
Beispiel der Multiplen Sklerose** 52

JANBERND KIRSCHNER

**Registerdaten bei neuromuskulären Erkrankungen:
Das SMArtCARE-Register** 66

ANDREW JOHN ULLMANN

**Status und Potenzial der Registerforschung
in Deutschland** 74

FLORIAN STAECK

**Unklare regulatorische Anforderungen sind eine
Hürde für Register in Deutschland** 80

Ziele der Plattform

Seit der Einführung des AMNOG im Jahr 2011 verfügt Deutschland über ein inzwischen etabliertes und weitgehend anerkanntes ‚lernendes System‘ zur Bewertung des patientenrelevanten Zusatznutzens (Health Technology Assessment, HTA). Die Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist das Ergebnis einer Expertenarbeit auf der Basis eines Gesetzes (AMNOG) und von Verfahrens- und Methodenvorschriften (z. B. IQWiG-Methoden).

Die handelnden Akteure auf Seiten des G-BA und der Krankenkassen sind als Wissenschaftler, als Klinik- und Vertragsärzte, als Medizinischer Dienst der Krankenkassen (MDK) und Mitarbeiter der Kassenverwaltungen, aber auch als Patientenvertreter qualifiziert, jedoch interessengeleitet. Ebenso qualifiziert und interessengeleitet werden von den pharmazeutischen Unternehmen Nutzendossiers beim G-BA eingereicht, die als Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dienen.

Da von der Bewertung des Zusatznutzens die Arzneimittelversorgung der Bevölkerung maßgeblich beeinflusst wird, macht es Sinn, den Prozess aufmerksam und kritisch zu begleiten, um mögliche Verwerfungen aufzuzeigen und Dysbalancen entgegenzuwirken. Die interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung hat es sich zur Aufgabe gemacht, im kleinen Expertenkreis das Verfahren der Nutzenbewertung mit den folgenden Zielen zu begleiten:

- Verfahren von Bewertungen des Zusatznutzens auch im Verhältnis zur Zulassung zu diskutieren,
- darauf hinzuwirken, dass internationale Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie eingehalten, angewendet und weiterentwickelt werden,
- ob und inwieweit patientenrelevanter Zusatznutzen, insbesondere in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, anerkannt wird und welche methodischen Probleme dabei auftreten,

- mögliche Fehlentwicklungen insbesondere bezüglich der Versorgung der Patienten mit neuen Wirkstoffen zu identifizieren,
- einen konstruktiven Dialog mit allen Akteuren im Verfahren der Nutzenbewertung, z. B. auch bei der Weiterentwicklung der gesetzlichen Rahmenbedingungen zum AMNOG, zu ermöglichen.

Zudem verstärkt sich durch den 2018 von der Europäischen Kommission eingebrachten Verordnungsentwurf die europäische Perspektive beim Health Technology Assessment innovativer Arzneimittel. Die Begleitung des Spannungsfeldes zwischen der etablierten nationalen Bewertung und der angestrebten europäischen HTA-Harmonisierung ist ebenfalls ein zentrales Anliegen der Plattform.

Die interdisziplinäre Plattform möchte einen Beitrag dazu leisten, dass neue Wirkstoffe nachvollziehbar und fair bewertet werden. Der Beirat hält eine interdisziplinäre Diskussion über die Bewertungsergebnisse und die angewandten Methoden der Nutzenbewertung für unerlässlich. Darüber hinaus sieht er in dem Nutzenbewertungsprozess eine gute Möglichkeit, die verordnenden Ärzte früher als bislang üblich, über den zu erwartenden Zusatznutzen für Patienten zu neuen Arzneimitteln zu informieren.

Die Interdisziplinäre Plattform ist aus einem Diskussionsprozess zwischen Klinikern und Experten heraus entstanden. Der gemeinsame Wunsch, den Sachverstand in Form interdisziplinärer Tagungen zu bündeln, wird durch ein offenes Sponsorenkonsortium unterstützt. Diesem gehören AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. und die Xcenda GmbH an.

Der Beirat der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung

Nutzen ja – aber auch ein Zusatznutzen? Registerdaten im Diskurs

Von Professor Dr. Jörg Ruof

Liebe Leserin, lieber Leser!
Wie Ihnen bekannt ist, ist der wissenschaftliche Beirat für die inhaltliche Ausrichtung der Interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung verantwortlich. Zum Titel dieses Berichtshefts hat sich im Beirat eine Diskussion entwickelt. Hierbei bezweifelte niemand den großen wissenschaftlichen ‚Nutzen‘, der aus qualitativ hochwertigen Registerdaten generiert werden kann. Inwieweit solche Daten jedoch geeignet sind, um den vom AMNOG-Verfahren geforderten ‚Zusatznutzen‘ im Vergleich zum gegenwärtigen Therapiestandard festzustellen, wurde nicht abschließend diskutiert. Gewissermaßen paraphrasiert wird diese offengebliebene Fragestellung durch die Einklammerung des ‚(Zusatz-) Nutzens‘ im Titel des Berichtshefts.

Der Inhalt des Hefts schließt dabei nahtlos an die Fachdiskussion an. So wurde seitens der Europäischen Zulassungsbehörde EMA die ‚Patient Registry Initiative‘ initiiert und in Anlehnung an die für klinische Studien gebräuchliche ‚Good Clinical Practice‘ Grundlagen für eine ‚Good Registry Practice‘ ausgearbeitet, die auch für mehrere Krankheitsbilder konkretisiert wurde. Hintergründe und Perspektiven werden im Beitrag von Peter Mol erläutert.

Trotz der wachsenden Relevanz von Registerdaten existiert in Deutschland derzeit keine nationale Infrastruktur, die Forschung unter Einsatz von Registern systematisiert und unterstützt. Herr Stausberg, vom Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNFV) weist in seinem Beitrag auf die sich daraus ergebenden teils redundanten und oft lückenhaften Entwicklungen hin. Diese behindern das Potenzial, das in qualitativ hochwertigen Registerdaten liegt.

Im Mai 2019 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das IQWiG mit der Erstellung eines Berichts zum Umgang mit versorgungsnahen Daten im Rahmen der AMNOG-Verfahren beauftragt. Dieser wurde im Januar

2020 veröffentlicht. Die Beiträge von Frau Behring und Herr Lange sind in engem Kontext mit diesem Auftrag und dem entsprechenden ‚Rapid Report‘ zu sehen.

Seitens des IQWiG wird es hierbei als nicht akzeptabel angesehen, in nicht-randomisierten Studien eine geringere Datenqualität als in qualitativ hochwertigen klinischen Studien hinzunehmen. Frau Behring weist – nach Ausschöpfung anderer Optionen wie etwa der Anpassung der Studiendesigns im Entwicklungsprogramm – auf die Option hin, qualitativ hochwertige, anwendungsbegleitend erhobene Daten im Sinne einer verbreiterten Entscheidungsbasis für die Nutzenbewertung ergänzend hinzuzuziehen.

Ein Schwerpunkt des Hefts und der dazugehörigen Plattformveranstaltung im Oktober 2019 ist die Berücksichtigung und Einbeziehung von Registern bzw. Registerexperten. Drei Datenerhebungen wurden ausgewählt:

- Die Registerdaten der Kinderonkologie am Beispiel der Non-Hodgkin Lymphom-Studiengruppe (NHL-BFM),
- Das NeuroTransData-Register am Beispiel der Multiplen Sklerose,
- Das SMArtCare-Register bei Spinaler Muskelatrophie.

Alle drei Register sind wissenschaftlich bestens ausgewiesen und fest etabliert und bieten so in der aktuellen Diskussion vielfältige Anregungen.

So konnte die *NHL Studiengruppe* auf der Basis sogenannter Therapieoptimierungsstudien (TOS) eine erhebliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei erkrankten Kindern und Jugendlichen erreichen. Das Ziel der TOS besteht dabei weniger in der Beurteilung oder Zulassung einzelner Arzneimittel, sondern in der systematischen und kontinuierlichen Verbesserung der komplexen Standardtherapie. (Überlebens-) wichtige Erkenntnisse also, die sich im Rahmen der auf ein ‚Single Technology Assessment‘ ausgerichteten Beurteilung nach Paragraf 35a SGB V nur bedingt abbilden lassen.

Ebenfalls auf eine Optimierung der therapeutischen Strategie ausgerichtet ist das *NeuroTransData-Register*. Auch aufgrund der wesentlich größeren Patientenzahlen gehen die Autoren hierbei davon aus, dass sich im Rahmen solcher Register Daten generieren lassen, die an Qualität und Robustheit bei der Beurteilung zum Beispiel einzelner Arzneimittel einen mit RCT vergleichbaren Standard erreichen können.

Dem *SMArtCare-Register* kommt vor dem Hintergrund der sich aktuell erweiternden therapeutischen Optionen bei der spinalen Muskelatrophie eine ganz besondere Bedeutung zu. Hochwirksame biologische und gentherapeutische Therapien eröffnen vollkommen neue, teils langfristig ausgerichtete therapeutische Horizonte, die gerade die vergleichend ausgerichtete Nutzenbewertung vor große Herausforderungen stellen wird.

Abschließend verweist Herr Ullmann in seinem Beitrag aus Sicht des klinisch äußerst versierten Politikers auf die vielfältigen Möglichkeiten, die sich aus qualitativ hochwertigen Registern für die – letztendlich maßgebliche – optimierte gesellschaftliche Gesundheitsversorgung ergeben. Dabei können Registerstudien wertvolle, versorgungsnahe Ergänzungen zu RCT-Daten liefern und auch Evidenzlücken schließen, wo RCT versagen. Die enge nationale und europäische Vernetzung, gerade bei sehr seltenen Krankheitsbildern, die Einhaltung hoher Qualitätsstandards und die Nutzung der vielfältigen Möglichkeiten der zunehmenden Digitalisierung sind hier zu berücksichtigen.

Dieses Berichtsheft stellt zwar kein ‚Register der Register‘ dar, doch hoffen wir, dass es Ihnen einen guten Überblick über die aktuelle Diskussion zu diesem Thema aus verschiedenen Blickwinkeln ermöglicht.

Kontakt:

joerg.ruof@r-connect.org

Good Registry Practice – eine Begriffsbestimmung

Prof. Dr. Peter G. M. Mol | Abteilung Klinische Pharmazie und Pharmakologie, Medizinisches Zentrum der Universität Groningen, Niederlande; Niederländische Arzneimittelzulassungsbehörde (MEB), Utrecht

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, EMA) verfügt über umfangreiche Erfahrungen mit Patientenregistern. Von 116 Arzneimitteln, die zwischen Januar 2007 und Januar 2011 in Europa zentral zugelassen wurden, enthielten 43 Dossiers zur Marktzulassung eine bis sechs Registerstudien bzw. registerbasierte Studien. Um Register stärker für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln heranzuziehen, wurde die Patientenregister-Initiative (Patient Registry Initiative) der EMA ins Leben gerufen. Zu Beginn der Initiative wurden Registerleitlinien und bestehende europäische Register ermittelt, die bei der grenzüberschreitenden PATient REgistries iNiTiative (PARENT), einer gemeinsamen Maßnahme im Rahmen des EU-Gesundheitsprogramms 2008-2013, erfasst wurden. Daten aus der klinischen Praxis – einschließlich Registerdaten – bieten die Möglichkeit, zum Zeitpunkt der Zulassung noch offene regulatorische Fragen zu klären. Krankheitsregister werden grundsätzlich Produktregistern vorgezogen, es ist jedoch entscheidend, dass Design, Datenquelle und -analyse für den jeweiligen Zweck geeignet sind.

Zum Zeitpunkt der Zulassung stehen nicht alle Informationen über die positiven und negativen Effekte eines Arzneimittels zur Verfügung. Mit Hilfe von Daten aus der Versorgungspraxis (Real World Data, RWD) lässt sich nach der Zulassung zusätzliche Evidenz erzeugen, mit der verbleibende Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels geklärt werden können.

Diese realen Gesundheitsdaten werden in herkömmlichen Arztpraxen z.B. aus elektronischen Patientenakten, Abrechnungsdaten der Krankenkassen und Patientenregistern gewonnen. Bei der EMA verwenden wir folgende Definition für Patientenregister: „Organisierte Systeme, die mit Hilfe verschiedener Beobachtungsmethoden einheitliche Daten über eine Patientenpopulation mit einer bestimmten Krankheit, Erkrankung oder Gefährdung erfassen und diese im Zeitverlauf beobachten.“

Als Zulassungsbehörde verfügen wir über umfangreiche Erfahrungen mit Patientenregistern, von 116 Arzneimitteln, die zwischen Januar 2007 und Januar 2011 in Europa zentral zugelassen wurden, enthielten 43 Dossiers zur Marktzulassung eine bis sechs Registerstudien bzw. registerbasierte Studien.¹ Die Beteiligung an diesen Registern war bislang jedoch schlecht.^{2,3}

Bestehende Register wurden nicht vollständig genutzt und beim Aufbau neuer Register kam es zu unnötiger Doppelarbeit mit dem Risiko, bruchstückhafte Informationen zu erhalten. Zulassungsbehörden ziehen grundsätzlich Patienten-(Krankheits-)register Produktregistern vor, da diese Erkenntnisse über die klinischen Ergebnisse von Erkrankungen durch unterschiedliche Behandlungen statt über die Ergebnisse von bestimmten Behandlungen sammeln; außerdem ermöglichen sie Vergleiche und sind grundsätzlich besser in die Gesundheitssysteme integriert.

Bei den bestehenden Krankheitsregistern gab es jedoch häufig Diskrepanzen zwischen den Daten, die gewonnen wurden, und denen, die zur Beantwortung der regulatorischen Fragen benötigt werden. Zudem gab es Bedenken hinsichtlich der Datenqualität, (fehlender) vereinbarter Standards/Terminologie und systematischer Qualitätskontrollen, fehlender Daten, Repräsentativität der Registerpopulation. Viele dieser bestehenden Krankheitsregister hatten zudem Finanzierungsprobleme, die eine kontinuierliche Datenerhebung gefährden. In der Konsequenz können diese Probleme dazu führen, dass pharmazeutische Unternehmen ihre eigenen Produktregister ins Leben rufen.

Vor diesem Hintergrund hat die EMA 2015 die Patientenregister-Initiative gestartet und eine ausschussübergreifende Arbeitsgruppe für Register eingerichtet (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/patient-registries>). Das Hauptziel dieser Initiative ist, die Verwendung von Patienten-(Krankheits-)registern mit

Hilfe eines systematischen Konzepts zu vereinfachen, damit Register stärker für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln herangezogen werden können.

Eine der wichtigsten Komponenten dieser Initiative ist es, den Dialog zwischen Zulassungsbehörden, Unternehmen und Inhabern von Registern zu fördern, um Barrieren und Chancen bei der Verwendung von Krankheitsregistern besser erkennen und verstehen zu können. Mit diesem Konzept soll die Lücke im Dreieck wieder geschlossen werden, da Zulassungsbehörden derzeit zwar Gespräche mit der Industrie führen, und die Industrie auch mit Registerinhabern kommuniziert, aber keine Gespräche zwischen Aufsichtsbehörden und dem Registerinhaber stattfinden. Darüber hinaus ist es wichtig, den Unterschied zwischen den Konzepten eines Registers – hinsichtlich der Datenerhebung – und einer register-basierten Studie klarzustellen.

Zu Beginn der Initiative wurden Registerleitlinien und bestehende europäische Register ermittelt, die bei der grenzüberschreitenden PATient REGistries iNiTiative (PARENT), einer gemeinsamen Maßnahme im Rahmen des EU-Gesundheitsprogramms 2008-2013, erfasst wurden (<https://www.eunetha.eu/parent>) (siehe Abbildung 1).

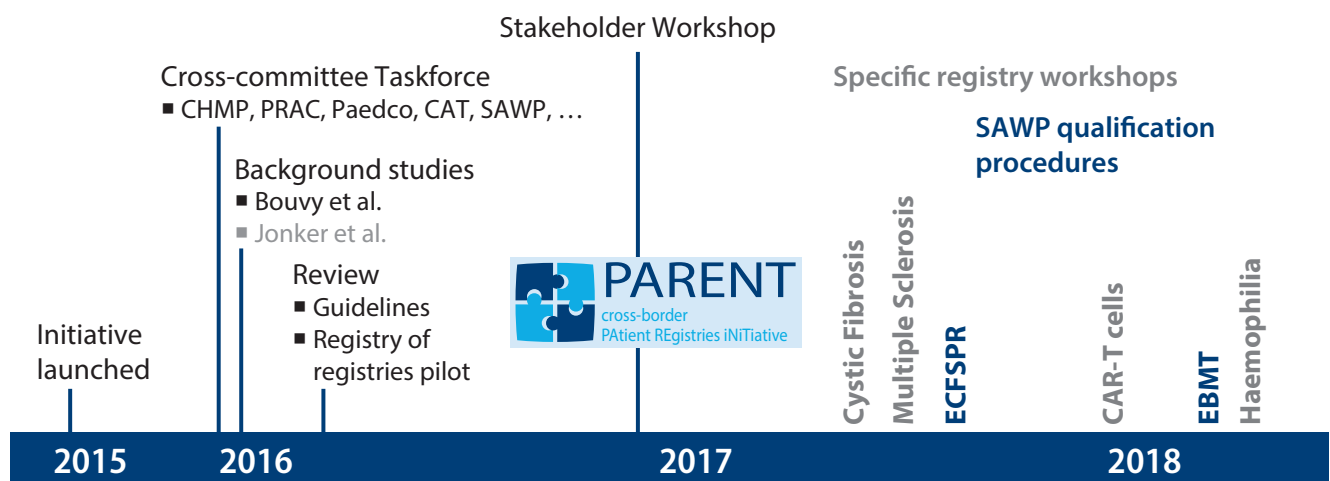
Darüber hinaus diente die oben hervorgehobene Arbeit – Veröffentlichungen von Jonker et al.^{1,2} and Bouvy et al.³ – als Ausgangspunkt für die Erfahrung von Zulassungsbehörden mit Registern. In der Folge – und dies ist der eigentliche Kernbereich – besteht die Aufgabe der Arbeitsgruppe darin, Interaktionen zwischen der Industrie, Registerinhabern und Zulassungsbehörden über die Krankheitsbereiche zu erleichtern, in denen sich viele neue Produkte in der Entwicklungsphase befinden, und bei denen man davon ausgeht, dass reale Gesundheitsdaten benötigt werden, um bestehende Unsicherheiten zum Zeitpunkt der Zulassung zu klären.

Es wurden sodann mehrere Workshops mit einer Viel-



Prof. Dr. Peter Mol ist leitender Sachverständiger der niederländischen Arzneimittelzulassungsbehörde (MEB) und stellvertretender Vorsitzender der Scientific Advice Working Party (SAWP) bei der EMA. Er ist Vorsitzender der Cross-Committee Task force on Registries der EMA. Zudem ist er Professor am Medizinischen Zentrum der Universität Groningen. Sein besonderes Forschungsinteresse gilt der Regulierungswissenschaft.

Wichtige Arbeitsschritte der Patient Registries Initiative (Parent) seit 2015



Quelle: <https://eunetha.eu/parent>

Abbildung 1: Nach dem Start der Initiative wurden bestehende europäische Register sowie Registerleitlinien ermittelt. Bis Ende 2019 haben fünf Workshops im Rahmen der PARENT-Initiative zu verschiedenen Krankheitsbildern stattgefunden.

zahl von Akteuren organisiert, so zu den Themen zystische Fibrose, Multiple Sklerose, CAR-T-Zellen, Hämophilie und zuletzt Krebstherapien auf der Basis der genetischen und molekularen Tumoreigenschaften (November 2019). Diese Workshops haben ein standardisiertes Format mit einer Einleitung, Erläuterung der regulatorischen Anforderungen, (a) Präsentation(en) der wichtigsten verfügbaren Register und Break-Out Sessions zu drei Hauptthemen, d.h. Kerndatenelemente, Datenqualität und Data Governance.

Die Veröffentlichung „Patient Registries: An Underused Resource for Medicines Evaluation“ (Patientenregister: Eine bei der Beurteilung von Arzneimitteln nicht ausreichend genutzte Ressource) von McGettigan et al. bietet einen guten Überblick über die ersten vier Workshops.⁴ Sie enthält praktische Vorschläge zur stärkeren Nutzung von Patientenregistern bei regulatorischen Beurteilungen.

Die Initiative unterstützt auch Mitarbeiter bei Zulassungsbehörden in den Fällen, in denen Probleme mit Registern oder registerbasierten Studien bei laufenden Verfahren maßgeblich für den Entscheidungsprozess sind. Zwei wichtige Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Qualifizierung von zwei Registern – ECFSPR (Patientenregister der Europäischen Cystischen Fibrose Gesellschaft) und EBMT (Europäische Organisation für Blut- und Knochenmarktransplantation), um definierte regulatorische Fragen besser klären zu können. Detaillierte Berichte und der regulatorische „Nutzungskontext“ für diese Register können auf der Homepage der EMA unter <https://www.ema.europa.eu/en> abgerufen werden.

Das Qualifizierungsverfahren für neuartige Methoden – wie das Verfahren zur Qualifizierung der Register genannt wird – ist ein freiwilliger regulatorischer Weg, bei dem eine

neue Technologie, wie z. B. patientenbezogene Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO), Biomarker und Register für eine bestimmte Verwendung anerkannt werden können. Bei diesen Verfahren finden ein intensiver Austausch der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice Working Party, SAWP) mit der Zulassungsbehörde und eine öffentliche Konsultation statt.

Anschließend wird die qualifizierte Technologie, die nicht an ein spezielles Produkt gebunden ist, auf der Homepage der EMA unter <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/qualification-novel-methodologies-medicine-development> veröffentlicht. Man sollte sich jedoch darüber im Klaren sein, dass selbst bei einer solchen Qualifizierung eines Registers bei einer registerbasierten Studie die spezielle regulatorische Fragestellung dafür ausschlaggebend ist, welche Datenelemente benötigt und welche Qualitätssicherung erforderlich ist. Die Forschungsfrage bestimmt das Studiendesign und geht der Datenauswahl voran. In einem Studienprotokoll sollte der Analyseplan definiert werden, und es empfiehlt sich, im Rahmen von wissenschaftlichen Konsultationen ein Protokoll zu planen und sich auf ein endgültiges Protokoll zu einigen.

Feltelius et al. schlussfolgerten in ihrer Erhebung über Register für die Qualität schwedischer Gesundheitsversorgung ebenfalls, dass eine enge Zusammenarbeit zwischen Registerinhabern und Zulassungsbehörden positive Auswirkungen auf den regulatorischen Nutzen hat, da dadurch eine höhere Qualität und Verwendbarkeit der Registerdaten gewährleistet wird.⁵

Zusammenfassend bieten Daten aus der klinischen Praxis – einschließlich Registerdaten – die Möglichkeit, bei der Zulassung noch offene regulatorische Fragen zu klären. Krankheitsregister werden grundsätzlich Produktregistern vorgezogen, aber es ist entscheidend, dass Design, Daten-

quelle und -analyse für den jeweiligen Zweck geeignet sind und mit der Zulassungsbehörde abgestimmt wurden. Einzelfalldiskussionen werden als Orientierungshilfe bei registerbasierten Studien benötigt, die offene Fragen klären. Ob reale Gesundheitsdaten akzeptiert werden, ergibt sich aus der jeweiligen Zielsetzung. Für Studien und Datenquellen, die zentral für die Entscheidungsfindung sind und nicht nur eine unterstützende Rolle dabei spielen, gelten höhere Standards.

Literatur

¹ Jonker CJ, van den Berg HM, Kwa MSG, Hoes AW, Mol PGM. „Registries supporting new drug applications.“ (Register zur Unterstützung bei Zulassungsanträgen für neue Arzneimittel). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Oct 6. doi: 10.1002/pds.4332

² Jonker CJ, Kwa MSG, van den Berg HM, Hoes AW, Mol PGM. „Drug Registries and Approval of Drugs: Promises, Placebo, or a Real Success?“ (Arzneimittelregister und Arzneimittelzulassung: Versprechen, Placebo oder ein echter Erfolg?). *Clin Ther.* 2018 May;40(5):768-773. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.005. Epub 2018 Apr 27.

³ Bouvy JC, Blake K, Slattery J, De Bruin ML, Arlett P, Kurz X. „Registries in European post-marketing surveillance: a retrospective analysis of centrally approved products 2005-2013.“ (Register in der Anwendungsbeobachtung: Retrospektive Analyse der im Zeitraum von 2005-2013 zentral zugelassenen Produkte). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Dec;26(12):1442-1450. doi: 10.1002/pds.4196.

⁴ McGettigan P, Alonso Olmo C, Plueschke K, Castillon M, Noguera Zondag D, Bahri P, Kurz X, Mol PGM. „Patient Registries: An Underused Resource for Medicines Evaluation: Operational proposals for increasing the use of patient registries in regulatory assessments.“ (Patientenregister: Eine bei der Beurteilung von Arzneimitteln nicht ausreichend genutzte Ressource: Praktische Vorschläge zur stärkeren Nutzung von Patientenregistern bei regulatorischen Beurteilungen). *Drug Saf.* 2019 Nov;42(11):1343-1351. doi: 10.1007/s40264-019-00848-9.

⁵ Feltelius N, Gedeberg R, Holm L, Zethelius B. „Utility of registries for post-marketing evaluation of medicines. A survey of Swedish health care quality registries from a regulatory perspective.“ (Nutzen von Registern in der Anwendungsbeobachtung von Arzneimitteln. Ein Überblick über Register für die Qualität schwedischer Gesundheitsversorgung aus regulatorischer Perspektive). *Uppsala Journal of Medical Sciences.* 2017 Heft 122; 2, 136-147.

Haftungsausschluss: Die Inhalte dieses Artikels entsprechen der persönlichen Meinung des Autors und liegen ausschließlich in seiner Verantwortung. Mit diesem Artikel soll nicht der Anschein erweckt werden, als würde er die Ansichten der Niederländischen Arzneimittelzulassungsbehörde, Europäischen Arzneimittelagentur oder einer deren Ausschüsse oder Arbeitsgruppen wiedergeben.

Stand der Register in Deutschland im Überblick

Prof. Dr. Jürgen Stausberg | Arzt für Medizinische Informatik und Ärztliches Qualitätsmanagement, Mitglied des Sprecherteams der Arbeitsgruppe Register des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung

Register sind eine bewährte und gut definierte Methode der Versorgungsforschung. Sie leisten ebenso Beiträge zur klinischen und bevölkerungsbezogenen Forschung. Grundlage zum Betrieb eines Registers ist ein strukturiertes Protokoll, welches den Lebenszyklus eines Registers von den ersten Überlegungen bis zum Betrieb begleitet. Auch die für Register typischen Veränderungen von Aufgaben und Fragestellungen über die Zeit werden im Registerprotokoll nachgehalten. Register schaffen aus Daten der Versorgung Erkenntnisse über die Versorgung. Hierzu nutzen Register bereits vorliegende Informationen, die durch zusätzliche Erhebungen ergänzt werden, zum Beispiel zu patientenberichteten Endpunkten. Das Fehlen einer nationalen Infrastruktur für Register schafft eine unzureichende Informationslage über laufende Vorhaben und behindert die Umsetzung neuer Projekte.

1

Was ist ein Register?

Register beantworten patientenübergreifende Fragestellungen im Gesundheitswesen auf Grundlage einer geplanten, systematischen und sorgfältig kontrollierten Datenerfassung.

Im Regelfall erfolgt im Register keine Intervention, weder präventiv, noch diagnostisch, therapeutisch oder palliativ. Register beobachten hingegen den Alltag der Gesundheitsversorgung. Häufig liegen die für das Register zu erfassenden Daten bereits bei den Studienzentren vor; zum Teil werden Daten neu für ein Register erhoben, z. B. zur Lebensqualität oder zu anderen patientenberichteten Endpunkten (PROMS, Patient Reported Outcome Measures).

Meistens verfolgen Register die betrachteten Beobachtungseinheiten über einen längeren Zeitraum in Bezug auf Versorgungsstrukturen und Versorgungsprozesse. Für die Versorgungsforschung sind Register eine zentrale Methode.¹ Unter den verschiedenen Säulen der gesundheitsbezogenen Forschung^{2,3,4} leisten Register allerdings auch Beiträge zur klinischen Forschung und zur bevölkerungsbezogenen Forschung (siehe Abbildung 1). Im Bereich der klinischen Forschung können Register z. B. zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln oder zur Durchführung von Register-basierten randomisierten kontrollierten Studien (RRCT) herangezogen werden. In der bevölkerungsbezogenen Forschung werden epidemiologische Register wie die Krebsregister seit langem genutzt.

Noch 2009 blieben Versorgungsforschung und Register in einer Übersicht zu Studientypen in der medizinischen Forschung ungenannt.⁴ Dies mag dem Umstand zuzuschreiben sein, dass sich beim Thema Register verschiedene Methodenlehren reiben und ein Wettbewerb um Aufmerksamkeit und Förderprioritäten widerspiegelt. Umso wichtiger ist es, den Begriff des Registers mit einer klaren Definition zu versehen, ohne damit die Bedeutung anderer

Einsatz von Registern in den verschiedenen Säulen der gesundheitsbezogenen Forschung



Quelle: Prof. Dr. Jürgen Stausberg

Abbildung 1: Register sind eine zentrale Methode für die Versorgungsforschung. In der gesundheitsbezogenen Forschung leisten Register auch Beiträge zur klinischen und zur bevölkerungsbezogenen Forschung.



Prof. Dr. Jürgen Stausberg, *Medizinstudium in Düsseldorf. Weiterbildung in Medizinischer Informatik am Städtischen Krankenhaus Solingen und GSF-Forschungszentrum in Neuherberg. 1994 bis 2007 Leiter der Arbeitsgruppe Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Essen. Habilitation für Medizinische Informatik 2001. 2008 bis 2014 Professur für Medizinische Informatik, Ludwig-Maximilians-Universität München. 2015 bis 2019 Leiter des Fachbereichs Dokumentation und Kodierqualität am Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung.*

Ansätze der beobachtenden quantitativen Forschung zu schmälern. Schon in der ersten Auflage ihres Handbuchs zu Registern⁵ hatte die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Register als ein „System“ definiert und von den Daten eines Registers unterschieden. Synonym zu „System“ kann bei Registern auch von Projekt, Methode oder Studientyp gesprochen werden.

Im Unterschied zu einem RCT mag die Variabilität und Flexibilität von Registern dieser Wahrnehmung hinderlich sein. Allerdings kann nur bei einem Verständnis von Registern als Studientyp ein Erkenntniswert erwartet werden, der sich durch die verwendete Methodik von wenig kontrollierten Anwendungsbeobachtungen oder von einer sekundären Nutzung von vorhandenen – hinsichtlich der Nutzung also zufällig entstandenen – Daten unterscheidet. Damit hat sich das Verständnis von Registern seit einer Standortbestimmung der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) von 1974 geschärft.⁶ Wenn Register als Studientyp verstanden werden, ist der

Begriff der Registerstudie entbehrlich und irreführend. Auf die Verwendung des Begriffes „Registerstudie“ sollte daher verzichtet werden.

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) fokussiert in seiner Definition von 2010 auf den Aspekt der Dokumentation, indem Register als „möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist“ definiert werden.¹

Abbildung 2 zeigt typische Veränderungen im Zeitverlauf eines Registers. Am Anfang steht das Registerprotokoll, welches Planung und Entwurf des Registers ausgehend von dessen Zielen und Aufgaben über Fragestellungen und vorgesehene Auswertungen beschreibt. So war im Förderprogramm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zum Aufbau modellhafter Register für die Versorgungsforschung die Erstellung eines Registerprotokolls Gegenstand einer ersten Förderperiode zur Konzeptentwicklung.⁷ Zum Start des Registers mit Einschluss erster Probanden liegt damit ein über Fragestellungen und Analyseplan abgeleiteter Merkmalsumfang vor (Metadaten zu t0). Im weiteren Verlauf können sich zusätzliche Auswertungen auf den bestehenden Daten wie auch neue Fragestellungen im Rahmen der definierten Aufgabenstellungen mit nachfolgender Veränderung des Merkmalsumfangs für die zukünftige Datenerfassung ergeben (Metadaten zu t1). Datenschutzrechtlich sollte dies noch auf Grundlage der mit Bezug zu Zielen und Aufgaben definierten Einwilligung möglich sein.

Vermutlich wird sich dies bei der Festlegung weiterer Aufgaben oder Zielsetzungen, z.B. der Ergänzung eines Qualitätsregisters mit Aufgaben der Pharmakovigilanz, anders darstellen. Entsprechende Erweiterungen eines Registers können auch Ein- und Ausschlusskriterien beeinflus-

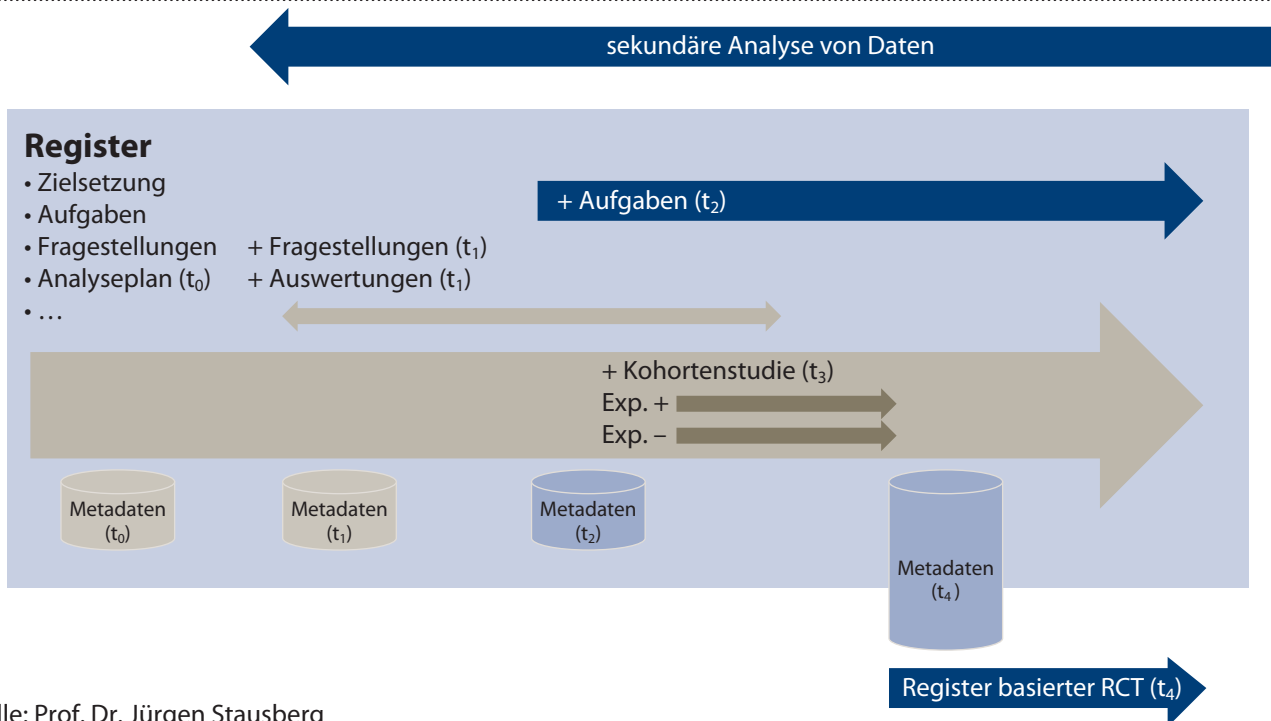
sen, so dass nicht nur der Merkmalsumfang sondern auch das Kollektiv des Registers einen Wandel erfährt (Metadaten zu t2). Diese Änderungen des Registers sind im Registerprotokoll so nachzupflegen, dass dort zu jedem Zeitpunkt der gültige Stand nachvollzogen werden kann. Studien können komplett in das Register eingebettet werden, z.B. eine Kohortenstudie auf Grundlage des bestehenden Merkmalsumfangs und des vorliegenden Kollektivs (t3). Register-basierte RCT führen hingegen zu einem gemeinsamen Datenbestand von Register und RCT für die im RRCT eingeschlossenen Probanden (Metadaten zu t4).

Sekundäre Analysen von Daten sind jederzeit auf dem bestehenden Datenbestand möglich, so wie auch sekundäre Analysen aus RCT oder auch aus Abrechnungsverfahren. Bei dieser Nutzung kann allerdings der zugrundeliegende Studienansatz (RCT, Register, Abrechnungsdokumentation) nur mittelbar für die neue Auswertung in Anspruch genommen werden. Population, Endpunkte, Confounder, Kontrolle von Erhebung und Erfassung, Monitoring u. a. sind nicht auf die neue Verwendung der Daten zugeschnitten. Hierbei sind selbstverständlich wie bei allen anderen Nutzungen eines Registers außerhalb des initialen Registerprotokolls datenschutzrechtliche und ethische Belange zu prüfen. Um die aus Effizienzgründen wünschenswerte sekundäre Nutzung von Daten zu fördern, sollten Register die FAIR-Prinzipien verfolgen: Daten sollten Findable, Accessible, Interoperable, und Reusable sein.⁸

2. „Real World Data“ in Registern

Für Register werden Daten aus dem Versorgungsalltag erfasst, um Erkenntnisse über den Versorgungsalltag zu erlangen. Aber auch RCT werden in vorhandenen Einrichtungen des Gesundheitssystems wie Krankenhäusern und Arztpraxen durchgeführt, so dass auch RCT Daten aus der Versorgung nutzen oder zumindest Daten, die in vorhan-

Mögliche Veränderungen eines Registers über die Zeit



Quelle: Prof. Dr. Jürgen Stausberg

Abbildung 2: Zum Start eines Registers mit Einschluss erster Probanden liegt ein über Fragestellungen und Analyseplan abgeleiteter Merkmalsumfang vor. Mit neuen Fragestellungen können sich veränderte Merkmalsumfänge ergeben.

denen Einrichtungen und von Personal dieser Einrichtungen erhoben und erfasst wurden.⁹ Im Rahmen der Arzneimittelzulassung gilt dies vielfach ab den Phasen II und III. Hingegen richten die großen Kohorten in Deutschland wie die NAKO-Gesundheitsstudie eigene Zentren zur Untersuchung von Teilnehmern und zur Erhebung der benötigten Informationen ein, so dass dort kein Rückgriff auf Daten der Versorgung erforderlich ist.

Zur Abgrenzung von Registern und RCT ist der Begriff der „Real World Data“ daher untauglich. Zu unterscheiden ist hingegen zwischen der Erhebung von Informationen

durch Befragung oder Untersuchung sowie der Erfassung dieser Informationen im Rahmen einer Dokumentation. Register stützen sich weitgehend auf Daten, die für andere Zwecke bereits erhoben und in der Akte erfasst sind. Von dort können die Daten direkt in das Register übernommen oder noch einmal für das Register eingegeben werden. Die Kontrollmöglichkeiten von Registern bestehen dann in einer Spezifikation dieser ggf. zweiten Datenerfassung.

Die Erhebung von Informationen können Register kontrollieren, falls diese explizit für Zwecke des Registers erfolgt, wie z.B. die Erhebung der Lebensqualität in einer

Arztpraxis, die Nutzung von Referenzlaboratorien zur Bestimmung von Laborparametern oder die direkte Eingabe von Erfahrungen und Endpunkten durch Patienten. Die unterschiedlichen Kontrollmöglichkeiten spiegeln sich in Maßnahmen des Datenmanagements wider; ein Abgleich erfasster Daten mit Originaldaten stellt die Übereinstimmung einer Zweiterfassung mit der Ersterfassung sicher. Falls Daten unmittelbar für das Register erhoben und erfasst werden, entfällt diese Möglichkeit.

Der Begriff „Real World Data“ darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Teilnahme an einem Register oder einem RCT Einfluss auf das Verhalten der beteiligten Einrichtungen ausübt und damit die Versorgung verändert. Bei RCT ist dies offensichtlich, da selbst Vergleichsgruppen zur eigentlichen Intervention regelhaft eine sorgfältigere Versorgung erfahren, als dies ohne RCT der Fall wäre. Dies gilt aber auch für Register in dem Maße, in dem die Verfahren der Erfassung, Auswertung und Berichterstattung an die Versorgungsprozesse der teilnehmenden Studienzentren gebunden werden. Offensichtlich ist dies bei Qualitätsregistern, die ausdrücklich und ggf. mit dem Ziel der Durchführung qualitätssichernder Maßnahmen Vergleiche von Studienzentren durchführen. So können dann Aussagen aus Qualitätsregistern, z.B. zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, nicht unmittelbar auf die Grundgesamtheit übertragen werden.

Bei der Nutzung von Daten aus der Versorgung können Vor- und Nachteile diskutiert werden. Der Verzicht auf eine erneute Erhebung und Erfassung ist kosten- und zeitsparend. Der Alltag der Versorgung ist abgebildet. Als nachteilig könnte hingegen eine mindere Qualität von Daten aus Krankenhäusern oder Arztpraxen vermutet werden, bei denen die Erhebung gar nicht und die Erfassung nur teilweise kontrolliert werden kann. Dem steht allerdings die weit höhere Bedeutung der Daten für die individuelle Versor-

gung eines Patienten im Vergleich zu ihrer Verwendung in empirischen Studien gegenüber. Während fehlerhafte Informationen in der Versorgung unmittelbar zu einem Schaden bei einem Patienten führen können, lassen sich diese in statistischen Auswertungen über die Fallzahl ausgleichen. Es ist daher fragwürdig, eine Übernahme von Daten aus der Versorgung wegen vermeintlicher Qualitätsmängel abzulehnen.

Um dem möglichen Nachteil entgegenzuwirken, könnte eine enge Anbindung der Register an die elektronische Akte der Studienzentren angestrebt werden (siehe Abbildung 3 mit dem Beispiel der Tumordokumentation). Daten würden nur einmalig in der Akte des Patienten erfasst und dort für alle nachgelagerten Anwendungszwecke zur Verfügung gestellt. Jede weitere Nutzung der einmalig erfassten Daten stellt eine qualitätssichernde Maßnahme dar, da Probleme in der Datenqualität unter verschiedenen Perspektiven abgeprüft werden und Korrekturschleifen entstehen. Notwendig ist dabei allerdings, die Daten aus der Akte über eine systematische und strukturierte Basis- ggf. auch Spezialdokumentation für nachgelagerte Forschungszwecke ausreichend präzise zu spezifizieren.

Voraussetzung für eine entsprechende Durchlässigkeit ist eine anwendungsübergreifende Abstimmung der Metadaten, d. h. der Merkmale und Wertebereiche der entsprechenden Datenbestände. Dass dies nicht selbstverständlich angenommen werden kann, zeigen die Abweichungen bei Basismerkmalen wie dem Geschlecht zwischen den Vorgaben für klinische Krebsregister und den in der Krankenversorgung geltenden Regelungen.¹⁰ Für diese Abstimmung ist der Aufbau nationaler Dienste wie einem Metadata Repository erforderlich.¹¹

3. Datenqualität und das Efficacy-Effectiveness-Gap

Die Lücke zwischen Erkenntnissen zur Wirkung von Interventionen in quasi-experimentellen Studien wie den RCT und Erkenntnissen zu ihrer Wirksamkeit im Alltag, dem Efficacy-Effectiveness-Gap, mag kleiner sein, als angenommen. Zumindest zeigen Vergleiche für viele Fragestellungen eine gute Übereinstimmung hinsichtlich Richtung und Ausmaß des Effekts.¹² Daraus ließen sich für Register zwei Schlussfolgerungen ziehen. Zum einen ist bei robuster Erkenntnislage aus RCT im Allgemeinen kein zusätzlicher Beleg der Wirksamkeit im Alltag über Register erforderlich. Zum anderen können Register auch für Fragestellungen

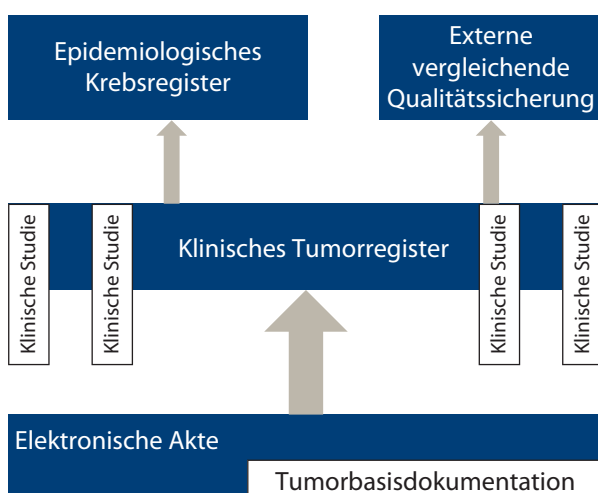
der Nutzenbewertung von Interventionen herangezogen werden, wenn sie die für entsprechende Aussagen erforderlichen Anforderungen erfüllen.

Zu klären wäre noch, welche Kriterien die Auswahl zwischen einem RCT und einem Register leiten. Damit steht auch die Evidenzhierarchie zur Diskussion. Bislang wurde angenommen, dass der Studientyp als Strukturmerkmal die Wertigkeit von Erkenntnissen bestimmt. Traditionell wurden damit Erkenntnisse aus RCT gegenüber Erkenntnissen aus Registern höher gewichtet. Diese Festlegung lässt sich zukünftig nicht mehr halten. Das Strukturmerkmal des Studientyps sollte vielmehr ergänzt werden durch eine Betrachtung der Qualität der Daten, die als formales Ergebnis einer Studie eingeordnet werden kann.

Für die Versorgungsforschung wurde eine entsprechende Hierarchie bereits vorgeschlagen;¹³ mit steigender Qualität der Daten in Studien entwickeln sich deren möglichen Beiträge von einer Hypothesengenerierung, über Vergleiche von Versorgungsprogrammen und Versorgungsqualität bis hin zu einer Nutzenbewertung. Veröffentlichungen von Studienergebnissen sollten dann in einem ersten Schritt nicht mehr nur mit Informationen zum Studiendesign, sondern auch mit Angaben zu Indikatoren der Datenqualität versehen werden. In einem zweiten Schritt könnten Composite Measures zur Datenqualität gebildet werden, die eine quantitative Einschätzung der Tauglichkeit einer Studie für bestimmte Fragestellungen zulassen.

Als Grundlage steht für die vernetzte medizinische Forschung bereits eine Zusammenstellung von 51 Indikatoren zur Verfügung, für die eine Aggregation auf einen Score beschrieben ist.¹⁴ Ein Vorschlag für ein Kernset von Indikatoren für Register wurde publiziert.¹⁵ Diese Ansätze sind nun auch im Lichte der neuen Gesetzgebung zur Nutzenbewertung weiter auszuarbeiten, um die Evidenzhierarchie durch eine Evidenz- und Qualitätshierarchie abzulösen.

Nutzung von Daten aus der Versorgung für nachgelagerte Verwendungszwecke am Beispiel der Tumordokumentation



Quelle: Prof. Dr. Jürgen Stausberg

Abbildung 3: Daten werden nur einmalig in der Akte des Patienten erfasst und für alle nachgelagerten Anwendungszwecke zur Verfügung gestellt.

Vorteile von RCT wie Randomisierung und Verblindung und Vorteile von Registern wie der Bezug zur Praxis bleiben selbstverständlich relevant, da diese nur eingeschränkt über Eigenschaften der Qualität von Daten abzubilden sind.

4. Register in Deutschland

Derzeit existiert in und für Deutschland keine Stelle, an die Register gemeldet und über die Informationen zu Registern abgefragt werden können. Das DNVF hatte mit breiter Zustimmung der Mitgliedsgesellschaften bereits 2014 einen Vorschlag für die Inhalte eines Registers zu Registern vorgelegt.¹⁶ Trotz vielfältiger Initiativen von BMBF und Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zu Registern konnte jedoch keine Etablierung einer solchen Stelle erreicht werden. Auch international sind die Initiativen für ein Register zu Registern wenig erfolgreich:

- In der Cross-border Patient Registries Initiative PARENT - Patient Registries of Europe¹⁷ wurde eine Zusammenstellung von Registern aufgebaut (<http://parent-ror.eu/>). Von 214 Einträgen sind 10 Einträge Deutschland zugeordnet (Zeitpunkt aller Abfragen: 16.10.2019). Derzeit ist von einem Stillstand dieser Initiative auszugehen.
- Der European Medicines Agency (EMA) ist eine sogenannte „Resources Database“ zugeordnet (siehe: <http://www.encepp.eu/encepp/resourcesDatabase.jsp>). Unklar ist, inwieweit Ressourcen jenseits der Arzneimittelzulassung dort aufgenommen werden. Mit deutscher Beteiligung sind 40 der 140 Datenbestände aufgeführt.
- Die Registry of Patient Registries der AHRQ wurde auf Grund fehlender Ressourcen gestoppt (siehe: <https://www.ahrq.gov/ropr/>).

Die Aufnahme von Registern in Zusammenstellungen klinischer Studien ist nicht sinnvoll. Dort kann nicht von einer adäquaten Beschreibung von Registern ausgegangen wer-

den, wie sie vom DNVF gefordert wurde. Auch unterliegt die Registrierung von Registern in diesen Zusammenstellungen keinen formalen Vorgaben und ist damit dem Zufall überlassen. Dennoch finden sich auch in Registern klinischer Studien entsprechende Einträge:

- Das Deutsche Register Klinischer Studien (siehe: <https://www.drks.de>) lässt zwar eine Registrierung von Registern zu, jedoch ist eine Recherche nach diesem Studientyp nicht möglich. Die Freitextsuche mit dem Wort „Register“ führt daher auch zu einem nicht verwertbaren Ergebnis.
- Das US-amerikanische ClinicalTrials.gov erlaubt hingegen die Charakterisierung eines Eintrages als „Observational, Patient Registry Study“. Immerhin 400 von 5.344 entsprechenden Einträgen sind Deutschland zugeordnet, von diesen werden 249 als „aktiv“ geführt.

Systematische Informationen zu Registern liegen daher nur ausschnittsweise vor, z.B. zu Registern der vernetzten medizinischen Forschung¹⁸, zu Registern von Fachgesellschaften oder einzelnen Fachgebieten^{19,20} oder zu bestimmten Beobachtungseinheiten.^{21,22} Danach stellt die informierte Einwilligung die häufigste rechtliche Grundlage für den Betrieb eines Registers dar. Angesichts des variablen Verlaufes eines Registers mit häufig langfristiger Beobachtung von Probanden ist die Ausgestaltung der Einwilligungserklärung von herausragender Bedeutung.

Hierbei sollten im Rahmen von Zielsetzung und Aufgabenstellungen des Registers alle Möglichkeiten zur Erweiterung von Datenerhebung und Auswertungen bedacht und benannt werden. Damit im Verlauf eines Registers die Zustimmung zu weitergehenden Änderungen eingeholt werden kann, ist eine Kontaktierung von Probanden in der initialen Einwilligungserklärung vorzusehen. Gleiches gilt für einen Abgleich der erfassten Daten mit Originaldaten. Datenschutzrechtliche Empfehlungen mit Bezug zu Regis-

tern gehen leider noch auf den Zeitraum vor der EU-Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) zurück.²³ Wenige Register verfügen über eine eigene gesetzliche Grundlage. Diese wurde für die epidemiologischen Krebsregister mit der Forderung nach landesgesetzlichen Regelungen durch das von 1995 bis 1999 gültige Krebsregistergesetz (KRG) geschaffen. Die Einrichtung klinischer Krebsregister ist bundesweit in Paragraph 65c Sozialgesetzbuch V (SGB V) festgeschrieben. Die Umsetzung erfolgt landesspezifisch in entsprechenden Gesetzen. Transplantationsregister und Implantateregister werden hingegen bundesweit umgesetzt.

Das nach dem Transplantationsgesetz einzurichtende Transplantationsregister basiert weitestgehend auf einer informierten Einwilligung. Vertrauensstelle (<https://www.tx-vst.de/>) und Registerstelle (<https://transplantations-register.de/>) werden privatwirtschaftlich betrieben. Die Meldung zum Implantateregister ist demgegenüber verpflichtend, wenn auch verbunden mit einer Information an die betroffenen Patienten. Die Umsetzung des Implantateregisters erfolgt durch Bundeseinrichtungen im Geschäftsbereich des BMG. Die Registerstelle wird beim Deutschen Institut für Medizinische Information und Dokumentation (DIMDI) eingerichtet, die Vertrauensstelle beim Robert-Koch-Institut.

Neben den Möglichkeiten einer eigenständigen rechtlichen Grundlage und der informierten Einwilligung greifen wenige Register auf die Öffnungsklausel in Paragraph 27 des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) zur Verarbeitung gesundheitsbezogener Daten für wissenschaftliche Zwecke ohne Einwilligung der Betroffenen zurück. Ebenso werden hier die in der DSGVO formulierten Rechte der Betroffenen auf Auskunft, Berichtigung und Löschung eingeschränkt. Es bleibt abzuwarten, inwieweit Register die im BDSG genannten Voraussetzungen zur Nutzung der Öffnungsklausel für sich in Anspruch nehmen können.

5. Beobachtungseinheiten eines Registers

Es mag selbstverständlich erscheinen, dass die hier diskutierten Register Menschen und nicht Tiere oder andere Objekte als Probanden betrachten. Dies gilt jedoch schon nicht mehr für die Annahme, dass es sich um Patienten handelt, also erkrankte Personen mit Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitswesens. Vielmehr werden aktuell auch gesunde Personen rekrutiert, z. B. als Lebendspender für Transplantate, als Empfänger einer präventiven Leistung wie einer Impfung, oder als Angehöriger mit und ohne Risiko für das Auftreten einer genetisch bedingten Erkrankung. Es bietet sich daher an, bei der Differenzierung von Registern nach Beobachtungseinheiten von dem Menschen als Objekt zu abstrahieren.

- Häufig sind es Krankheiten, über die Register und der Einschluss von Personen definiert wird.²⁴ Hierbei kann es sich um häufige Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Demenz aber auch um seltene Erkrankungen wie Mukoviszidose handeln. Den Krankheitsregistern sind auch Symptom- oder Schadensbezogene Register zuzuordnen, z. B. Register zu Fieber oder zur Querschnittslähmung. Bei chronischen Erkrankungen werden Personen einmal eingeschlossen und dann ggf. lebenslang im Verlauf ihrer Erkrankung nachverfolgt. Bei akuten und rezidivierenden Erkrankungen ist zu entscheiden, ob jedes Auftreten als unabhängig betrachtet wird und dann ein mehrfacher Einschluss der erkrankten Person stattfindet oder ob mehrfache Ereignisse im Zeitverlauf einer einmalig eingeschlossenen Person zugeordnet werden.
- Bei chirurgischen oder interventionellen Versorgungssituationen steht häufig die Maßnahme im Vordergrund.²⁵ Erfolgt die Maßnahme wie im Falle minimal-invasiver Operationsverfahren bei unterschiedlichen Indikationen, umfasst das Register heterogene Erkrankun-

gen. Dies kann die Notwendigkeit bedingen, spezifische Module mit unterschiedlichen Metadaten für verschiedene Indikationen einer Maßnahme zu definieren. Auch hier besteht die Möglichkeit der mehrfachen Rekrutierung einer Person, falls die zum Einschluss führende Maßnahme mehrfach bei dieser Person durchgeführt werden kann, ggf. auch mit unterschiedlichen Indikationen.

- Bei Registern zu Medizinprodukten steht nicht das Verfahren zur Anwendung des Produktes im Vordergrund, z. B. die Implantation einer Hüftendoprothese, sondern das Produkt selbst.²⁶ Auch wenn momentan mit einer Anwendung eines Medizinprodukts immer eine Maßnahme in einer Einrichtung des Gesundheitswesens verbunden zu sein scheint, ist dies bei der Betrachtung von Apps schon nicht mehr der Fall. Es gibt daher eine Überlappung zwischen Registern zu Maßnahmen und zu Medizinprodukten. Beide Perspektiven behalten jedoch ihre eigene Bedeutung. Auch bei Registern zu Medizinprodukten ist ein Mehrfacheinschluss einer Person möglich, sowohl bezogen auf denselben Typ des Produktes als auch Typ-übergreifend. Häufig dienen diese Register der Qualitätssicherung.
- Arzneimittel stellen einen weiteren Typ von Beobachtungseinheit dar. Vielfach sind Arzneimittelregister mit einer spezifischen Indikation verbunden, wie z. B. in der Rheumatologie.²⁰ Damit vereinen Arzneimittelregister Aspekte aller drei vorgenannten Typen. Eine Besonderheit stellen Register zur Überwachung der Sicherheit eines Arzneimittels nach Zulassung dar. Fehlt eine über Indikation oder Anwendungsbeschränkung bedingt Konzentration auf wenige Einrichtungen, ist die Umsetzung problematisch. Die Identifikation seltener unerwünschter Ereignisse erfordert den nahezu vollzähligen Einschluss aller Verordnungen des Arzneimittels. Das

bedingt eine breite Streuung des Registers über viele Einrichtungen, die jedoch selbst kaum von Ereignissen betroffen sein werden. In dieser Situation bietet es sich an, alternativ Routinedaten der Einrichtungen als Grundlage der Surveillance zu verwenden.

6. Zielsetzungen von Registern

Register betrachten den Alltag der Gesundheitsversorgung. Sie sind daher in der Lage, Versorgungsstrukturen und Versorgungsprozesse zu untersuchen. Dies gilt insbesondere für Krankheitsregister (s.o.) mit ereignisbezogener Erfassung von interessierenden Merkmalen wie Interventionen oder Komplikationen. Die ereignisbezogene Erfassung erfordert eine verlaufs begleitende Dokumentation, die nicht an definierte Follow-up-Zeitpunkte gebunden ist, sondern jedes einzelne Auftreten registriert. Vielfach werden daher definierte Follow-up z. B. zur Lebensqualität oder zur Nachsorge mit einer ereignisbezogenen Erfassung kombiniert. Für im Krankheitsverlauf auftretende Ereignisse und Endpunkte sind Register dann eine gut geeignete Methode zur Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz.

Die Häufigkeit von Erkrankungen selbst ist bei Krankheitsregistern nur unter besonderen Voraussetzungen abzuschätzen. Dies ist idealerweise eine Vollzähligkeit der Registrierung betroffener Personen wie bei epidemiologischen Krebsregistern oder zumindest eine eindeutige Beziehung zwischen dem Auswertungskollektiv und der Zielpopulation. Zudem müssen Referenzangaben vorliegen, die einen Bezug zur Allgemeinbevölkerung ermöglichen. Über Angaben zu Häufigkeiten von Krankheiten, zur Verteilung von Krankheitsstadien sowie zur Indikationsstellung und zur Häufigkeit von Maßnahmen können Register Versorgungsbedarfe ermitteln und die Versorgungsplanung unterstützen.

Qualitätsregister betrachten Zusammenhänge von

Strukturen und Prozessen der Versorgung mit den Ergebnissen beim Patienten. Sie stellen dazu Vergleiche zwischen Einrichtungen, Sektoren oder alternativen Behandlungsstrategien an. Bei den Ergebnissen kann es sich mit unerwünschten Ereignissen um Aspekte der Patientensicherheit, um PROMs oder um medizinisch relevante Endpunkte handeln. Dem Schluss des Efficacy-Effectiveness-Gap dient die Evaluation der Wirksamkeit von Maßnahmen in der Versorgungsroutine. Im Rahmen gesundheitsökonomischer Zielsetzungen lässt sich über Register ebenso das Inanspruchnahmeverhalten von Versicherten und Patienten ermitteln wie auch die Leistungsgestaltung der Einrichtungen. Besonders für diese Anwendungszwecke ist eine repräsentative Auswahl der Studienzentren für den betrachteten Ausschnitt der Gesundheitsversorgung wichtig.

Die Unterstützung der klinischen Forschung durch Register hat eine lange Tradition. Aus den Erkenntnissen von Registern werden neue Hypothesen abgeleitet, deren Untersuchung durch eine klinische Studie erfolgt. Register können zur Fallzahlabeschätzung wie auch unmittelbar zur Rekrutierung möglicher Teilnehmer von klinischen Studien eingesetzt werden. In RRCT werden Register und RCT im Datenbestand und bei den Probanden miteinander verzahnt. Entsprechende Probanden unterliegen dann jedoch der quasi-experimentellen Situation des RTC und sind damit nicht mehr uneingeschränkt mit dem übrigen Kollektiv des Registers gleichzusetzen. Bei geeigneter Kombination eines RRCT mit einem Register können Wirkung und Wirksamkeit parallel untersucht werden. Bei Aussagen zur Nutzenbewertung ist ein bestmöglicher statistischer Ansatz zur Kompensation der fehlenden Randomisierung erforderlich, wie es z.B. durch den Einsatz von Propensity-Scores angestrebt wird. Nachteile von Registern in Bezug auf ihre interne Validität sind gegen ihre Vorteile in Bezug auf die externe Validität abzuwägen.

7. Ausblick und zukünftige Anforderungen

Aktuell ist eine große Euphorie in Bezug auf den Nutzen von Registern festzustellen. Neue Register werden auf gesetzlicher Grundlage bundesweit eingeführt, Förderprogramme für Register werden aufgelegt, Erkenntnisse aus Registern werden vom Gesetzgeber für neue Zielsetzungen wie die Nutzenbewertung akzeptiert. In dieser Euphorie darf der erreichte Stand der Methodik zu Registern nicht vernachlässigt werden. Register stellen einen systematisch geplanten und strikt kontrollierten Studientyp der gesundheitsbezogenen Forschung dar; keinesfalls sind Register auf einen Datenbestand zu reduzieren, der im Rahmen sekundärer Analysen ausgewertet wird. Die Arbeitsgruppe Register des DNVF hat daher ein Update zum Memorandum Register für die Versorgungsforschung erarbeitet, welches die Methodik von Registern klar und praxistauglich beschreibt.²⁷

In Deutschland fehlt es allerdings an einer nationalen Infrastruktur, die Forschung unter Einsatz von Registern unterstützt. An erster Stelle ist hier das Fehlen eines Registers zu Registern zu nennen. Diese Lücke führt zu redundanten Entwicklungen, da nirgendwo bekannt ist, zu welchen Themen Register in Deutschland bereits betrieben werden. Auch fehlt für Einrichtungen, Patienten und die interessierte Öffentlichkeit eine definierte Informationsquelle. Ein Metadata Repository ist ein Dienst, der die Grundlage zur Harmonisierung, Abstimmung und Standardisierung der Inhalte von gesundheitsbezogenen Datenbeständen darstellt. Mit der Zielsetzung einer einmaligen Erfassung und mehrfachen Nutzung von Daten im Sinne der Abbildung 2 würde das Metadata Repository nicht nur die Versorgungsforschung, sondern ebenso die Versorgung umfassen.

Register verknüpfen sich zunehmend untereinander und binden - neben der eigenen, aktiven Erfassung - Daten aus anderen Datenbeständen ein. Eine wesentliche Vorausset-

zung hierfür ist die eindeutige, einheitliche und lebenslange Kennzeichnung von Patienten, die auch bei pseudonymisierten Datenbeständen zum Record Linkage genutzt werden kann. Eine solche Kennzeichnung ist in einem zweiten Schritt dann auch auf Ebene einzelner Informationsobjekte sinnvoll. Zumindest für den Endpunkt des Versterbens ist ein Mortalitätsregister als zentraler Dienst sinnvoll, der Informationen zu diesem Endpunkt unabhängig von individuellen Anfragen an Einwohnermeldeämter und andere Institutionen bereitstellt.

Bei einer Zunahme der Anzahl von Registern wird sich ein Wettbewerb um Studienzentren und Probanden entwickeln, der auch IT-technisch abzufangen ist. Zusätzlich zu den versorgungsbegleitenden IT-Systemen von Krankenhäusern und Arztpraxen eingesetzte individuelle, z.B. webbasierte Erfassungsinstrumente sind spätestens dann nicht mehr zielführend. Hier bedarf es IT-Systeme vor Ort, die transparent in einer einheitlichen Oberfläche Dokumentationsanforderungen aus Registern zusammenführen, wenn nicht die erforderlichen Daten sogar bereits in der elektronischen Akte für eine Übernahme zur Verfügung stehen. Der Patient und Bürger wird in den Registern zukünftig nicht mehr nur als Beobachtungseinheit, sondern ebenso als sein eigenes Studienzentrum eine wichtige Rolle einnehmen.

Ein nachhaltiger Betrieb von Registern wird ohne definierte Finanzierungswege nicht leistbar sein. Zur Finanzierung sind Optionen über die gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen ebenso zu erwägen wie die Einbindung von Pharmaunternehmen oder Medizinproduktehersteller, z.B. über ein Poolmodell, welches die notwendige wissenschaftliche Unabhängigkeit sicherstellt.

Als Ansprechpartner für die Weiterentwicklung der Forschung mit Registern bietet sich die Arbeitsgruppe Register des DNVF an (siehe: <https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/index.php?page=ag-register>).

Literatur

¹ Müller D, Augustin M, Banik N, Baumann W, Bestehorn K, Kieschke J, Lefering R, Maier B, Mathis S, Rustenbach S, Sauerland S, Semler SC, Stausberg J, Sturm H, Unger C, Neugebauer EAM (2010): Memorandum Register für die Versorgungsforschung. *Das Gesundheitswesen* 72: 824-839.

² Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999): *Klinische Forschung: Denkschrift*. Weinheim: Wiley.

³ Pfaff H, Neugebauer AM, Glaeske G, Schrappe M, Hrsg. (2017): *Lehrbuch Versorgungsforschung. Systematik - Methodik - Anwendung*. Stuttgart: Schattauer.

⁴ Röhrig B, du Prel J-B, Wachtlin D, Blettner M (2009): Studientypen in der medizinischen Forschung. *Dtsch Arztebl Int* 106: 262-268.

⁵ Glicklich R, Dreyer N, Leavy M (2014) *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DE-ID Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

⁶ Brooke EM (1974): *The current and future use of registries in health information systems*. Geneva: World Health Organization.

⁷ Harkener S, Hagel C, Siddiqui R, Pollex-Krüger A, Semler SC, Neugebauer EAM, Stausberg J (2018): Unterstützung des Aufbaus modellhafter Patientenregister für die Versorgungsforschung durch ein Begleitprojekt - Konzeptentwicklung. 17. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). Berlin, 10.-12.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; Doc18dkvf081.

⁸ Wilkinson MD, Dumontier M, Aalbersberg IJ, Appleton G, Axton M, Baak A, Blomberg N, Boiten JW, da Silva Santos LB, Bourne PE, Bouwman J, Brookes AJ, Clark T, Crosas M, Dillo I, Dumon O, Edmunds S, Evelo CT, Finkers R, Gonzalez-Beltran A, Gray AJ, Groth P, Goble C, Grethe JS, Heringa J, Hoen PA, Hoofst R, Kuhn T, Kok R, Kok J, Lusher SJ, Martone ME, Mons A, Packer AL, Persson B, Rocca-Serra P, Roos M, van Schaik R, Sansone SA, Schultes E, Sengstag T, Slater T, Strawn G, Swertz MA, Thompson M, van der Lei J, van Mulligen E, Velterop J, Waagmeester A, Wittenburg P, Wolstencroft K, Zhao J, Mons B (2016): The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* 3: 160018.

⁹ Windeler J (2016): Real World Data - Adaptive Pathways: Wohin führt der Weg? *Z. Evid Fortbild Qual Gesundheitswesen* 112S: S1-S2.

¹⁰ Stausberg J, Harkener S (2019): Bridging documentation and metadata standards: Experiences from a funding initiative for registries. *Stud Health Technol Inform* 264: 1046-1050.

¹¹ Stausberg J, Löbe M, Verplancke P, Drepper J, Herre H, Löffler M (2009): Foundations of a metadata repository for databases of registers and trials. *Stud Health Technol Inform* 150: 409-413.

¹² Mathes T, Rombey T, Pieper D (2019): Mostly no differences were found between randomized controlled trials and nonrandomized studies performed under the usual circumstances of health care practice: a meta-epidemiological study. 18. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). Berlin, 09.-11.10.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. Doc19dkvf174.

- ¹³ Malin JL, Keating NL (2005): The cost-quality trade-off: Need for data quality standards for studies that impact clinical practice and health policy. *Journal of Clinical Oncology* 23: 4581-4584.
- ¹⁴ Nonnemacher M, Nasseh D, Stausberg J (2014): Datenqualität in der medizinischen Forschung. Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- ¹⁵ Harkener S, Stausberg J, Hagel C, Siddiqui R (2019): Towards a core set of indicators for data quality of registries. *Stud Health Technol Inform* 267: 39-45.
- ¹⁶ Stausberg J, Semler S, Neugebauer EAM (2014): Ein Register für Register und Kohorten: Empfehlungen zu Metadaten und Verfahrensregeln. *Das Gesundheitswesen* 76: 865-873.
- ¹⁷ Zaletel M, Kralj M, eds. (2015): Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Ljubljana: National Institute of Public Health, Slovenia.
- ¹⁸ Stausberg J, Altmann U (2016): Register und Kohorten. In: Drepper J, Semler SC, Hrsg. IT-Infrastrukturen in der patientenorientierten Forschung. Aktueller Stand und Handlungsbedarf - 2016. Verfasst und vorgelegt vom IT-Reviewing-Board der TMF. Berlin: AKA: 47-78.
- ¹⁹ Kostuj T, Kladny B, Hoffmann R (2016): Die Register der DGOU: Übersicht und Perspektiven der DGU- und DGOOC-Register. *Unfallchirurg* 119: 463-468.
- ²⁰ Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP (2009): European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 68: 1240-1246.
- ²¹ Bouvy JC, Blake K, Slattery J, De Bruin ML, Arlett P, Kurz X (2017): Registries in European post-marketing surveillance: a retrospective analysis of centrally approved products, 2005–2013. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26: 1442-1450.
- ²² Niederländer C, Wahlster P, Kriza C, Kolominsky-Rabas P (2013): Registries of implantable medical devices in Europe. *Health Policy* 113: 20-37.
- ²³ Pommerening K, Drepper J, Helbing K, Ganslandt T (2014) Leitfaden zum Datenschutz in medizinischen Forschungsprojekten - Generische Lösungen der TMF 2.0. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- ²⁴ Newton J, Garner S (1999): Disease registers in England. Oxford: University of Oxford.
- ²⁵ Debus ES, Heyer K, Rustenbach SJ, Spehr T, Augustin M (2012) Registerforschung in der Gefäßmedizin. *Gefäßchirurgie* 17: 240-247.
- ²⁶ Jansson V, Steinbrück A, Hassenpflug J (2016): Welcher Zusatznutzen ergibt sich in Zukunft aus den Daten des EPRD im Vergleich zu anderen Registern? *Unfallchirurg* 119: 488-492.
- ²⁷ Maier B, Stausberg J, Bestehorn K, Gothe H, Gröne O, Jacke C, Jänicke M, Kostuj T, Mathes T, Niemeier A, Olbrich K, Schmitt J, Neugebauer E, Memorandum Register für die Versorgungsforschung - Update 2018 (2018): 17. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKVF). Berlin, 10.-12.10.2018. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House. Doc18dkvf080.

Evidenzhierarchie und Registerdaten: Die Perspektive des IQWiG

Dr. Stefan Lange | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglicht, in bestimmten Situationen den pharmazeutischen Herstellern aufzuerlegen, zusätzliche Daten im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu generieren. Bestimmte Formulierungen aus Gesetzestext und -begründung legen nahe, dass es sich dabei um nicht randomisierte Studien handeln soll, wobei Registerstudien eine zentrale Rolle spielen könnten. Um den Stellenwert von Registerdaten im Sinne einer „Evidenzhierarchie“ zu beschreiben, muss als erstes die (Forschungs-)Frage definiert werden, die beantwortet werden soll. Für Fragen zu Effekten von medizinischen Interventionen müssen faire Vergleichsbedingungen hergestellt werden. Jedes Studiendesign, das faire Vergleichsbedingungen sicherstellen kann, steht in einer Evidenzhierarchie für Nutzenbewertungen ganz weit oben. Dabei muss das PICO- (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) Schema der Fragestellung in erforderlicher Qualität abbildbar sein. Wissenschaftliche Anforderungen an Solidität und Transparenz erfordern ein Studienprotokoll, einen Analyseplan, einen Publikationsplan sowie eine Registrierung. Nicht akzeptabel ist es, in nicht-randomisierten Studien eine geringere Datenqualität als in qualitativ hochwertigen klinischen Studien unter üblichen regulatorischen Voraussetzungen hinzunehmen.



intergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) hat der Gesetzgeber es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln ermöglicht, in bestimmten Situationen den pharmazeutischen Herstellern aufzuerlegen, neben den bereits für die ursprüngliche Bewertung eingereichten Daten zu dem zu bewertenden Arzneimittel zusätzliche Daten zu generieren.¹ Diese Situationen umfassen Arzneimittelzulassungen auf der Basis von Regelungen zu seltenen Leiden (Orphan Drugs), Zulassungen vorbehaltlich besonderer Bedingungen (Conditional Approval) und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen. Ziel dieser gesetzlichen Regelung ist es, Evidenzlücken zu schließen und damit dem G-BA eine Quantifizierung des Ausmaßes eines festgestellten Zusatznutzens möglich zu machen.

Kurioserweise hat der Gesetzgeber dabei den sogenannten Goldstandard für Nutzenbewertungen medizinischer Interventionen, nämlich die randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized controlled Trial [RCT]), mehr oder weniger explizit ausgeschlossen. Folgender Satz aus der gesetzlichen Regelung lässt jedenfalls eine solche Interpretation zu: „Der Gemeinsame Bundesausschuss kann dabei auch indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern“.¹ Theoretisch ließe sich der Satz womöglich auch anders auslegen, allerdings deuten die dazu stattgefundenene Diskussion² und die Gesetzesbegründung aus dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) dies nicht an. In der Begründung zum Gesetzentwurf³ hieß es: „Da die Datenerhebung anwendungsbegleitend gestaltet wird, gibt es keine Einschränkungen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Versorgung mit Arzneimitteln (beispielsweise keine Randomisierung oder

Studienvorgaben)“. Und weiter: „Bei den begleitenden Datenerhebungen kann es sich z.B. um Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien oder Registerstudien handeln. (...) Randomisierte verblindete klinische Studien fallen daher nicht darunter“. Im Übrigen hat das BMG zuletzt auch im Zusammenhang mit dem Gesetz zur Errichtung des Implantateregisters Deutschland und zu weiteren Änderungen des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (Implantateregister-Errichtungsgesetz – EIRD) und dem Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG) seine zurückhaltende Wertschätzung für RCT zum Ausdruck gebracht.^{4,5} Letztliche Klarheit wird die zukünftige Spruchpraxis des G-BA auf der einen und eventuelle (Nicht-)Beanstandungen entsprechender Beschlüsse des G-BA durch das BMG auf der anderen Seite schaffen.

„Evidenzhierarchie“ und Forschungsfragen

Geht man also zunächst davon aus, dass im GSAV tatsächlich keine RCTs gemeint sind, dann werden vermutlich Datenerhebungen im Rahmen von Registern eine große Rolle

spielen. Dabei wäre im nächsten Schritt zu definieren, was unter einem Register zu verstehen ist. Für den vorliegenden Beitrag soll folgende sehr grobe Definition dienen: Ein Register besteht aus der Infrastruktur für die strukturierte und standardisierte Erhebung von Daten und aus der Datenerhebung selbst sowie der Datenspeicherung.

Um den Stellenwert von Registerdaten im Sinne einer „Evidenzhierarchie“, also einer Rangfolge von sehr vertrauenswürdiger bis sehr unzuverlässiger Informationsquelle, zu beschreiben, muss als erstes die (Forschungs-)Frage definiert werden, die z. B. mithilfe von Daten aus einem Register, aber gegebenenfalls auch aus anderen Datenquellen, beantwortet werden soll. Mögliche Forschungsfragen sind in Kasten 1 formuliert.

Es wird sofort ersichtlich, dass für die Beantwortung der verschiedenen Fragen bestimmte Datenquellen besser geeignet sind als andere. Um beispielsweise Therapieziele von Patientinnen und Patienten zu erfahren, können Fokusgruppen ein hilfreiches Instrument sein, RCTs dagegen sicherlich nicht. Soll dagegen der Zusatznutzen eines Arzneimittels bewertet werden, werden in aller Regel Fallberichte und Expertenmeinungen keine Rolle spielen können, es sind vielmehr in erster Linie vergleichende Studien notwendig. Wie eingangs erwähnt, gilt dabei die RCT als „Goldstandard“ und steht somit in einer Evidenzhierarchie weit oben. Dabei ist es unerheblich, dass mit RCTs gegebenenfalls nicht alle interessierenden Fragen (z. B. nach sehr seltenen Nebenwirkungen) beantwortet werden können. Viele Vorbehalte gegenüber RCTs erweisen sich darüber hinaus bei näherer Betrachtung als gegenstandslos.⁶

Registerstudien

Wie steht es im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln, bei der die Frage nach dem Zusatznutzen gegenüber einer (oder mehreren) zweckmä-



PD Dr. med. Stefan Lange ist Arzt und für das Fachgebiet „Medizinische Biometrie und Klinische Epidemiologie“ habilitiert. Seit 2005 ist er stellvertretender Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Mögliche Forschungsfragen

- Wie ist die Stadienverteilung bei Erstdiagnose einer Erkrankung X?
- Was sind Therapieziele von Patientinnen und Patienten mit Erkrankung X im Stadium Y?
- Welche Symptome und Nebenwirkungen belasten Patienten mit Erkrankung X besonders? Ändert sich dies im Krankheitsverlauf?
- Wie oft wird Therapie A bei Erkrankung X eingesetzt?
- Welche Therapiesequenzen werden bei Erkrankung X eingesetzt? Lassen sich dafür Determinanten beschreiben?
- Unterscheidet sich die Prognose bei Erkrankung X zwischen den Bundesländern? Spielt dabei die Behandlung in Zentren eine Rolle?
- Unterscheidet sich die Prognose bei Erkrankung X zwischen Therapie A und Therapie B?
- Hat Therapie A einen größeren Nutzen als Therapie B bei Patienten mit Erkrankung X im Stadium Y?

Quelle: PD Dr. Stefan Lange

Kasten 1: Um den Stellenwert von Registerdaten im Sinne einer „Evidenzhierarchie“ zu beschreiben, muss als erstes eine Forschungsfrage formuliert werden, die zum Beispiel mit Hilfe von Daten aus einem Register beantwortet werden sollen.

ßigen Vergleichstherapie(n) beantwortet werden soll, nun mit der Position von Registern in der „Evidenzhierarchie“? Dabei ist zuallererst festzustellen, dass es nicht um Register, sondern um Registerstudien, also die wissenschaftliche Erfassung, Auswertung und Analyse von Daten (aus einem Register) geht. Das bedeutet, dass eine Registerstudie – um wissenschaftlichen Anforderungen an Solidität und Transparenz zu genügen – ein Protokoll, einen Analyseplan, einen Publikationsplan sowie eine Registrierung erfordert. Der Terminus „Registerstudie“ impliziert übrigens nicht zwangsläufig eine nicht randomisierte Studie, denn innerhalb von Registern können natürlich auch Patienten für eine Register-basierte RCT gewonnen werden.^{7,8}

Neben solchen allgemeinen Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität von Studien existieren zahlreiche Papiere, die (auch) spezifischere Anforderungen an die Infrastruktur (eines Registers) an sich und an die Datener-

hebung beschreiben. Dabei spielen neben vielen anderen Aspekten die Stichprobenerhebung (z. B. Vollzähligkeit, gegebenenfalls Repräsentativität, Vollständigkeit) und die Datenqualität (Richtigkeit der Daten) eine zentrale Rolle. Dies betrifft u. a. die Sicherstellung der Datenintegrität (Verfügbarkeit von Log-files), eine Source Data Verification, das Monitoring, Plausibilitätsprüfungen, automatisierte Überprüfungen, Queries, die Verwendung von Standardklassifikationen und -terminologien sowie Möglichkeiten zu Audits. Kasten 2 benennt beispielhaft solche Papiere.

Dass diese Anforderungen bei Weitem nicht von allen Registern erfüllt werden, zeigen zwei aktuelle Arbeiten aus dem EUnetHTA-Umfeld und der EMA. Dabei stimmt bedenklich, dass gegenwärtig besonders Anforderungen an die Datenqualität häufig von Registern nicht erfüllt werden.^{13,14} Insofern ist es auch unfair, wenn als (ein) Nachteil von klinischen Studien immer wieder reklamiert wird, die-

Papiere mit spezifischen Anforderungen an Register

- Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung (DNVF). Memorandum Register für die Versorgungsforschung [9]. Befindet sich gegenwärtig in Überarbeitung.
- European Medicines Agency (EMA). Discussion Paper: Use of patient registries for regulatory purposes [10]. Hier wird auf die wichtige Unterscheidung zwischen Register und Registerstudie explizit hingewiesen.
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Registries for evaluating patient outcomes [11].
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Vision paper on the sustainable availability of the proposed Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST) [12]

Quelle: PD Dr. Stefan Lange

Kasten 2: Spezifische Anforderungen, wie sie in Papieren beschrieben werden, betreffen etwa die Infrastruktur etwa eines Registers und die Datenerhebung – beispielsweise Aspekte der Stichprobenerhebung und der Datenqualität.

se seien so teuer und aufwendig. Denn es ist u. a. gerade die hohe Datenqualität auf Basis regulatorischer Anforderungen, die klinische Studien teuer und aufwendig machen.

Spezifische Anforderungen, die zu beachten sind, betreffen aber auch die Planung und Durchführung von Studien, z. B. klinische Studien (Good Clinical Praxis [GCP]¹⁵), epidemiologische Studien (Good Epidemiological Praxis [GEP]¹⁶, speziell Pharmakoepidemiologie: The ENCePP code of conduct der EMA¹⁷) oder auch qualitative Studien (GRADE CERQual¹⁸). Die Cochrane Collaboration hat jeweils ein Tool für die Bewertung des Verzerrungspotenzials von randomisierten und nicht randomisierten Interventionsstudien entwickelt (RoB tool¹⁹, ROBINS-I²⁰).

Vergleich

Als Zweites ist – obschon eine Trivialität – zu konstatieren, dass die Frage nach einem (Zusatz-)Nutzen immer einen Vergleich erfordert. Eine Aussage etwa dergestalt: „Die Gabe des Arzneimittels A führt bei Patientinnen und Patienten

mit Erkrankung X zu einer Erfolgsrate von 30 Prozent“ ergibt nur dann einen Sinn, wenn klar ist, wie hoch die Erfolgsrate ohne dieses Arzneimittel bzw. unter einer Alternative ist. Dies mag in sehr seltenen deterministischen Situationen implizit sein, in aller Regel muss es aber explizit gemacht werden.

Dabei besteht zunächst eine grundsätzliche Unmöglichkeit: Es lässt sich nicht bei ein- und derselben Person beobachten, was passiert wäre, wenn sie anstelle von Therapie A Therapie B, also eine kontrafaktische Intervention, erhalten hätte.²¹ Dabei sei außer Acht gelassen, dass es seltene Spezialsituationen gibt, die einer solchen kontrafaktischen Betrachtungsweise unter bestimmten Annahmen nahekommen können, z. B. die Anwendung unterschiedlicher Interventionen an paarigen Organen.

Aus dieser Unmöglichkeit ergibt sich die Notwendigkeit eines Vergleichs von Gruppen, die den unterschiedlichen Interventionen unterzogen werden. Auch hierzu gibt es Ausnahmen, nämlich die serielle Anwendung unterschiedlicher Interventionen bei ein- und derselben Person

(Cross-over-Studien), die aber für die Nutzenbewertung praktisch keine Rolle spielen und ebenfalls weitere Annahmen benötigen. Damit ein solcher Vergleich von Gruppen sinnvolle Interpretationen zulässt, müssen die Ausgangsbedingungen „fair“, d. h. vergleichbar sein.

Und auch nach Studienbeginn bis hin zur Erfassung der interessierenden Outcomes dürfen sich die Bedingungen für die Gruppen, bis auf die zu betrachtenden Interventionen, nicht systematisch unterscheiden. Jedes Studiendesign, das das sicherstellen kann, steht in einer „Evidenzhierarchie“ für Nutzenbewertungen ganz weit oben. Es ist naheliegender Weise anzunehmen, dass „Fairness“ in diesem Sinne wohl am effizientesten durch eine randomisierte Gruppenzuteilung erzielt werden kann.

Target trial und weitere Ansätze

Hernán und Robin schlagen in einer recht aktuellen Arbeit vor, unter Zuhilfenahme von „Big Data“ eine Zielstudie (target trial) zu emulieren, die dem Ideal einer qualitativ hochwertigen klinischen Studie nahekommt.²² Für die Idee ist die zugrundeliegende Datenquelle zunächst einmal unerheblich, also ob es sich tatsächlich um „Big Data“ im eigentlichen Sinne (z. B. Routinedaten der Krankenkassen) oder um Daten aus einer nicht randomisierten Registerstudie handelt. Um für Fragen der (Zusatz-)Nutzenbewertung brauchbar zu sein, muss allerdings sichergestellt werden, dass die Daten das relevante PICO- (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) Schema in erforderlicher Qualität abbilden können. Dabei sind z. B. eine zulassungskonforme Anwendung, gegebenenfalls aber auch wichtige biologische (beispielsweise genetische) Marker zu berücksichtigen. Zudem müssten alle für die Fragestellung relevanten Endpunkte (Mortalität, Morbidität [Symptome, unerwünschte Ereignisse], gesundheitsbezogene Lebensqualität) und die in geeigneter Weise durch valide Instrumente

erhoben werden. Die Notwendigkeit eines Vergleichs führt weiterhin dazu, dass für Fragen der Nutzenbewertung in erster Linie Krankheitsregister und weniger Produktregister geeignet sein können. Denn in Produktregistern ließe sich ein zeitlich paralleler Vergleich nur über unterschiedliche Register hinweg realisieren, was wiederum voraussetzt, dass es erstens mindestens ein weiteres Register gibt, in dem zweitens die notwendigen Daten in vergleichbarer Weise erhoben werden.

In sehr seltenen Ausnahmefällen mag es möglich sein, einen „historischen“ Vergleich durchzuführen, d. h. die Ergebnisse bei Patienten, die aktuell mit Medikament A behandelt werden, mit solchen Patienten zu vergleichen, die in der Vergangenheit eine andere, gegebenenfalls nur unterstützende Therapie erhalten haben. Ein solcher Vergleich setzt allerdings zum einen umfangreiches Vorwissen über den Verlauf bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus der Vergangenheit voraus, sodass ein gewisser Determinismus angenommen werden kann.

Zum zweiten muss der erwartete Unterschied so groß („dramatisch“) sein, dass er nicht mehr allein auf verzerrenden Umständen beruhen kann und eine zeitlich parallele Studie obsolet macht.²³ Beide Voraussetzungen sollten zudem formalisiert werden. Das heißt, die Informationen zum „historischen“ Verlauf müssen systematisch erhoben und dürfen nicht selektiv präsentiert werden. Und die „Erwartung“ (an einen dramatischen Unterschied) muss explizit in die statistische (Null-)Hypothesenformulierung (oder ein Äquivalent davon) eingehen.²⁴

Bei sehr seltenen Erkrankungen kann ein weiterer Ansatz interessant sein, nämlich die Ergebnisse aus RCT mit (sehr) kleinen Fallzahlen durch solche aus nicht randomisierten Studien (z. B. aus Registerstudien, die die oben skizzierten Voraussetzungen erfüllen) „anzureichern“.²⁵ Letztlich läuft das auf etwas Ähnliches hinaus wie das

statistische Irrtumsniveau über den üblichen Wert von (2-seitig) fünf Prozent in RCT bei sehr seltenen Erkrankungen anzuheben²⁶, nur eben auf einer informierten Basis.

Fazit

Daten aus Registerstudien können in einer Evidenzhierarchie ganz weit oben oder auch deutlich weiter unten angesiedelt sein. Das hängt von der Fragestellung ab, aber auch von der Qualität des Registers. Für Fragen zu Effekten von medizinischen Interventionen müssen faire Vergleichsbedingungen hergestellt werden. Jedes Studiendesign, das faire Vergleichsbedingungen sicherstellen kann, steht in einer Evidenzhierarchie für Nutzenbewertungen ganz weit oben. Dabei muss das PICO der Fragestellung in erforderlicher Qualität abbildbar sein, in RCT wie in nicht randomisierten Registerstudien.

Nicht akzeptabel wäre es, in nicht randomisierten Studien eine geringere Datenqualität (Datenintegrität und Richtigkeit der Daten) als in RCT unter üblichen regulatorischen Voraussetzungen hinzunehmen. (Auch) eine Registerstudie, ob randomisiert oder nicht randomisiert, benötigt Protokoll, Analyseplan, Studienbericht, Publikationsplan. (Auch) Registerstudien sollten einer Registrierungs-pflicht unterliegen.

Literatur

¹ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesetzblatt 2019; Teil 1(30): 1202-20.

² Stegmaier P. Müller: „Register und jede Art von Studien“. Monitor Versorgungsforschung 2019; 02/19: 32-34.

³ Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Deutscher Bundestag Drucksache 19/8753 [online]. 27.03.2019 [Zugriff 14.01.2020]. URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/087/1908753.pdf>.

⁴ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Errichtung des Implantateregisters Deutschland und zu weiteren Änderungen des Fünften Buches Sozialge-

setzbuch (Implantateregister-Errichtungsgesetz – EIRD). Bundesgesetzblatt 2019; Teil 1(48): 2494-509.

⁵ Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt 2019; Teil 1(49): 2562-84.

⁶ Lange S, Sauerland S, Lauterberg J, Windeler J. Klinische Studien und Equipose: Ethische Vorbehalte werden zu oft bemüht. Dtsch Arztebl 2018; 115(3): A-70 / B-63 / C-63.

⁷ Lauer MS, D'Agostino RB. The Randomized Registry Trial – The Next Disruptive Technology in Clinical Research? N Engl J Med 2013; 369(7): 1579-81.

⁸ James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials – a new clinical trial paradigm. Nat Rev Cardiol 2015; 12(5): 312-6.

⁹ Müller D, Augustin M, Banik N, et al. Memorandum Register für die Versorgungsforschung. Gesundheitswesen 2010; 72(11): 824-39.

¹⁰ European Medicines Agency. Discussion paper: Use of patient disease registries for regulatory purposes – methodological and operational considerations [online]. 05.11.2018 [Zugriff 14.01.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/discussion-paper-use-patient-disease-registries-regulatory-purposes-methodological-operational_en.docx.

¹¹ Agency for Health Care Research and Quality. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd Edition [online]. 04.2014 [Zugriff 14.01.2020]. URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/registries-guide-3rd-edition_research.pdf.

¹² European Network for Health Technology Assessment. Vision paper on the sustainable availability of the proposed Registry Evaluation and Quality Standards Tool (REQueST) [online]. 30.09.2019 [Zugriff 14.01.2020]. URL: https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/10/EUnetHTAJA3_Vision_paper-v.0.44-for-ZIN.pdf.

¹³ Mandeville KL, Patrick H, McKenna T, Harris K. Assessing the quality of health technology registers for national guidance development. Eur J Public Health. 2018; 28(2): 220-223.

¹⁴ European Medicines Agency. Report on CAR T-cell therapy Registries Workshop 9 February 2018. Patient Registries Initiative [online]. 09.02.2018 [Zugriff 14.01.2020]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/05/WC500249247.pdf.

¹⁵ European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6 (R2) [online]. 01.12.2016 [Zugriff 14.01.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf.

¹⁶ Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. Eur J Epidemiol 2019; 34(3): 301-17.

¹⁷ European Medicines Agency. The ENCePP Code of Conduct [online]. 15.03.2018 [Zugriff 14.01.2020]. URL: http://www.encepp.eu/code_of_conduct/documents/ENCePPCodeofConduct.pdf.

¹⁸ Lewin K, Glenton C, Munthe-Kaas H, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence

in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS Med* 2015; 12(10): e1001895.

¹⁹ Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

²⁰ Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.

²¹ Senn S. *Statistical issues in drug development*. Chichester: Wiley; 1997.

²² Hernán MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol* 2016; 183(8): 758-64.

²³ Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-51.

²⁴ Eichler HG, Blöchl-Daum B, Bauer P, et al. „Threshold-crossing“: A Useful Way to Establish the Counterfactual in Clinical Trials? *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100(6): 699-712.

²⁵ Röver C, Friede T. Dynamically borrowing strength from another study through shrinkage Estimation. *Stat Methods Med Res.* 2019 Mar 1 [Epub ahead of print].

²⁶ Renfro LA, Ji L, Piao J, et al. Trial design challenges and approaches for precision oncology in rare tumors: experiences of the Children's Oncology Group. *JCO Precision Oncology* 2019; 3: 1-13.

Zusatznutzen von Registerdaten für die frühe Nutzenbewertung

Dr. Antje Behring | Abteilung Arzneimittel (kommissarische Leiterin), Gemeinsamer Bundesausschuss

Um einen schnellen Marktzugang und eine Marktverfügbarkeit für alle Arten von Arzneimitteln – inklusive solcher mit begrenzter Evidenz zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung – auch in Zukunft sicherzustellen, ist es notwendig, in bestimmten Fällen die Datenlage weiter zu verbessern.

Die Identifikation der Fälle, für die eine ergänzende Datengenerierung zielführend ist, sowie die konkrete Festlegung der Anforderungen an die Art und Weise, wie diese Daten erhoben und ausgewertet werden sollen, wird zukünftig die Herausforderung für den G-BA sein. Dabei sind Registerstudien unter den zur Verfügung stehenden Studiendesigns eine Möglichkeit, die geeignet sein könnte, die erforderliche Evidenz für die Nutzenbewertung zu generieren.

Vor Beauftragung einer Registerstudie ist grundsätzlich zu prüfen, ob sich nicht durch Anpassung des Studiendesigns während der klinischen Entwicklungsprogramme der Evidenzkörper so verbessern lässt. Haben die anwendungsbegleitend erhobenen Daten die entsprechende Güte und beantworten sie die vorab spezifizierte Fragestellung, bietet die systematische Integration dieser ergänzenden Daten gemeinsam mit anderer vorhandener Evidenz eine verbreiterte Entscheidungsbasis für die Nutzenbewertung und anschließende Preisverhandlung.



intergrund

2019 hat der Gesetzgeber mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) dem G-BA ein Instrument in die Hand gegeben, Auflagen in Bezug auf Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung mit größerer Verbindlichkeit zu fordern. Diese Möglichkeit bezieht sich auf Arzneimittel mit Orphan-Drug-Zulassung, bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen.

Durch den neuen Absatz 3b im Paragraphen 35a SGB V kann der G-BA in Fällen von noch mangelhaften Daten pharmazeutische Unternehmer dazu verpflichten, anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) zum Zwecke der Nutzenbewertung durchzuführen oder durchführen zu lassen. Der G-BA hat dafür Vorgaben an die Dauer, die Art, den Umfang, die Auswertung, das Format, zur Methodik und zu patientenrelevanten Endpunkten zu machen. Dabei kann die Befugnis zur Verordnung des Arzneimittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung auf solche Leistungserbringer beschränkt werden, die an der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mitwirken.

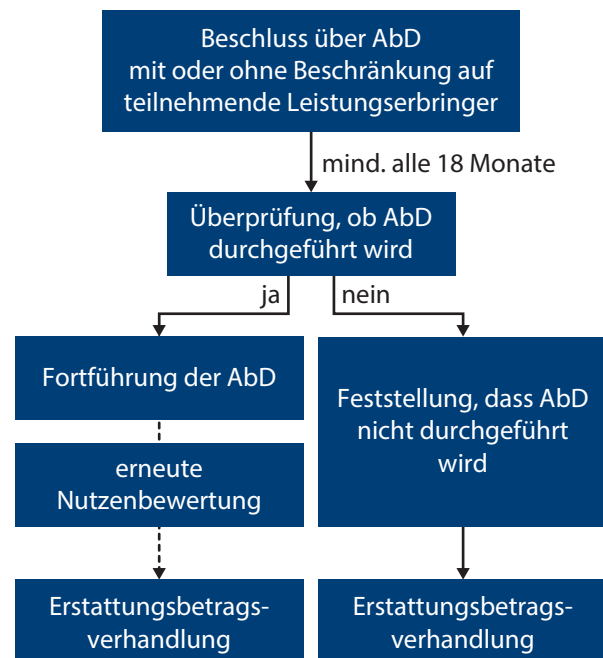
Dies bedeutet, dass neben dem Beschluss nach Paragraph 35a SGB V zum Zusatznutzen eines Arzneimittels zudem Beschlüsse getroffen werden müssen, ob und insbesondere in welcher Form und nach welchen konkreten Vorgaben eine AbD durchgeführt werden soll und ob die Verordnung des betroffenen Arzneimittels auf mitwirkende Leistungserbringer beschränkt wird.

Zudem hat der G-BA mindestens alle 18 Monate zu prüfen, ob der Unternehmer seiner Verpflichtung der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten nachkommt, andernfalls kann gemäß Paragraph 130b Absatz 3 der GKV-Spitzenverband eine Neuverhandlung des Erstattungsbeitrags verlangen.

Dazu muss der G-BA feststellen, dass die Datenerhebung entweder nicht durchgeführt wird/werden kann oder aus sonstigen Gründen keine hinreichenden Belege zur Neubewertung des Zusatznutzens erbringen wird. Auch für diese Feststellungen müssen im G-BA transparente Verfahren und Entscheidungskriterien gefunden werden, die die Umstände definieren, unter denen es nicht mehr erwartet werden kann, dass die beauftragte anwendungsbegleitende Datenerhebung noch durchgeführt wird oder Aussicht auf Erfolg hat (siehe Abbildung 1).

Nach Beendigung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD) wird erneut eine Nutzenbewertung nach Paragraf 35a SGB V durchgeführt, in die diese Daten in Zusammenschau mit den bereits bekannten und ggf. weiteren Daten zu diesem Arzneimittel einfließen und an die sich eine erneute Erstattungsbetragsverhandlung anschließt. Sollte bei einem Arzneimittel mit Orphan-Drug-Zulassung in der Erstbewertung der Zusatznutzen nicht

Prozessablauf bei Beschlüssen zur Anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD)



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1: Einem Beschluss zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung gehen eine Reihe von Verfahrensschritten im Gemeinsamen Bundesausschuss voraus.



Dr. Antje Behring ist seit 2011 Referentin der Geschäftsstelle des G-BA und seit April 2018 gemeinsam mit Dr. Petra Nies kommissarische Leiterin der Abteilung Arzneimittel für den Bereich Frühe Nutzenbewertung. Von 2009 bis 2011 war sie als beratende Apothekerin bei der BARMER in Bayern tätig. Vor Pharmaziestudium und Promotion arbeitete sie als Physiotherapeutin im ambulanten und stationären Bereich.

quantifiziert worden sein, da die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht zuließ, und auch nach Würdigung der Ergebnisse aus der AbD der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden konnte, ist ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der in angemessenem Umfang zu geringeren Jahrestherapiekosten führt als der zuvor vereinbarte Erstattungsbetrag.

Allein eine Verbesserung der Aussagesicherheit wäre somit kein adäquates Ergebnis. Dies verdeutlicht, dass die

beauftragte Datenerhebung per se geeignet sein muss, um zu hinreichend sicheren Ergebnissen zu führen. Außerdem müssen ausreichend große Effekte erwartbar sein, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu erlauben. Die möglicherweise ohnehin lückenhafte Ausgangslage aus schwacher Evidenz mit zusätzlichen, sehr unsicheren Daten zu ergänzen, ist für eine Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht hilfreich, sondern kann überdies die Entscheidungsfindung erschweren und vernebeln.

Auch wenn es von Interesse sein könnte, bei Orphan Drugs mit quantifizierbarem Zusatznutzen eine anwendungsbegleitende Datenerhebung mit entsprechender qualitativer Güte zu beauftragen, zum Beispiel, wenn die Quantifizierung auf einem in dem Indikationsgebiet weniger relevanten Endpunkt beruht, erscheint diese Regelung für diesen Zweck nicht ausgelegt zu sein. Dies ist verständlich, denn Fragestellungen, die bereits mit sichererer Evidenz belegt sind, mit weiteren Studien zu wiederholen oder bestimmte (unsichere) Ergebnisse nur minimal durch weitere Evidenz zu bestärken ist nicht sinnvoll.

Zudem ist die anwendungsbegleitende Datenerhebung kein generelles Mittel zur nachträglichen Mängelbeseitigung bei ungenügenden Nutzenbewertungen und kann auch nicht der grundsätzlichen Überprüfung des bereits quantifizierten Zusatznutzens dienen, sondern ist Grundlage für erneute Erstattungsbeitragsverhandlungen in sorgfältig ausgewählten Fällen.

Da aber die erhobenen Daten in einer Form aufbereitet werden, dass sie einem transparenten Bewertungsverfahren zugeführt werden und somit nicht nur den Beteiligten der Erstattungsbeitragsverhandlungen, also Verhandlungsspezialisten und Juristen, sondern auch Leistungserbringern in klinischer Praxis und Patienten zur Verfügung stehen, wäre es bedauerlich, wenn vor dem Hintergrund des Aufwandes, der in die Planung und Durchführung der Da-

terhebung investiert werden muss – sowohl auf Seiten der an der Datenerhebung beteiligten Leistungserbringer, des pharmazeutischen Unternehmers als auch auf Seiten des G-BA – dieses Instrument als reines Preisfindungsinstrument verkümmern würde. Meines Erachtens muss es auch dazu dienen, wesentliche für den Patienten relevante, insbesondere auf Langzeiteffekte bezogene Fragestellungen, die im Rahmen der Nutzenbewertung offenblieben, zu beantworten (siehe Abbildung 2).

Chancen und Herausforderungen bei der Umsetzung des Paragraphen 35a Absatz 3 b SGBV

So einfach und vielversprechend diese Regelung auf den ersten Blick erscheinen mag, so komplex zeigt sie sich in Ausgestaltung und Umsetzung im Detail. Zum einen wäre es wünschenswert, wenn eine Forderung nach einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung unmittelbar mit Marktzugang eines Arzneimittels, nämlich „anwendungsbegleitend“, in der deutschen Versorgung umsetzbar wäre.

Auf diese Weise könnten insbesondere auch bei sehr seltenen Erkrankungen oder bei Arzneimitteln mit nur einmaliger Anwendung ab Tag 1 der Verordnungsfähigkeit die geforderten Daten erfasst werden. Zudem wäre gleich zu Beginn der Einführung des Arzneimittels transparent, an welcher Art der Datenerhebung Leistungserbringer mitwirken sollen, sofern die Möglichkeit der Verordnung auf teilnehmende Ärztinnen und Ärzte und Krankenhäuser beschränkt wurde.

Gerade diese Begrenzung des Verordnungskreises kann dabei unterstützen, dass die Daten vollständig erhoben werden und annähernd alle Patienten mit diesem Arzneimittel in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Es ist zu betonen, dass der generelle Zugang zu der Therapie für Patientinnen und Patienten nicht eingeschränkt ist und dass an die Auswahl des Verordnungskreises bis auf die

Übersicht über Inhalte des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV)

Paragraf 35a Abs. 3b SGB V

- vom pharmazeutischen Unternehmer
- zum Zweck der Nutzenbewertung bei
 - bedingten Zulassungen
 - Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen
 - Orphan Drugs
- Möglichkeit der Beschränkung der Versorgung auf Leistungserbringer, die an der geforderten AbD mitwirken
- Vorgaben des G-BA an Format, Dauer, Methodik, Endpunkte etc.
- laufende und geplante Datenerhebungen sind zu berücksichtigen
- auch indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung
- BfArM und PEI sind vor Erlass einer Maßnahme zu beteiligen
- Überprüfung mindestens alle achtzehn Monate [...] zu überprüfen

Paragraf 130b Abs. 3

- nach Ablauf der Frist zur Datenerhebung
 - erneute Nutzenbewertung
 - Wenn keine Quantifizierung möglich: Erstattungsbetrag geringer als der zuvor vereinbarte Erstattungsbetrag
- vor Ablauf der Frist
 - Neuverhandlung des Erstattungsbetrags, wenn der G-BA feststellt, dass keine Datenerhebung erfolgt.

Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 2: Sinnvoll wäre es, wenn die im Rahmen einer AbD erhobenen Daten auch dazu dienen würden, patientenrelevante Fragen, die im Prozess der Nutzenbewertung offengeblieben sind, zu beantworten.

Mitwirkungspflicht an der Datenerhebung keine weiteren Qualitätsanforderungen gebunden sind, sofern nicht gleichzeitig (für ATMPs) eine Regelung nach Paragraf 136a Absatz 5 greift.

Zum anderen stellt sich die Frage, ob eine Forderung nach AbD überhaupt zum Zeitpunkt der Markteinführung fachlich als auch rechtlich möglich ist. Da der G-BA konkre-

te Vorgaben bezüglich der Umsetzung der anwendungs- begleitenden Datenerhebung machen muss, ist eine intensive Auseinandersetzung mit der Evidenz vorauszusetzen. Allerdings erfolgt die Auseinandersetzung mit dieser Evidenz in der entsprechenden Detailtiefe und deren Würdigung nur im Rahmen der Nutzenbewertung. Folglich kann es notwendig erscheinen, den Abschluss der Nutzenbe-

wertung abzuwarten. Zudem ist für eine zeitnahe Umsetzung der Datenerhebungen das Vorhandensein von Erfassungsstrukturen, wie beispielsweise ein vorhandenes Register, erforderlich.

Die Einrichtung einer solchen Infrastruktur, die Organisation der Datenerhebung und die Erstellung von beispielsweise Studienprotokollen und Analyseplänen, erfordern Zeit und solide, penible Planung. All dies ist ggf. zum Zeitpunkt der Markteinführung noch nicht startbereit. Zudem ist die Möglichkeit der Forderung der AbD an bestimmte Zulassungsformate gebunden, die zum Teil erst sehr spät im Zulassungsprozess final entschieden werden, wie beispielsweise der „Orphan-Drug-Status“.

Von dieser Tatsache unbenommen kann jedoch zu einem früheren Zeitpunkt, während der klinischen Entwicklung eines Produktes, oftmals antizipiert werden, dass bestimmte Meilensteine für die Nutzenbewertung im Evidenzkörper des Arzneimittels noch nicht verfügbar sein werden, wie beispielsweise Überlebensdaten, patientenrelevante Morbiditäts- oder Lebensqualitätsparameter oder auch Daten zu unerwünschten Ereignissen. Hierfür muss man sich frühzeitig im Rahmen einer Beratung mit Zulassern und pharmazeutischen Unternehmen auseinandersetzen und mittels einer strukturierten Gap-Analyse die Lücke zwischen der Erwartung an die Nutzenbewertungs- und Zulassungsevidenz und der voraussichtlich zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorhandenen Evidenz identifizieren.

Insbesondere könnte eine frühe Beratung auch anstoßen, dass bereits parallel zu den klinischen Studien beispielsweise Register etabliert und eingerichtet werden, die die Daten zum natürlichen Verlauf bzw. mit der Standardtherapie behandelten Patienten erheben. So kann man der Verzerrung entgegenwirken, dass nach Marktzugang die Daten fast nur noch zu dem neuen Arzneimittel erhoben

werden und Daten zu unbehandelten Patienten bzw. mit alternativen Therapien behandelten Patienten aufgrund der Verfügbarkeit des neuen Medikaments nicht mehr erhoben werden können.

Vom Gesetzgeber wurde explizit mitaufgenommen, dass eine Beratung der pharmazeutischen Unternehmer unter Einbeziehung der Zulassungsbehörden auch Fragestellungen zu anwendungsbegleitenden Datenerhebungen umfassen kann und vor Beschluss über die Anforderung von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen die Beteiligung der zuständigen Bundesoberbehörden erforderlich ist, damit eine Koordinierung der begleitenden Datenerhebung mit etwaigen zulassungsbezogenen Anforderungen und Auflagen erfolgen kann.

Diese Auflagen werden sich je nach Zulassungsart stark unterscheiden: wenn man davon ausgeht, dass bei Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 7 oder Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 seitens der Zulasser im Grunde keine weitere Evidenz erwartet werden kann. Bei sogenannten bedingten Zulassungen wird in der Regel seitens der Kommission die Zulassung mit Auflagen oder Bedingungen für den pharmazeutischen Unternehmer verbunden sein, die innerhalb einer gesetzten Frist zu erfüllen sind. Der Zulassungsinhaber muss beispielsweise bestimmte Studien einleiten oder abschließen, um nachzuweisen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und um offene Fragen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels zu beantworten.

Zulassungen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens können in bestimmten Fällen auch ohne bedingte Zulassung mit weiteren Auflagen verbunden sein, jedoch ohne die Konsequenz, dass unmittelbar der Entzug der Zulassung droht. In all diesen Fällen handelt es sich nach Auffassung der Zulassungsbehörden um Arznei-

mittel, die für die Versorgung von Patienten dringend benötigt werden, und die deshalb eine besondere arzneimittelrechtliche Zulassung bzw. Genehmigung für das Inverkehrbringen erhalten, auch wenn noch keine vollständigen klinischen Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit vorliegen oder die vorhandene Evidenzlage, zum Beispiel wegen der Seltenheit einer Erkrankung, nur sehr gering ist.

Aufgrund der begrenzten Therapiemöglichkeiten bei seltenen Erkrankungen, nimmt man bei den entsprechend zugelassenen Arzneimitteln an, dass die schnelle Marktverfügbarkeit einen Vorteil darstellt und dieser die Risiken der limitierten verfügbaren klinischen Informationen überwiegt. Aber genau diese begrenzt verfügbaren klinischen Informationen bzw. vielmehr die nicht verfügbaren Informationen verstärken den Bedarf, die Unsicherheiten im Auge zu behalten und zu meistern.

Um einen Überblick über Möglichkeiten und Instrumente zu erhalten, wie die ergänzende Datengenerierung gestaltet werden kann, wurde mit Beschluss vom 2. Mai 2019 das IQWiG mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach Paragraph 35a SGB V beauftragt. Dieses Konzept wird Grundlage für die Beratung im G-BA sein, welche Datenerhebungsart in welchen Fällen passend sein kann und was von der Datenerhebung zu erwarten ist. In der Gesetzesbegründung zum GSAV finden auch Anwendungsbeobachtungen und Fall-Kontroll-Studien Erwähnung und randomisierte verblindete klinische Studien wurden explizit als Möglichkeit der Beauftragung ausgeschlossen, da die Datenerhebung anwendungsbegleitend sein sollte.

Auch wenn dieser Ansatz aus Sicht des Gesetzgebers verständlich ist, so besteht unter der Vorgabe, einen Zusatznutzen zu quantifizieren, die Schwierigkeit darin, für

die Nutzenbewertung aus diesen Erhebungen qualitativ hochwertige Daten zu ziehen. Die Herausforderung wird sein, nicht unnötig Daten sammeln zu lassen, die ggf. zu noch mehr Unsicherheiten und Verwirrung in der Entscheidungsfindung führen. Mehr Daten führen nicht unmittelbar zur deutlicheren Interpretation und einfacheren Entscheidungen. Aus der Gesetzesbegründung und auch aus der Diskussion im G-BA ist aber auch abzuleiten, dass ein besonderes Augenmerk auf Registerstudien gelegt wird.

Dabei werden insbesondere Indikationsregister betont, denn diese würden die Möglichkeit bieten, auch vergleichende Daten ggf. gegenüber einer adäquaten Vergleichstherapie zu generieren, auch wenn bei Orphan Drugs in der Regel keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Zudem kann man in einigen Fällen auf bereits vorhandene Register zurückgreifen.

Erfahrungen der Zulassungsbehörden mit beauftragten Registern zeigen jedoch, dass diese Auflagen nur mit großen Schwierigkeiten umgesetzt werden können. Laut Publikation von Bouvy et al. (2017) wurden vom CHMP (Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA) im Zeitraum 2005-2013 31 Register für insgesamt 30 Produkte gefordert, meist im Zusammenhang mit Risikomanagementplänen. Prozentual am häufigsten wurden Register bei Arzneimitteln mit Zulassungen unter besonderen Bedingungen gefordert.

Nur 24 Register konnten tatsächlich Patienten einschließen, die meisten davon waren Produktregister. Die am häufigsten gemeldeten Probleme mit Registern waren ein verzögerter Beginn und eine niedrige Patienteneinschlusszahl. Insbesondere beim Einschluss von Patienten in Register könnte die neue Regelung im GSAV in der Praxis beispielhaft sein, dass Ineinandergreifen von Anforderungen von Zulassung und HTA durch nationale Regelungen zu stützen und so umsetzbar zu machen.

Allein die Verknüpfung der Durchführung der AbD mit einer erneuten Erstattungsbeitragsverhandlung, ist eine Konsequenz, die pharmazeutische Unternehmer dazu anhalten soll, mit Nachdruck an der Datenerhebung zu arbeiten. Da der Adressat der Auflagen die pharmazeutischen Unternehmer sind, stehen Zulassungsbehörden und G-BA vor dem Problem, dass die Etablierung von indikationsspezifischen Registern nicht einzelnen pharmazeutischen Unternehmern aufgetragen werden kann.

Wenn indikationsspezifische Register bereits existieren, obliegt es dem pharmazeutischen Unternehmer und dem Registerbetreiber, in Verträgen die Einzelheiten zu regeln. Die Einflussnahme der Behörden, welches der Register der Unternehmer zur Beantwortung seiner Fragestellung wählt, ist hier limitiert.

Aber auch die pharmazeutischen Unternehmer haben nicht alle Möglichkeiten, ihre Forderungen in Registern umzusetzen. Insofern besteht das Risiko, dass wieder produktspezifische Register aufgelegt werden. Produktspezifische Register sind in Einzelfällen geeignet, isolierte Einzelfragestellungen, zum Beispiel zu konkreten Nebenwirkungen, zu beantworten, jedoch ist für die Bewertung des Zusatznutzens die Gesamtheit der Endpunkte essenziell, also die vergleichende Bewertung von Nutzen in patientenrelevanten Endpunkten in Zusammenschau mit unerwünschten Ereignissen. Ein Ungleichgewicht der Datenerhebung nach Marktzugang mit einer Verschiebung zum zu bewerteten Arzneimittel lässt sich möglicherweise auch mit Indikationsregistern nicht ganz vermeiden, sollte jedoch von vornherein nicht gefördert werden.

Auflagen aus Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren

Bereits vor dem Inkrafttreten des GSAV wurden Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung befristet, um in einer erneu-

ten Nutzenbewertung noch zu erwartende Studiendaten aus laufenden Phase III-Studien, neue Studiendaten aus seitens der Zulassungsbehörde beauftragten Studien und weitere Untersuchungen zur Sicherheit oder auch Daten aus beauftragten Registern einzubeziehen. Derzeit sind für etwa 40 Verfahren die Beschlüsse befristet und bei allen Verfahren sollen die Ergebnisse aus den Auflagen der Zulassungsbehörden in die erneute Nutzenbewertung einfließen.

Unter den bislang befristeten Beschlüssen befinden sich auch Wirkstoffe, die weder eine Orphan-Drug-Zulassung noch eine bedingte Zulassung oder eine Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen erhalten haben oder Orphan-Drug-Beschlüsse, deren Zusatznutzen quantifizierbar war. Für diese Verfahren bleibt nach wie vor die Möglichkeit bestehen, Daten im Rahmen der Befristungsaufgaben zu fordern. Aber auch bei Orphan Drugs oder atypisch zugelassenen Arzneimitteln muss nicht zwangsläufig eine Beauftragung in Form einer AbD erfolgen, sondern es bleibt die Option der Befristung nach wie vor erhalten.

Bei einigen der bislang befristeten Beschlüsse wurden explizit Daten aus Registerstudien gefordert, darunter beispielsweise Asfotase alfa, Sebelipase alfa, Idebenon, Cerliponase alfa oder Afamelanotid.

Näher ausgeführt sei hier Asfotase alfa: Bereits die Zulassung von Asfotase alfa (Strensiq®, eine Langzeit-Enzymersatztherapie bei Patienten, bei denen Hypophosphatasie im Kindes- und Jugendalter aufgetreten ist; Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen) war mit der Auflage verbunden, dass der pharmazeutische Unternehmer der Zulassungsbehörde weitere umfassende klinische Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zur Prüfung vorlegt. Hierzu solle er ein prospektives Register einrichten, um unter anderem Daten zur Langzeitwirksamkeit, -sicherheit und Lebensqualität zu erfassen.

Der G-BA forderte zum Ablauf der Befristung die Vorlage von Daten aus dem Register sowie aus den Extensionsstudien ENB-008-10 und ENB-009-10 und der Phase-2a-Studie, die eine sicherere Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) einer langfristigen Therapie mit Asfotase alfa ermöglichen. Im Beschluss über die Nutzenbewertung wurden zwei verschiedene Patientengruppen unterschieden.

Für die Patienten unter fünf Jahren lagen unterschiedliche einarmige Studien vor sowie eine historische Kontrolle. Auf Basis des unadjustierten Vergleiches der Studien mit der historischen Kontrolle konnte, wenn auch mit den methodischen Limitationen verbundenen großen Unsicherheiten, positive Effekte in den wichtigen patientenrelevanten Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „Überlebenszeit ohne invasive Beatmung“ abgeleitet werden und somit von einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ausgegangen werden. Vergleichende Angaben zu weiteren Endpunkten oder aber zu unerwünschten Ereignissen waren nicht möglich, Lebensqualitätsdaten lagen nicht vor.

Die für diese Altersgruppe fehlenden Kontrolldaten könnten auch nicht mehr im Rahmen von anwendungsbegleitenden Daten erhoben werden, da der natürliche Krankheitsverlauf der perinatalen und infantilen Hypophosphatasie in dieser Altersgruppe, auch aufgrund der bislang fehlenden adäquaten Behandlungsmöglichkeiten, mit einer hohen Mortalitätsrate und schwerwiegenden Symptomen einhergeht. Somit ist eine Beauftragung vergleichender Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nicht angemessen.

Anders hingegen bei der Altersgruppe der über Fünfjährigen bzw. bei Patienten mit juveniler Hypophosphatasie. In dieser Gruppe lagen neben einarmigen Studien und einer historischen Kontrollgruppe auch Daten aus einer 24-

wöchigen Placebo-kontrollierten Studie für die Patienten ab 13 Jahren vor. Zwar zeigten die Daten in der Altersklasse 5 bis 12 Jahre Veränderungen zu Baseline zu Gunsten für Asfotase alfa im Endpunkt Wachstum sowie der motorischen Funktion, jedoch ließen sich die Ergebnisse aufgrund fehlender Kontrolle und Unsicherheiten hinsichtlich der klinischen Relevanz der genannten Endpunkte nur eingeschränkt interpretieren.

In der Altersklasse der 13- bis 66-jährigen Patienten konnte in der vergleichenden Studie nach 24-Wochen Behandlung mit Asfotase alfa für keinen patientenrelevanten Endpunkt (motorische Funktion, Schmerzen und Behinderung) ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber einer unbehandelten Kontrolle gezeigt werden. Dafür war die Studiendauer zu kurz. Lediglich der Endpunkt Knochenstruktur zeigte einen Unterschied, welcher jedoch als Surrogatparameter gewertet wird. In dieser Altersgruppe der Patienten mit juveniler HPP wären weitere Untersuchungen im Rahmen eines Registers für die Nutzenbewertung von Bedeutung, um ggf. durch über einen längeren Zeitraum erhobene vergleichende Daten die über die verbesserte Knochenstruktur vermittelte Funktionsverbesserung nachzuweisen.

Die größten Unsicherheiten bei Asfotase alfa bestanden jedoch in einer fehlenden Kontrolle, um die Größe der Effekte in allen Endpunktkategorien valide abschätzen zu können.

Bis 2019 konnte noch keine Neubewertung eines der mit Registerstudien beauftragten Wirkstoffe einer erneuten Nutzenbewertung zugeführt werden, da sich der Einschluss in die Register langsamer gestaltete als erwartet. Auch aufgrund einer fehlenden Verbindlichkeit der Forderungen vermeiden möglicherweise Ärzte und Patienten den Aufwand der Dokumentation und entscheiden sich gegen einen Einschluss in eine Registerstudie.

Erwartungen an Registerstudien

Wie das oben genannte Beispiel zeigt, können Register nicht alle Fragen, die im Rahmen der Nutzenbewertung auftreten, beantworten. Bei Registern ist jedoch anzustreben, dass in das Register alle Patienten eingeschlossen werden, bei denen in Deutschland das entsprechende Arzneimittel angewendet wird. Zumindest müssen die eingeschlossenen Patienten eine repräsentative Auswahl darstellen und es muss nachvollzogen werden können, welche Patienten nicht in

die Register eingeschlossen wurden. Mit dem Thema Register haben sich in der Vergangenheit unterschiedliche akademische Institutionen, HTA-Agenturen als auch die Zulassungsbehörden (EMA und FDA) beschäftigt. Unter anderem wurde in EUnetHTA ein Qualitätskriterienkatalog erarbeitet, an dem man sich bei der Bewertung der Qualität von Registern orientieren kann. Dieses Instrument umfasst einen dreistufigen Bewertungsprozess, an dessen Ende eine automatische Beurteilung ausgegeben wird (siehe Abbildung 3).

REQueST – Rahmenkriterien zur transparenten Qualitätsbewertung der Datenerhebung in Registern

Area	Item	Colour rating
Methodological Information	1. Type of registry	
	2. Use for registry-based studies and previous publications	
	3. Geographical and organisational setting	
	4. Duration	
	5. Size	
	6. Inclusion and exclusion criteria	
	7. Follow-up	
	8. Confounders	
Essential Standards	9. Registry aims and methodology	
	10. Governance	
	11. Informed consent	
	12. Data dictionary	
	13. Minimum data set	
	14. Standard definitions, terminology and specifications	
	15. Data collection	
	16. Quality assurance	
	17. Data cleaning	
	18. Missing data	
	19. Financing	
	20. Protection, security and safeguards	
Additional Requirements	21. Interoperability and readiness for data linkage	
	22. Data sources	
	23. Ethics	

Quelle: EUnetHTA, [online] <https://eunetha.eu/request-tool-and-its-vision-paper/>

Abbildung 3: EUnetHTA hat einen Qualitätskriterienkatalog erarbeitet, an dem man sich bei der Bewertung der Qualität von Registern orientieren kann. Dieses Instrument umfasst einen dreistufigen Bewertungsprozess.

Eine der wichtigsten Herausforderungen für die Erhebung von Daten, die nicht randomisiert sind, wird bleiben, systematisch Confounder zu identifizieren, an mögliche oder noch nicht bekannte Confounder zu denken und diese Charakteristika zu erheben, um in den Auswertungen entsprechende Adjustierungen zu berücksichtigen. Das Problem ist, dass durch die Schwere der Erkrankung und der erwartete bzw. erhoffte Therapieeffekt zu einem Selektionsbias bei der Patientenauswahl in der klinischen Praxis und damit in der Datenerhebung führen wird. Deswegen wäre es umso wichtiger, eben auch die Patienten zu erfassen, die nicht die Therapie erhalten. Der Selektionsbias lässt sich vorab kaum vermeiden, da es sich um anwendungsbegleitende Datenerhebungen handelt, die unverblindet und in der Regel nicht randomisiert durchgeführt werden.

Des Weiteren wäre es wichtig, dass man sich auf pragmatische, tatsächlich patientenrelevante Endpunkte fokussiert sowie Vortherapien und Nachfolgetherapien, Behandlungsdauern, Therapieabbrüche und deren Gründe aber auch unerwünschte Ereignisse in einer Form erfasst werden, die eine Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung ermöglichen.

Wie jedoch im Einzelfall ein Register als geeignet bewertet wird, wird sicherlich auch von der präspezifizierten Fragestellung abhängen. Ob es zukünftig Möglichkeiten gibt, dass auch Registerbetreiber mit dem G-BA in Interaktion treten können, um sich über erforderliche Qualitätskriterien und Anpassungsbedarfe auszutauschen, bleibt vorerst offen und abzuwarten, wie der G-BA mit diesen Instrumenten umgeht, die ihm in die Hand gegeben worden sind. Insbesondere die Frage, für welchen Wirkstoff und bei welcher Evidenzlage sich der G-BA für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung in Form von Registern entscheidet, ist für Unternehmen planungsrelevant.

Denn wenn absehbar ist, dass der betroffene Wirkstoff unter die Auswahlkriterien für eine AbD fallen könnte, ist eine rechtzeitige Interaktion mit dem G-BA möglich. Unter diesen Kriterien wird es sicherlich eine Rolle spielen, wie sicher die Ergebnisse zu den wichtigen patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung sein werden.

Insbesondere muss betrachtet werden, ob Unsicherheiten in Bezug auf die Nachhaltigkeit der Effekte bestehen, ob vorwiegend nur Surrogatendpunkte gemessen wurden und ob zu erwarten ist, dass bei einem längeren Studienverlauf sich Ergebnisse aus den Surrogatendpunkten in wichtigen patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln können. Neben unzureichenden Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten und einer zu kurzen Studiendauer kann auch eine Rolle spielen, ob für die Versorgung hochrelevante Patientenpopulationen im Studienprogramm nicht oder nur sehr unzureichend adressiert worden sind. Darüber hinaus ist zu prüfen, inwiefern auch Daten zu einer Kontrolle erhoben werden können und über welchen Zeitraum die Daten erhoben werden sollen.

Deshalb ist vorab die Fragestellung so konkret wie möglich zu definieren, dass die fehlenden Daten in einem zeitlich planbaren Verfahren auch erhoben werden können. Optimalerweise kann man auf bestehende Indikationsregister zurückgreifen. Dabei ist immer zu berücksichtigen, dass die Datenerhebung für eine Quantifizierung des Zusatznutzens geeignet sein muss. Wenn dies von vornherein ausgeschlossen werden kann, erscheint eine weitere Datengenerierung nicht sinnvoll. Somit ist die Anzahl der Verfahren, für die eine AbD beauftragt wird, nicht nur vor dem Hintergrund der auch fachlich zu leistenden Vorarbeit, von jetzigem Standpunkt aus betrachtet eher eingegrenzt.

Fazit

Ziel einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung kann nicht eine generelle Mängelbeseitigung für zuvor schlecht erhobene Nutzenbewertungsdaten sein oder die Beantwortung jedweder Fragestellung, die in der Nutzenbewertung unbeantwortet blieb. Es ist zu prüfen, auch unter Berücksichtigung von Verhältnismäßigkeits- und Zweckmäßigkeitss Gesichtspunkten, bei welcher Evidenzlage eine anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden soll. Die erhobenen Daten müssen wesentliche Endpunkte (sowohl Nutzen als auch Schadensaspekte) umfassen und müssen zuvor systematisch auf ihren Patientennutzen überprüft worden sein, um bei dem Ressourcenaufwand unter allen Umständen zu vermeiden, dass eine Verschwendung von Kapazitäten und Patientendaten für einen inkrementellen Wissensgewinn angestoßen wird.

Eine Datenerhebung für bereits beantwortete oder für den Patienten nicht wesentliche Fragestellungen zu veranlassen, ist nicht sinnvoll. Optimal wäre natürlich, wenn ein Weg gefunden werden könnte, der eine Verfügbarkeit der Evidenz auf anderem Evidenzlevel und bereits zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung ermöglicht. Wenn aber eine Datenerhebung für erforderlich gehalten wird, ist es umso wichtiger, dass die Datenqualität hinreichend ist, um den Zusatznutzen zu quantifizieren oder gegebenenfalls neue Evidenzlücken zu benennen.

Die Qualität der Daten und deren Interpretierbarkeit darf nicht in Abhängigkeit vom positiven oder negativen Ergebnis mit unterschiedlichen Maßstäben diskutiert werden. Dafür sind die Regelungen des GSAV eine große Hilfe, denn die Instrumente über nachgelagerte Erstattungsverhandlungen und Einschränkungen des Verordnerkreises können den Forderungen den notwendigen Nachdruck verleihen, nehmen aber gleichzeitig den G-BA in die Verantwortung, seine Forderungen zu konkretisieren.

Registerstudien und Register stellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung ein Instrument dar, mit welchem Daten in allen Endpunktkategorien (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) auch vergleichend erhoben werden können.

Die Beauftragung des pharmazeutischen Unternehmers birgt Risiko, dass aus Machbarkeitsgründen wieder vermehrt Produktregister aufgesetzt werden, die eigentlich vermieden werden sollten. Eine zentrale Registerstelle, die sowohl mit Datenmanagement, Evidenzrecherchen und Infrastruktur unterstützen könnte, wäre optimal um Struktur in die derzeitig zerfaserte Registerlandschaft mit Kompatibilitätsproblemen, Klassifikations- und Standardisierungsproblemen und mangelnder Datenqualität und -transparenz zu bringen.

Literatur

- ¹ Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ* 2016.
- ² European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. 2017. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/01/news_detail_002680.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- ³ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V (Beschlussdatum 3.05. 2019) [online]. [Zugriff: 18.12.2019]. <https://www.g-ba.de/beschluesse/3773/>
- ⁴ Bouvy et al. PDS 2017;26(12):1442-50 Registries in European post-marketing surveillance: a retrospective analysis of centrally approved products, 2005-2013.
- ⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss, Tragende Gründe zur Nutzenbewertung von Asfotase alfa (Beschlussdatum: 17.03.2016) [online]. [Zugriff: 18.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/190/#beschluesse>

Registerdaten der GPOH am Beispiel der NHL-BFM Studiengruppe

Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster

Die Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) tragen durch aufeinanderfolgende Therapieoptimierungsstudien und Register zur systematischen Verbesserung der Therapieergebnisse für Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen bei. Populationsbasierte Rekrutierung sowie hoch entwickelte Infrastruktur der teilnehmenden Zentren und Referenzlabore sind wichtige Charakteristika der GPOH-Studiengruppen. Essenziellen Anforderung für die zukünftige Nutzung der bestehenden GPOH-Register, dargestellt am Beispiel der NHL-BFM Studiengruppe (Non-Hodgkin Lymphom Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster), bei neu zugelassenen Arzneimitteln, sind erfüllbare Fallzahlforderungen sowie praktikable und im Aufwand angemessene Anforderungen an die Organisation, Administration und Finanzierung der bestehenden Register.

Kinderhämatologie und -onkologie in Deutschland

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 2500 bis 3000 Kinder und Jugendliche an Krebs. Jungen sind dabei etwas häufiger betroffen als Mädchen.¹ Das 1980 gegründete Deutsche Kinderkrebsregister stellt jährlich aktuelle Analysen zu Inzidenzen und epidemiologischen Daten zur Verfügung. Abhängig von der Art der Krebserkrankung variiert das typische Erkrankungsalter, prinzipiell treten Krebserkrankungen jedoch in jedem Kindes- und Jugendalter auf.

Die häufigsten Subgruppen sind Leukämien (30 Prozent), ZNS-Tumore (24 Prozent), Lymphome (14 Prozent), Weichteilsarkome (6 Prozent), gefolgt von peripheren Nervenzelltumoren, Knochentumoren, Keimzelltumoren, Karzinomen, Nierentumoren, Retinoblastomen, Lebertumoren und anderen Tumoren mit jeweils unter fünf Prozent Anteil. Die histologischen Subgruppen unterscheiden sich signifikant von den häufigen Krebsarten bei Erwachsenen. Die in diesem Lebensalter typischen Karzinome betragen nur drei Prozent der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Unter anderem aus diesen Unterschieden ergibt sich, dass die Versorgung von Kindern- und Jugendlichen mit Krebs erhebliche Unterschiede zur Versorgung erwachsener Patienten aufweist.

Dramatische Verbesserungen der Überlebenswahrscheinlichkeit für Kinder und Jugendliche mit malignen Erkrankungen in Deutschland

Um 1940 betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für Kinder und Jugendliche unabhängig vom Subtyp der Krebserkrankungen unter 20 Prozent; die einzige Ausnahme stellten Hodgkin-Lymphome dar.² Im Jahr 2010 betrug dagegen die Überlebenswahrscheinlichkeit für Neuroblastome, Hirntumore, Rhabdomyosarkome, akute myeloische Leuk-

ämien, Ewing- und Osteosarkome ca. 60 bis 80 Prozent und für akute lymphoblastische Leukämien, Hodgkin Lymphome, Non-Hodgkin Lymphome (NHL), Wilms Tumore und Keimzelltumore über 80 Prozent.

Strukturierte Therapieoptimierung durch aufeinanderfolgende akademische Therapieoptimierungsstudien

Die gemeinsame kooperative Umsetzung akademisch initiierten Therapieoptimierungsstudien (TOS) unter Beteiligung aller behandelnden Zentren in Deutschland ist wesentlich für die Verbesserung der Überlebenschancen verantwortlich.³ Charakteristika der TOS der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) sind der Einsatz von Zytostatika-Kombinationen, wobei es sich i.d.R. um zugelassene Substanzen handelt. In zeitlich aufeinanderfolgenden TOS wird jeweils die aktuelle Standardtherapie meist randomisiert bezüglich einzelner Fragestellungen modifiziert und prospektiv evaluiert.



Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt ist Ärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinder-Hämatologie und -Onkologie. Seit 2011 leitet sie die NHL-BFM Studiengruppe und ist seit 2019 stellvertretende Vorsitzende im Vorstand der GPOH. Ärztlich ist sie in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Universitätsklinikum Münster tätig.

Auf diese Weise wird eine kontinuierliche systematische Verbesserung der Standardtherapie erzielt. Das Ziel der TOS ist eine Therapieoptimierung im Sinne der Outcome-Optimierung für die Patienten. Im Gegensatz zu den typischen klinischen Studien der Pharmaindustrie besteht das Ziel zumeist nicht in der Prüfung einzelner (neuer) Substanzen oder der Zulassung von Präparaten. Ein weiteres Charakteristikum der TOS der GPOH ist die populationsbasierte Rekrutierung aller neu diagnostizierten Patienten in die jeweilige TOS.

Mit Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes im Jahr 2004 wurde die Umsetzung von akademischen TOS in der Kinderonkologie erheblich erschwert und der stetige Optimierungsprozess deutlich gebremst. Dies ist mit den regulatorischen Auflagen und dem damit verbundenen administrativen Aufwand für klinische Studien begründet, da nicht zwischen industrie-gesponserten „Zulassungsstudien“ und akademisch initiierten und durch öffentliche Förderungen finanzierten Therapieoptimierungsstudien mit zugelassenen Substanzen differenziert wird.

GPOH und Strukturen in der Kinderonkologie

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ist aus Arbeitsgemeinschaften hervorgegangen und wurde 1974 als wissenschaftliche Fachgesellschaft gegründet. Von der GPOH wurden u.a. Regeln für kooperative Studien (GPOH-Studienregeln) erarbeitet und verabschiedet. Dort ist u.a. festgehalten, dass in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie die Behandlung in Therapieoptimierungsstudien national und international als Standard der Patientenversorgung gilt.

Ebenso wird die Vergabe des Mandates zur Leitung von Studiengruppen geregelt und festgelegt, dass jede Studiengruppenleitung durch eine Studienkommission ergänzt wird. Die Mandate werden durch eine Wahl der GPOH-Mit-

glieder vergeben und sind zeitlich begrenzt. Zur Zeit sind in der GPOH etwa 30 Studiengruppen aktiv organisiert, die neben allen relevanten onkologischen Erkrankungen auch hämatologische Erkrankungen umfassen.

Charakteristika der GPOH-Studiengruppen

Unabhängig vom Subtyp der Krebserkrankung bzw. Studiengruppe weisen die meisten bzw. alle Studiengruppen gemeinsame Charakteristika auf. Das Ziel besteht in der Umsetzung aufeinanderfolgender Therapieoptimierungsstudien, um so zur Verbesserung der Therapie und des Outcomes beizutragen. Aufgrund der administrativen und finanziellen Anforderungen an die Initiierung und Umsetzung klinischer Studien seit 2004, nutzen viele Studiengruppen Register für die Datensammlung und den Erkenntnisgewinn zu seltenen Subtypen, Zwischenperioden zwischen klinischen Studien, zur vollständigen Rekrutierung aller Patienten inklusive derer, die die Ein- und Ausschlusskriterien klinischer Studien nicht erfüllt haben und zur strukturierten Langzeitbeobachtung.

Die Studiengruppen leisten eine kontinuierliche und populationsbasierte Rekrutierung (mindestens in Deutschland) inklusive Dokumentation von Patientencharakteristika, Diagnostik, Therapie und Outcome. Für die meisten Studiengruppen erfolgt diese Dokumentation über das Remote-Data-Entry System Marvin. Bezüglich der Vollständigkeit der dokumentierten Fälle erfolgt ein Datenabgleich mit dem Kinderkrebsregister. Ebenso leistet das Kinderkrebsregister ein Langzeit-Follow-up der Patienten mit entsprechendem Datenaustausch mit den Studiengruppen.

Beitrag der G-BA-Vereinbarung von 2007 für die Kinderonkologie

Die Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die

stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten regelt darüber hinaus relevante Aspekte der Patientenversorgung.⁴ Zweck und Ziele der Vereinbarung sind die Sicherung und Verbesserung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität, sowie der Versorgung und Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten im Alter von 0 bis einschließlich 17 Jahren mit einer pädiatrisch-hämato-onkologischen Krankheit.

Die Vereinbarung definiert Zentren für pädiatrisch-hämato-onkologische Versorgung und deren infrastrukturelle Voraussetzung. Zudem umfasst sie die Verpflichtung zur Diagnosesicherung über Referenzlabore der jeweiligen Studiengruppe, wenn immer möglich, die Einbringung von Patienten in klinische Studien und die Verpflichtung zur Meldung der Patienten an das Kinderkrebsregister. Die an den Studien (und Registern) der GPOH teilnehmenden Zentren der GPOH müssen die „G-BA-Kriterien“ erfüllen.

Herausforderungen und Nutzen von GPOH-Studiengruppen am Beispiel der NHL-BFM Gruppe

Als konkretes Beispiel für die Aktivitäten einer GPOH-Studiengruppe und den Nutzen von Registern soll die NHL-BFM Studiengruppe dienen, die für Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen (NHL) zuständig ist. Zu den Zielen der Studiengruppe gehören unter anderem:

- die lückenlose populationsbasierte Registrierung aller neu diagnostizierten NHL sowie von Rezidiven
- die Verbesserung des Outcomes für Kinder und Jugendliche mit NHL
- die systematische Weiterentwicklung der Therapie in Therapieoptimierungsstudien
- die Sicherung der hohen Qualität von Diagnosesicherung und Therapie
- die Gewährleistung bzw. Verbesserung der Patientensicherheit

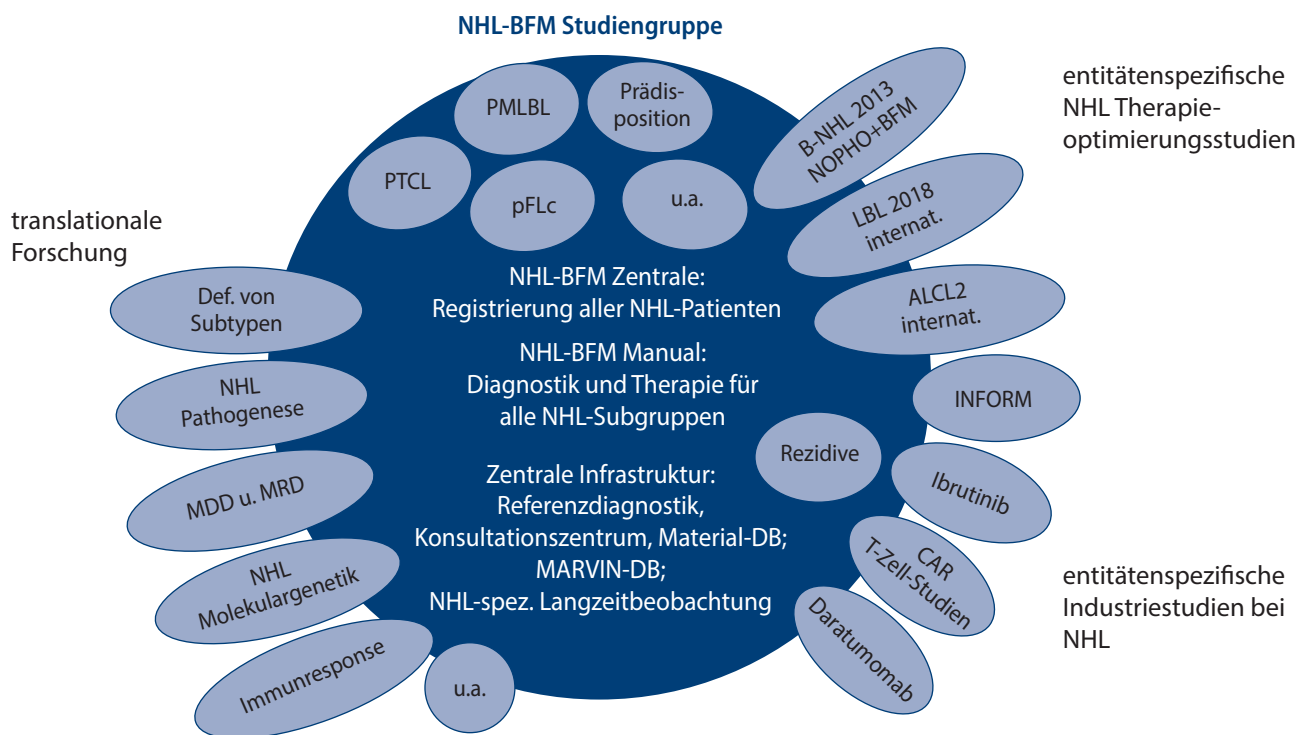
- die Identifikation von therapeutisch bzw. prognostisch relevanten Subgruppen durch translationale Forschung
 - die Integration neuer Substanzen in angemessener Zeit insbesondere
 - für refraktäre und rezidierte Fälle mit ungünstiger Prognose
 - zur Reduktion von Akut- und Langzeitnebenwirkungen.
- Die NHL-BFM Studiengruppe umfasst dabei die Länder Deutschland, Österreich, Schweiz, und Tschechien. In

Deutschland gehören rund 55 Zentren zur NHL-BFM Studiengruppe, wobei es sich überwiegend um entsprechende kinderhämato-onkologische Kliniken/Abteilungen an Universitätskliniken, aber auch an nicht-universitäre Krankenhäuser handelt.

Organisationsstruktur der NHL-BFM Studiengruppe

Das Mandat für die Leitung der NHL-BFM Studiengruppe liegt seit 2011 bei Frau Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt, UKM

Schematische Darstellung der Struktur der NHL-BFM Studiengruppe



Quelle: Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt

Abbildung 1: In Deutschland gehören rund 55 Zentren zur NHL-BFM-Studiengruppe. Dabei handelt es sich überwiegend um kinderhämato-onkologische Kliniken/Abteilungen an Universitätskliniken, aber auch nicht-universitären Kliniken.

Münster, und Herrn Professor Dr. W. Wößmann, UKE Hamburg, die von einer interdisziplinär besetzten NHL-BFM Studienkommission unterstützt werden. Kern der NHL-BFM Studiengruppe ist die NHL-BFM Zentrale, in der alle neu diagnostizierten Patienten in das NHL-BFM Registry 2012 registriert werden (siehe Abbildung 1).

Den teilnehmenden Zentren steht eine Zusammenfassung des Goldstandards zu Diagnostik und Therapie der einzelnen NHL-Subtypen zur Verfügung. Die zentrale Infrastruktur umfasst Referenzlabore zur Diagnosesicherung, die für alle Patienten angestrebt wird, eine angeschlossene Materialbank, eine zentrale Register-Datenbank deren registerspezifische Dokumentationsbögen (CRFs) die teilnehmenden Zentren über ein Remote-Data-Entry System ausfüllen, eine Langzeitbeobachtung und als wichtiges Element eine zentrale Konsultationsstelle für alle teilnehmenden Zentren. Auf diese Weise ist die Erfassung seltener Subtypen (z.B. PMLBL) und Rezidive gesichert. Für die größeren Subgruppen initiiert die NHL-BFM Studiengruppe klinische Studien (TOS) mit randomisierten Fragestellungen.

Der Sponsor dieser Studien wie z.B. LBL 2018 sind akademische Einrichtungen wie das Universitätsklinikum Münster oder die gGmbH der GPOH. Die finanzielle Förderung erfolgt nach einem Peer-Review-Verfahren durch die Deutsche Krebshilfe oder die Deutsche Kinderkrebsstiftung. Die Daten der Studien werden mit den Daten des NHL-Registers zusammengeführt. Patienten mit einem Rezidiv werden hinsichtlich ihrer Eligibility für pharmagesponserte Zulassungsstudien wie z.B. Ibrutinib gescreent und ggf. die Rekrutierung angestrebt. Angegliedert an das NHL-BFM-Registry sind translationale Forschungsprojekte wie z.B. zur NHL-Pathogenese.

Sicherung der Datenqualität in der NHL-BFM Studiengruppe

Auf mehreren Ebenen erfolgt die Sicherung der Datenqualität. Eine Auswahl der kontinuierlichen Maßnahmen ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Rolle der NHL-BFM Studiengruppe beim Drug Development

Neue Substanzen mit Rekrutierung zusätzlicher Wirkmechanismen können zu den Zielen der NHL-BFM Studiengruppe, der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeiten und der Reduktion der Akut- und Langzeittoxizitäten, beitragen. Aus diesem Grund beteiligen sich die Mitglieder NHL-BFM Studiengruppe aktiv an Advisory Boards und den Pediatric-Investigation-Plan (PIP) Entwicklungen der Pharmaindustrie zu vielversprechenden Substanzen.

Daraus resultierende pharma-gesponserte Studien werden über die fünf Phase I/II-Verbünde der GPOH in einer sehr limitierten Zahl qualifizierter Zentren geöffnet. Die NHL-BFM Studienzentrale übernimmt hierzu koordinierende Funktion. Zusätzlich besteht für NHL Rezidive die Option, am INFORM-Register (<https://www.dkfz.de/de/inform/index.html>) teilzunehmen.

In diesem Projekt werden Tumorproben molekulargenetisch untersucht und ein interdisziplinäres Expertengremium diskutiert die klinische Relevanz der gefundenen Veränderungen.⁵ Das NHL-BFM Registry bietet hierbei in gewissen Rahmen bereits heute die Möglichkeit, Outcome und Langzeitfolgen nach Anwendung neuer Arzneimittel nachzuvollziehen.

Perspektiven der NHL-BFM Studiengruppe

Um die übergeordneten Ziele der Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Reduktion von Akut- und Langzeittoxizität für NHL-Patienten – die ohne Thera-

Auswahl der Maßnahmen zur Sicherung der Datenqualität

Strukturell	Maßnahmen in den Zentren	Maßnahmen in der NHL-BFM Studienzentrale
entitätsspezifische Plausibilitätskontrollen im RDE System	Dokumentation durch trainierte Mitarbeiter	Definition von Zielen und statistischem Plan
Nutzung eines entitätsspezifischen „Basisdatensatz“ über Dekaden	Monitoring und Audits im Rahmen klinischer Studien	strukturierte Dokumentation definierter Datenfelder, ggf. zusätzlich Arztbriefe oder Konsultationsanfragen
		kontinuierliches zentrales Monitoring der Datenqualität und Stellung von Queries
		dreimal pro Woche stattfindende Fallkonferenzen in der Studienzentrale
		regelmäßige Auswertung der Daten und Präsentation gegenüber den teilnehmenden Zentren

Quelle: Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt

Tabelle 1: Die Sicherung der Datenqualität erfolgt auf mehreren Ebenen – durch Maßnahmen struktureller Art, in den beteiligten Zentren sowie in der Studienzentrale.

pie rasch versterben würden – erreichen zu können, ist für die NHL-BFM Gruppe die Fortsetzung des NHL-BFM Registers essenziell. Um die Überlebenschance für Patienten mit schlechter Prognose und kleinen Subgruppen zu verbessern, benötigen die Patienten Zugang zu neuen Substanzen.⁶

Jahre- bis jahrzehntelange Verzögerungen in der Zulassung neuer Substanzen für Patienten mit Rezidiven sind in Anbetracht der Überlebenschancen von 20 bis 30 Prozent mit aktuellen Chemotherapieregimen nicht akzeptabel. Die Einbindung der NHL-BFM Gruppe bzw. der europäischen Studiengruppen in die Priorisierung und das Trial Design für PIPs sichern die Orientierung am Bedarf (Medical Need) der Patienten. Hierbei können die Studiengrup-

pen unter anderem zur Nutzen-Risikoabwägung bzw. Indikationsstellung beitragen, da entsprechende Patientengruppen und deren Bedarf anhand der Registerauswertungen charakterisiert werden können.

Die Studiengruppen bieten darüber hinaus die Infrastruktur zur Diagnosesicherung und translationalen Forschung über die Referenzlabore. Zusätzlich sind die teilnehmenden Zentren der NHL-BFM Studiengruppe hinsichtlich der Durchführung von Registern und klinischen Studien erfahren und trainiert, ebenso steht die erforderliche Infrastruktur in den Kliniken bereit und wird durch die „G-BA-Kriterien“ gesichert.

Richtungsweisend wird hierbei möglicherweise die breit basierte Initiative „B-NHL Accalerate“ sein, in der Patienten-

vertreter, internationale Studiengruppen, Regulators und Pharmaindustrie planen, in einem konzertierten Projekt die systematische Überprüfung neuer Substanzen für eine bestimmte Subgruppe von NHL-Rezidiven zu priorisieren, umzusetzen und für die Patienten verfügbar zu machen.⁷ Die frühzeitige Einbeziehung der internationalen NHL Studiengruppenleiter sichert dabei eine „am Bedarf orientierte“ Priorisierung unabhängig von Ergebnissen bei erwachsenen Patienten und die Orientierung am Wirkmechanismus und nicht ausschließlich an der histologischen Entität.

Die aktuellen Diskussionen zur B-NHL Accelerate-Plattform basieren dabei weitgehend auf den Daten der internationalen Studiengruppen, die in Registern generiert wurden. Diese akademisch initiierten Register stehen entsprechend nach Zulassung neuer Substanzen für die Auswertung der Relevanz des entsprechenden Arzneimittels und Outcome der Patienten zur Verfügung. Hier bietet die NHL-BFM Studiengruppe basierend auf dem NHL-Register unter anderem:

- Kenntnis über „Medical Needs“
- etablierte und bezüglich Wirkung und Nebenwirkung bekannte Standardtherapie
- hoch entwickelte und stabile Infrastruktur (Diagnostik, Dokumentation, Prüfzentrenqualifikation, Nachsorge etc.)
- hohe Datenqualität
- populationsbasierte Rekrutierung
- internationale Kooperationen mit festen Partnern.

Die beiden essenziellen Anforderung für die zukünftige Nutzung der bestehenden Register der GPOH, hier dargestellt am Beispiel der NHL-BFM Studiengruppe, bei der Überprüfung von Arzneimitteln, die mit Auflagen zugelassen werden, sind in angemessener Zeit erfüllbare statistische Pläne und Fallzahlforderungen sowie praktikable und im Aufwand angemessene Anforderungen an die Organi-

sation, Administration und Finanzierung der bestehenden Register. Es gilt zu vermeiden, dass starre Anforderungen definiert werden, die den Kontext der jeweiligen Register nicht berücksichtigen (können) und deren Umsetzung dem Aufwand klinischer Studien gleichkommen wird und somit unweigerlich wieder zu Verzögerungen in der Zugänglichkeit neuer Substanzen für Kinder- und Jugendliche mit Krebserkrankungen führen werden.

Literatur

¹ Deutsches Kinderkrebsregister DKKR, Jahresbericht 2018.

² Rossig C et al., (2013): Effective Childhood Cancer Treatment: The Impact of Large Scale Clinical Trials in Germany and Austria. *Pediatr Blood Cancer* 60.

³ Creutzig U et al., (2003): Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Dtsch Arztebl* 100: A-842 / B-712 / C-665.

⁴ „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006 In-Kraft-Treten am 1. Januar 2007, *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A-2062 / B-1774 / C-1718.

⁵ Gröbner S et al., (2018): The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555: 321-27.

⁶ Pfister S und Witt O (2018): Pädiatrische Onkologie: Medical need – Medikamente für krebskranke Kinder. *Dtsch Arztebl*; 115.

⁷ Pearson A et al. (2019): ACCERELARE and European Medicine Agency Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for mature B-cell malignancies in children. *European Journal of Cancer* 110:74-85.

Das NeuroTransData-Register am Beispiel der Multiplen Sklerose

Prof. Dr. Stefan Braune – Head of NTD RWE Data Management | Dr. Arnfin Bergmann – CEO NTD

Die NeuroTransData GmbH (NTD) ist ein deutschlandweites Ärztenetzwerk im Bereich der Neurologie und Psychiatrie. Als Vorreiter der Digitalisierung und personalisierten Medizin betreibt das NTD-Netzwerk bereits seit 2008 eine Registerdatenbank, die durch geeignete technische und organisatorische Maßnahmen eine hohe Datendichte und -qualität aufweist. Die Datenbank stellt die Grundlage innovativer Entwicklungen für eine optimierte Patientenversorgung dar. Die Methodik zur Analyse von Real-World-Daten hat sich in den vergangenen Jahren signifikant verbessert, sodass Daten zur Real-World-Evidence hinsichtlich Qualität, Validität und Robustheit einen mit klinischen Studien vergleichbaren Standard erreichen können.



Ärztenetzwerk NeuroTransData

Die NeuroTransData GmbH ist ein deutschlandweites Ärztenetzwerk im Bereich der Neurologie und Psychiatrie. Die Gesellschafter rekrutieren sich aus modernen, leistungsstarken und voll digitalisierten Praxen mit großer Patientenzahl, die clusterartig über Deutschland verteilt sind. Die Gesellschaft besteht aktuell aus 66 Praxen und 133 Gesellschaftern. Pro Jahr werden über 600 000 Patienten in den Praxen des Ärztenetzwerkes behandelt. Das Ziel des Netzwerkes ist eine qualitativ hochwertige, individualisierte Behandlung der Patienten durch Einsatz moderner Technologien und Behandlungsmethoden.

Fundament dieses von Ärzten für Ärzte und Patienten betriebenen Netzwerkes ist das Selbstverständnis einerseits durch innovative Lösungen die Patientenversorgung zu optimieren, andererseits die durch die eigene ärztliche Tätigkeit generierten Daten aus dem Versorgungsalltag selbst zu verstehen und zu nutzen. Als Vorreiter der Digitalisierung und personalisierten Medizin betreibt das NTD-Netzwerk bereits seit 2008 eine Registerdatenbank, die derzeit in den Indikationen bipolare Störungen, Demenz, Epilepsie, Migräne, Multiple Sklerose (MS), Parkinson und Bewegungsstörungen sowie Schizophrenie aktiv ist. Schwerpunkt ist die MS-Datenbank, in der derzeit ca. 25 000 MS-Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 5,1 Jahren dokumentiert sind.

DESTINY – DatabasE-assisted Therapy decision support sYstem

Auf dem Grundgerüst der Datenbank hat das Netzwerk von 2012 bis heute Module zur Unterstützung der Ärzte und Patienten im Praxisalltag entwickelt, um eine Verbesserung der Interaktion zwischen Arzt und Patient zu erreichen und medizinische Daten mit dem Ziel der kontinuier-

lichen Therapiekontrolle und -optimierung zu erheben. Aufbauend auf diesem Grundgedanken entwickelte das Ärztenetzwerk NTD ein umfangreiches Konzept: DESTINY (siehe Abbildung 1).

Heute beinhaltet DESTINY ein Set verschiedener Module zur Unterstützung der Ärzte und Patienten (u.a. Therapie-Optimierung, Arzneimittel-Wechselwirkungen, Prädiktion des Krankheitsverlaufs, Biomarker-Testungen, Patienten-Portal mit bidirektionalem Datenaustausch).

DESTINY garantiert eine qualitativ hochwertige und nachvollziehbare Behandlung bei gleichzeitig geringeren Kosten (Reduktion der Krankenseinweisungen und Arztbesuche, Senkung der Arzneimittelkosten). Mit diesen Daten können zusätzlich wissenschaftlich interessante Fragestellungen in der Versorgungsforschung beantwortet werden. DESTINY ist nicht nur auf die Multiple Sklerose beschränkt, sondern auf andere Krankheitsbereiche skalierbar.

NTD-Registerdatenbank:

Hintergrundinformation

Herzstück von DESTINY ist die webbasierte NTD-Registerdatenbank, in die seit dem Jahr 2008 pseudonymisierte Patientendaten u.a. zur Diagnostik, Therapie und Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen und Gründen für einen Therapiewechsel einfließen. Die Datenbank wurde zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelt und 2012 von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und positiv votiert. Diese Einschätzung wurde im Jahre 2017 erneut von der Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein geprüft und positiv beschieden.

Das datenbankgestützte und seit 2013 webbasierte Register ist ein modulares System, das eine Basisdokumentation und eine Vielzahl von fachspezifischen Modulen (Versorgungsmodul, Registermodul, Studienmodul, Patientenmodul, Administrationsmodul) beinhaltet. Sämtliche erho-

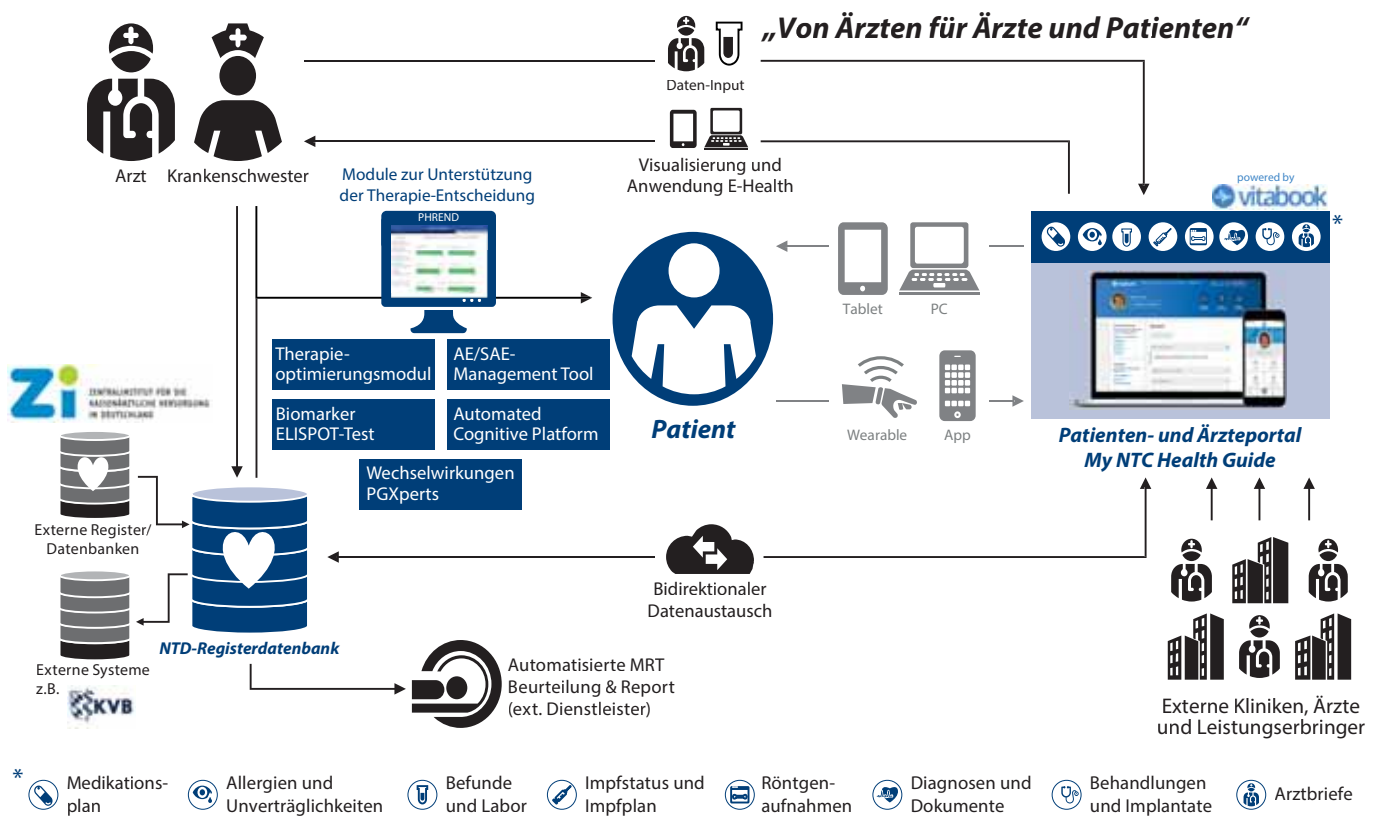


Professor Dr. Stefan Braune ist Facharzt für Neurologie. Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilian Universität München, Studium der Gesundheitsökonomie an der European Business School (Reichartshausen). Seit 2005 Professur an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, seit 2009 an der TU München. Seit 2001 am Neurozentrum Prien tätig.



Dr. Arnfin Bergmann ist Neurologe und Psychotherapeut. Nach seinem Medizinstudium war er einige Jahre in der Klinik tätig und wechselte dann für kurze Zeit in die Pharmaindustrie. Im Jahr 1995 eröffnete er seine eigene Praxis und praktiziert dort als leitender Arzt. Seit dem Gründungsjahr 2008 ist er Geschäftsführer des Ärztenetzwerks NeuroTrans-Data (NTD).

DESTINY – DatabasE-asiSted Therapy decsiON support sYstem



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 1: Das DESTINY-Konzept umfasst als Herzstück eine Registerdatenbank sowie verschiedene Module, die mit dem Ziel der Unterstützung von Ärzten und Patienten im Versorgungsalltag entwickelt worden sind.

benen Daten werden systematisch in jeder teilnehmenden Praxis gewonnen und in der Datenbank gespeichert. Die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes, insbesondere BDSG und EU-DSGVO, werden durch ein geeignetes Einwilligungs- und Verschlüsselungsverfahren gewährleistet. Versorgungsmodul und Registermodul verfügen über eine einheitliche, krankheitsspezifisch definierte Basisdoku-

mentation, während im Studienmodul zusätzliche Erhebungen für Register-Teilkollektive abgebildet werden. Aus Standardisierungsgründen werden Medikamente nach der jeweils gültigen ATC-Klassifikation sowie die Diagnosen nach der aktuellen Fassung der ICD-10 dokumentiert. Zur Therapieverlaufskontrolle und als Behandlungsunterstützung werden Krankheits- und Behandlungsverlauf patien-

tenbezogen grafisch dargestellt. Im Administrationsmodul werden Systemnutzer, Stammdaten der Praxen, sowie Studien und Metadaten verwaltet. Das Patientenmodul ermöglicht eine aktive Einbindung der Patienten in den Behandlungsprozess durch elektronische Fragebögen.

Vertraulichkeit, Integrität, Verfügbarkeit, Authentizität, Revisionsfähigkeit und Transparenz des Registers werden über angemessene technische und organisatorische Maßnahmen sichergestellt. Zur Datenqualitätskontrolle werden praxisbezogene Protokolle und Querys im Online-Register angezeigt und von den Praxen bearbeitet.

Das Register wird kontinuierlich gepflegt und an die Bedürfnisse der klinischen Praxis angepasst und erweitert. Durch den modularen Aufbau kann das System problemlos auf andere Indikations- und Anwendungsbereiche erweitert werden.

Derzeit sind in der NTD-Registerdatenbank folgende Indikationen verfügbar:

- Bipolare Störungen
- Demenz
- Epilepsie
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Parkinson und Bewegungsstörungen und
- Schizophrenie.

Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Datenerfassung

Werktäglich werden Daten durch Mitarbeiter des NTD-Praxis-Netzwerks in die Registerdatenbank eingepflegt. Darüber hinaus können Daten aus externen Quellen importiert werden. Zur Sicherung der Qualität der Daten werden verschiedene Maßnahmen ergriffen, die im Folgenden erläutert werden.

Kontinuierliche Edukation zur Qualitätssicherung bei der Datenerfassung

Ärzte und medizinisches Fachpersonal aller teilnehmenden Praxen werden regelmäßig fortgebildet und speziell im Umgang mit der Datenbank und den angeschlossenen Modulen geschult. Hierzu dienen neben Webinaren auch Präsenzveranstaltungen und Workshops im Rahmen der jährlichen NTD-Distriktmeetings. Zur Optimierung der Datenbanknutzung und der Datenqualität sind in jedem Zentrum speziell geschulte Datenbank-Nurses angestellt. Die aktive Nutzung der Datenbank ist zudem als Qualitätskriterium in der Satzung der NTD verankert und wird in einem jährlichen Audit von einer externen Zertifizierungsstelle überprüft.

Neben der datenbank-spezifischen Ausbildung besitzen die dokumentierenden Nurses und Neurologen eine aktuelle GCP-Qualifikation. Für die Erfassung komplexer Instrumente, wie z.B. EDSS (Expanded Disability Status Scale), sind darüber hinaus spezielle Schulungen und Qualifikationsanforderungen zu erfüllen.

Automatisierte Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Datenqualität wird von einem Datenmanagement-Team der NeuroTransData geprüft und überwacht. Weitere Überprüfungen werden durch das Analytics-Team bei PricewaterhouseCoopers (PwC) durchgeführt.

Prüfungen im Frontend bei Eingabe

Das Web-Frontend zur Eingabe und Bearbeitung von Daten (User Interface, UI) kennt drei unterschiedliche Eingabetypen:

- 1. Auswahlliste:** Dem Nutzer wird eine festgelegte Liste von möglichen Auswahloptionen angezeigt, aus der er keinen oder exakt einen einzigen Wert auswählen kann. Die Darstellung orientiert sich an der Anzahl der anzu-

zeigenden Optionen. Bei einer geringen Anzahl wird eine Gruppe von Schaltflächen, bei einer hohen Anzahl eine Auswahlbox (DropDown) angezeigt. Eine Fehleingabe – Angabe von zwei Werten oder eines falschen Wertes – ist hierbei unmöglich.

2. Mehrfachauswahl: Hierbei wird eine Reihe von Auswahloptionen als Gruppe von Schaltflächen angezeigt. Der Nutzer kann hier keine, eine oder mehrere Optionen gleichzeitig markieren.

3. Freitexteingabe: Dem Nutzer wird ein Eingabefeld präsentiert, in dem er per Tastatur einen Wert eingeben kann. Bis auf wenige Ausnahmen handelt es sich hierbei um Datumsangaben oder Zahlenangaben. Bei Zahlenangabe wird als Platzhalter ein Hinweistext angezeigt, der den jeweils möglichen Minimal- und Maximalwert anzeigt sowie die Schrittweite. Mit Hilfe eines regulären Ausdrucks wird bereits bei Eingabe der Inhalt auf Korrektheit geprüft. Ein inkorrekt Wert wird nicht akzeptiert; die Speicherung des Modules – mit allen Eingabe- und Auswahlwerten – wird verhindert, indem die Schaltfläche zum Speichern des Modules deaktiviert wird.

Über die beschriebene Absicherung von Einzelfeldern gegen die Eingabe von fehlerhaften Werten können einfache Abhängigkeiten zweier Datenfelder innerhalb eines Modules abgebildet und ebenfalls automatisch überprüft werden. Das betrifft vor allem Feldpaare, in denen sich widersprechende Angaben getätigt werden können. Über die Definition dieser Abhängigkeiten ist es möglich, dynamisch Felder ein- oder auszublenden, wenn ein anderes Feld einen beliebigen oder einen bestimmten Wert annimmt.

Prüfung im Backend nach erfolgter Eingabe

Prüfungen wie die Plausibilität von Datenfeldern in Abhän-

gigkeit von ein oder mehreren anderen sind bei komplexeren Beziehungen über das Frontend nicht möglich. Für solche Prüfungen werden wöchentlich, automatisiert Skript-Programme auf dem zentralen Datenbankserver (Backend) ausgeführt, die eine solche tiefgreifende Überprüfung erlauben. Hierbei handelt es sich i.d.R. um in der Programmiersprache SQL (Structured Query Language) formulierte Programme, die direkt auf dem Datenbank-Management-System (DBMS) laufen und entsprechende Querys erzeugen. In Ausnahmefällen – bei sehr komplexen Berechnungen – können auch Überprüfungen durch Programme in höheren Programmiersprachen hinzugezogen werden.

Die Prüfungsergebnisse (Querys) werden der verantwortlichen Praxis als Prüfprotokoll beim Öffnen des Registers an prominenter Stelle angezeigt. Diese Prüfprotokolle werden sodann von den geschulten Datenbank-Nurses und Ärzten bearbeitet.

Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei Datenanalysen

Extraktion und Analyse von Daten für wissenschaftliche Projekte von NTD erfolgen in Zusammenarbeit mit PricewaterhouseCoopers (PwC) in Zürich. Dort steht ein Team hochqualifizierter Mathematiker und Statistiker zur Verfügung, die extern die extrahierten Datensätze sorgfältig bezüglich Datendichte, Datenkonsistenz, Plausibilität und Eingabefehlern analysieren, bevor die dann geprüften und qualifizierten Daten in den wissenschaftlichen Analysen eingesetzt werden. Für diese externe Qualitätssicherung durch PricewaterhouseCoopers (PwC) in Zürich bestehen standardisierte Protokolle zum Vorgehen und zur Dokumentation.

Neben den projektspezifischen Maßnahmen zur externen Qualitätssicherung wird die Datenqualität der indikationsspezifischen NTD-Register kontinuierlich von PwC überprüft. Die Ergebnisse fließen in den kontinuierlichen

Einteilung von Risiken anhand einer Risikomatrix

Probability (related cases)	Severity of harm (S)			
	Negligible (S1)	Minor (S2)	Moderate (S3)	Major (S4)
P5 frequent	IFRM (5)	ITL (12)	ITL (15)	ITL (20)
P4 probable	ACC (4)	IFRM (10)	ITL (12)	ITL (16)
P3 occasional	ACC (3)	IFRM (8)	IFRM (9)	ITL (12)
P2 remote	ACC (2)	ACC (4)	IFRM (6)	IFRM (8)
P1 probable	ACC (1)	ACC (2)	ACC (3)	ACC (4)

Risk Evaluation Score	Definition	Abbreviation
1–4	Acceptable	ACC
5–9	Investigate Further Risk Mitigation	IFRM
10–20	Intolerable, unacceptable	ITL

Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Tabelle 1: Die Einteilung der Risiken erfolgt anhand einer Risikomatrix mit dem Ziel, durch Qualitätssicherungsmaßnahmen das Eintrittsrisiko für kritische Risiken so weit wie möglich zu senken.

Prozess zur Verbesserung der Qualität bei Datendokumentation und -erfassung innerhalb des NTD-Netzwerks ein.

Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Reduzierung potenzieller Risiken als zentrales Instrument der Qualitätssicherung. Betrachtet werden hierzu sämtliche Prozesse von Dateneingabe bis Auswertung der Ergebnisse, u. a.:

- Funktionalität der Systeme
- Dateneingabe und Datentransfer
- Nutzerverhalten und -aktionen
- Beschreibungen, Instruktionen, Datenfeld-Benennungen.

Die Einteilung der Risiken erfolgt anhand einer Risikomatrix, aus der wiederum Maßnahmen zur Risiko-Minimierung

abgeleitet werden. Durch den Einsatz geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen wird nun versucht, das Eintrittsrisiko für kritische Risiken so weit wie möglich zu senken.

Datenschutz

Einwilligung (Informed Consent)

Die NTD-Registerdatenbank ist in ein hochqualifiziertes Datensicherheitssystem eingebunden, das zusammen mit der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) entwickelt und 2012 von der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und positiv votiert wurde. Eine erneute Prüfung in 2017 durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein bestätigte diese Einschätzung.

zung. Die gesetzlichen Vorgaben des Datenschutzes, insbesondere des BDSG und der DSGVO, werden durch ein geeignetes Einwilligungs- und Verschlüsselungsverfahren gewährleistet.

Die NTD Register-Datenbank wird zur Identifikation geeigneter Patienten für Studien, für patientenübergreifende Auswertungen im Rahmen von Versorgungsforschung und gesundheitsökonomischen Fragestellungen, sowie zur Kopplung mit klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen im Sinne eines Single Source-Ansatzes eingesetzt. Personenbezogene Daten der Patienten werden auf Grundlage einer Einwilligung verarbeitet (Art. 6 Abs. 1 lit. a DSGVO, Art. 9 Abs. 2 lit. 6 DSGVO).

Die personenbezogenen Daten werden langfristig gespeichert. Wenn ein Patient von der Teilnahme zurücktritt, werden keine weiteren Daten erhoben. Die bereits erhobenen Daten werden anonymisiert, d.h., ohne Rückschlussmöglichkeit auf die Person weiter genutzt. Eine direkte Zuordnung der Daten zur Person ist im Falle einer Anonymisierung ausgeschlossen. Auf Wunsch kann bei Widerruf der Einwilligung der Patient die Löschung der erhobenen Daten beantragen. Sollte NTD den Betrieb des Registers einstellen, geht die Nutzung der Daten auf den Rechtsnachfolger oder eine wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaft über.

Anonymisierungsprozess

Liste der Abkürzungen:

AID	Identifikationsnummer des behandelnden Arztes
KID	Daten eines definierten Kollektivs
IDAT	identifizierende Daten der Patienten
MDAT	medizinische Daten der Patienten
OrgDat	Stammdaten der Praxen und anderer Erhebungszentren

PID	Patientenidentifikationsnummer
PToken	Zugangscode eines Patienten
UID	User ID eines Patienten als Nutzer des Data Repository
VDB	Versorgungsdatenbank.

Die verschlüsselte Patientenliste mit IDAT und die Versorgungsdatenbank (VDB) mit MDAT werden getrennt betrieben. Ein Patient erhält eine mit den IDAT gespeicherte Identifikationsnummer im Data Repository, die PID. Diese ist dem behandelnden Arzt bekannt und dient der eindeutigen Verknüpfung von Primärdaten mit dem Data Repository. Zugriff auf das Versorgungsmodul besteht nur für den behandelnden Arzt (AID) im Behandlungszusammenhang. Die AID werden in der Organisationsdatenbank verwaltet. Regelmäßig wird von einer Einbehandler-Situation ausgegangen. Die behandelnden Ärzte erhalten daher bei entsprechender Berechtigung Zugriff auf die kompletten MDAT in jeglicher Form der Aufbereitung. Ein Zugriff auf MDAT erfolgt immer über die Patientenliste.

Ein Zugriff der NeuroTransData GmbH auf das Versorgungsmodul erfolgt ausschließlich zu Administrationszwecken. Die IDAT werden zentral verschlüsselt gespeichert. Hierbei kommt als symmetrisches Verschlüsselungsverfahren AES 256 gemäß Empfehlungen des Bundesamts für Sicherheit in der Informationstechnik zur Anwendung. Der Schlüssel ist nur dem behandelnden Arzt bekannt. Eine Entschlüsselung der IDAT durch die NeuroTransData GmbH ist somit ausgeschlossen. Die Schlüssel werden von einem externen Trust Center an der Ludwig-Maximilians-Universität München verwaltet. Bei Datenextraktion und Übermittlung an Externe (z.B. unabhängiges Statistikinstitut) wird der folgende Prozess angewendet:

1. Nur MDAT werden extrahiert
2. Die ursprüngliche PID wird durch einen zufälligen Wert ersetzt.

Patienten mit schubförmig verlaufender MS im NTD-MS-Register zwischen 2010 und 2018

Index Jahr	Anzahl RRMS Patienten	Arztbesuche dokumentiert pro Jahr	DMT Zyklen pro Jahr	Schübe pro Jahr	MRT pro Jahr
2010	5.286	16.647	4.564	1.846	3.137
2011	6.752	24.593	5.840	2.676	4.021
2012	7.126	23.620	6.289	2.636	3.117
2013	7.621	26.141	6.489	2.463	3.866
2014	7.679	28.574	7.635	2.094	3.978
2015	8.153	28.615	7.503	1.988	3.842
2016	8.372	29.694	7.496	1.776	3.688
2017	8.904	30.834	7.724	1.641	3.415
2018	8.532	28.917	7.182	1.261	3.427
2010–2018	17.079	237.635	13.272	18.381	32.491
Mittelwert/Jahr * pro Patient	7.603	3,47*	6.747	0,27*	0,47*
Standard-abweichung	1.105,43	2,44	1.056,49	0,59	0,71

RRMS = relapsing-remitting-multiple sclerosis; schubförmig-remittierende Multiple Sklerose;

DMT = disease modifying therapies, krankheitsmodifizierende Therapien;

MRT = Kernspintomographische Untersuchungen

Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Tabelle 2: Die Integration der Datenerfassung in den Alltag der Patientenversorgung wird an den Kennzahlen für die kontinuierlich über die Jahre gleichmäßig dokumentierte Datendichte deutlich.

Durch die ausschließliche Extraktion der MDAT und das Ersetzen der PID mit einem zufälligen Wert stellt NTD die vollständige Anonymisierung der Daten sicher.

Datenqualität

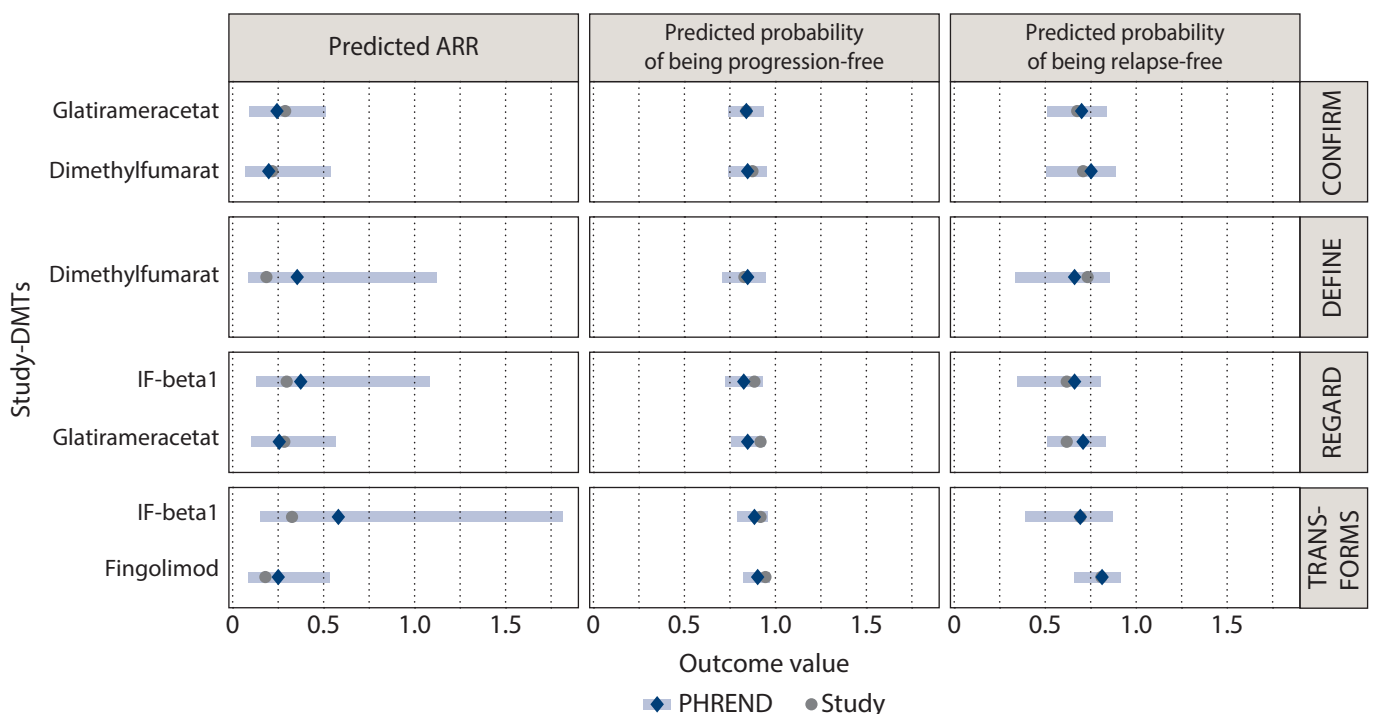
Durch Integration der Datenerfassung in den Alltag der Patientenversorgung gelingt es seit Jahren konstant, eine hohe Datendichte und -qualität zu erreichen. Die Kontinuität

der Datenerfassung lässt sich an den in Tabelle 2 illustrierten Kennzahlen dokumentieren.

Analysen und Auswertungen

Die seit 2008 erfassten Daten werden für die Versorgungsforschung genutzt. Hierfür werden die Informationen pseudonymisiert entsprechend der jeweiligen Fragestellung extrahiert und gepoolt sowie bei Übermittlung an

Vorhersage PHREND® vs. Studienverlauf für CONFIRM, DEFINE, REGARD, TRANSFORMS



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 2: Die Ergebnisse der von PHREND errechneten Vorhersagen für die Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente im Vergleich zu den Ergebnissen aus klinischen Studien belegen die Validität der Prädiktionen.

extern anhand des o.g. Prozesses anonymisiert. Aufgrund der hohen Datendichte und langen Beobachtungsdauer können auch komplexe Fragestellungen mit qualifizierten und validierten statistischen Methoden untersucht werden (z.B. vergleichende Wirksamkeitsanalysen von Medikamenten, Änderungen in den Charakteristika von Patientenkohorten, sozioökonomische Auswirkungen dieser Änderungen in der Versorgungslandschaft).

So unterstützt NTD/NTC seit Jahren mit Real-World-Daten z.B. die AMNOG-Verfahren (Arzneimittelmarktneuord-

nungsgesetz) zur Preisfindung bei Neuzulassung von Arzneimitteln. Wissenschaftliche Projekte werden regelmäßig auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt und in hochrangigen Journalen publiziert. NTD/NTC initiierte in den letzten Jahren gemeinsame Projekte mit akademischen Einrichtungen sowie Institutionen der medizinischen Versorgungslandschaft in Deutschland. Die NTD-Registerdaten bilden zudem die Grundlage für ambitionierte NTD-eigene Projekte wie die Prädiktion der Therapiewirksamkeit beim einzelnen Patienten mit schubförmig

Beurteilung des NTD-MS-Registers mittels der EUnetHTA-WP5b-Standards für Register

Area	Item	Individual score	Area score	Maximum score
Methodological Information	1. Type of registry	2	14	14
	2. Objectives and research questions	2		
	3. Setting	2		
	4. Duration	2		
	5. Size	2		
	6. Inclusion and exclusion criteria	2		
	7. Follow-up	2		
Essential Standards	8. Registry protocol	2	23	24
	9. Governance structure	2		
	10. Quality assurance	2		
	11. Financing	2		
	12. Data collection	2		
	13. Minimum data set	2		
	14. Data dictionary	2		
	15. Standard definitions, terminology and specifications	2		
	16. Confounders	1		
	17. Data cleaning	2		
	18. Protection, security and safeguards	2		
	19. Informed consent	2		
Additional Requirements	20. Interoperability readiness	1	5	6
	21. Data sources	2		
	22. Ethical committee	2		



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 3: Die Eunethta-Kriterien ermöglichen es, die Qualität indikationsspezifischer Register transparent überprüfbar zu machen.

verlaufender Multipler Sklerose (PHREND®) (siehe Abbildung 2).

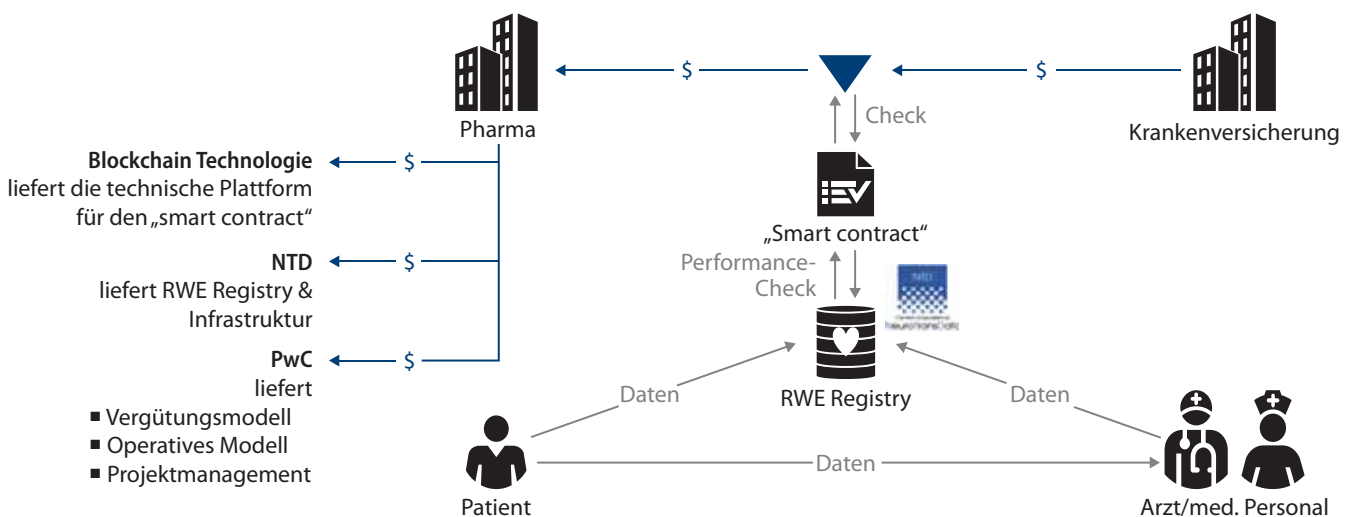
Umfangreiche Analysen mit etablierten mathematischen statistischen Verfahren belegen die Validität der für einen einzelnen Patienten getroffenen Prädiktionen bezüglich der bei ihm zu erwartenden Wirksamkeit der jeweiligen zur Verfügung stehenden Medikamente. Als Beispiel sind nachfolgend die Ergebnisse der PHREND® errechneten Vorhersagen für die Wirksamkeit im Vergleich zu tatsächlichen Ergebnissen aus klinischen Studien dargestellt,

die eine hohe Übereinstimmung dieser Ergebnisse für die jeweils vergleichbaren Patientenkohorten zeigen.

Ausblick

Die aktuellen konkreten Schritte der Zulassungsbehörden auf europäischer und nationaler Ebene werden die Qualität der bestehenden indikationsspezifischen Register transparent überprüfbar und damit vergleichbar machen. Es werden sich Qualitätskriterien entwickeln, die als Voraussetzung dafür definiert werden, welcher Schwierig-

Value-based payment-Modell mit Smart Contract



Quelle: NeuroTransData GmbH | NeuroTransConcept GmbH

Abbildung 4: Real-World-Daten können sowohl für vergleichende Nutzenbewertungen wie auch bei sozioökonomischen Verfahren wie dem Value-based-payment-Modell eingesetzt werden.

keitsgrad der Analyse und welche Aussagekraft der Ergebnisse auf der jeweiligen Datengrundlage qualifiziert und valide möglich sind. Am Beispiel der vorgeschlagenen Eunetha Wp5b-Kriterien kann die Qualität der NTD-Register nachvollzogen werden. Abbildung 3 zeigt die Selbstbewertung des NTD MS-Registers anhand der EUnetHTA WP5b-Standards. Die getroffenen Einschätzungen erfolgen auf Grundlage der für das NTD MS-Register entwickelten und schriftlich dokumentierten Unterlagen des Qualitätsmanagements einschließlich SOPs zu allen Abläufen der Datenerfassung, Datenmanagement und Speicherung, einschließlich der Pseudonymisierung der individuellen Patientendaten in Zusammenarbeit mit der Ludwig-Maximilians-Universität in München, ebenso wie die qualitäts-

chernden Maßnahmen bei Extraktion und Analyse der Real-World-Daten in Zusammenhang mit unseren Partnern von PwC Zürich. Das Datenmanagement des NTD MS-Registers wurde durch die Ethikkommissionen der Bayerischen Landesärztekammer und der Ärztekammer Nordrhein positiv bewertet.

Auf Grundlage der derart definierten qualifizierten Daten zusammen mit den in den letzten Jahren entwickelten statistischen Methoden zur Analyse und Kontrolle der Datenstrukturen, werden Real-World-Daten sowohl für vergleichende Nutzenbeurteilungen in der tatsächlichen Anwendung von Substanzen im Markt, bei Vergleichen mit einarmigen Studienpopulationen mit „gematchten“ vergleichbaren Real-World-Patientenkohorten mit anderen

aktiven Substanzen, als auch bei anderen sozioökonomisch innovativen Verfahren, wie Value-based-payment-Modellen (siehe Abbildung 4), wissenschaftlich fundiert, validiert und robust eingesetzt werden können.

Eine langfristige, lebende Datenerhebung in der klinischen Versorgung gelingt nur, wenn diese unmittelbare Vorteile in der alltäglichen Behandlung für die beteiligten Ärzte und Patienten generiert und so für eine kontinuierliche intrinsische Motivation zur Datenerfassung sorgt. Gestützt werden muss dieser Prozess durch zusätzlich benutzerfreundliche, weitestgehend automatisierte Abläufe auf Grundlage moderner IT-Strukturen.

Literatur

Aus der Kooperation von NTD und PwC auch in Zusammenarbeit mit akademischen Institutionen und der forschenden pharmazeutischen Industrie konnten über die vergangenen zehn Jahre viele wissenschaftlich und sozioökonomische Untersuchungen auf Grundlage der NTD Patientenregister durchgeführt werden.

Die Ergebnisse werden grundsätzlich auf wissenschaftlichen Tagungen und Symposien, bei Vorträgen, mittels Poster und Publikationen in die kontinuierliche Diskussion eingebracht. Zu den verschiedenen Bereichen dürfen wir beispielhaft auf folgende Publikationen verweisen:

Register-Grundlagen

Ngouongo, S.; Bergmann, A.; Wehrle, K.; Stausberg, J. (2013). Konzeption einer virtuellen dezentralen Patientenliste für ein Register in der ambulanten Versorgung. Vortrag für „58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V.“, 01. – 05.09.2013, Lübeck, Deutschland.

Stausberg, J.; Ngouongo, S. (2012). Register- und Studienmanagementsystem der NeuroTransData GmbH – Datenschutzkonzept des Data Repository. Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE).

Stausberg, J.; Ngouongo, S. (2012). Register- und Studienmanagementsystem der NeuroTransData GmbH – Spezifikation – Beschreibung der Funktionalitäten eines Register- und Studienmanagementsystems. Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE).

Votum der Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) vom 14.06.2012

Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Nordrhein vom 25.04.2017

Analyse der Versorgungssituation und Versorgungsqualität

Weih, M.; Roßnagel, F.; Dikow, H.; Braune, S.; Bergmann, A. (2019).

Epidemiologische Daten zur Multiplen Sklerose in Deutschland und ihre Abbildung im ambulanten Register des Netzwerkes NeuroTransData (NTD). Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie (im Druck).

Scholl, S.; Thaler, L.; Roßnagel, F.; Schlegel, S.; Braisch, U.; Lehr, L.; Sedlmaier, R.; Freudensprung, U.; Muche, R.; Bergmann, A.; Schreiber, H. (2017). Adherence, cognition and behavioral outcomes in Multiple Sclerosis (MS) patients on dimethyl fumarate – 12-month results of a longitudinal registry study in German MS practice centers (TREAT). Poster für „3rd Congress of the European Academy of Neurology“, 24.06. – 27.06.2017, Amsterdam, Niederlande.

Bergmann, A.; Braune, S.; Gößwein, K.-H.; Ziemssen, T. (2017). Immunomodulatory therapy in 5798 relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients over time under special consideration of switching to oral DMD: a retrospective data analysis. Poster für „World Congress of Neurology“, 16.09. – 21.09.2017, Kyoto, Japan.

Strzelczyk, A.; Bergmann, A.; Biermann, V.; Braune, S.; Dieterle, L.; Forth, B.; Kortland, L.-M.; Lang, M.; Peckmann, T.; Schöffski, O.; Sigel, K.-O.; Rosenow, F. (2016). Neurologist adherence to clinical practice guidelines and costs in patients with newly diagnosed and chronic epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):75-82.

Vergleichende Wirksamkeitsanalysen im Versorgungsalltag

Braune, S.; Grimm, S.; van Hövell, P.; Heer, Y.; Meergans, M.; Hyde, R.; Bergmann, A. (2018). Characteristics of MS Patients Treated With PR-Fampridine in a Real-world Setting Based on the NeuroTransData Network in Germany. Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 10.10. – 12.10.2018, Berlin, Deutschland.

Braune, S.; Grimm, S.; van Hövell, P.; Freudensprung, U.; Pellegrini, F.; Hyde, R.; Bergmann, A. (2018). Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *Journal of Neurology*;265(12):2980-2992.

Braune, S.; Bergmann, A.; Lang, M. (2016). Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 263(2), 327-333.

Schreiber, H.; Lang, M.; Kiltz, K. (2015). Is personality profile a relevant determinant of fatigue in multiple sclerosis? *Front.Neurol.* 6:2. doi: 10.3389/fneur.2015.00002.

Bergmann, A.; Braune, S.; Lang, M.; Kiltz, K.; Schreiber, H.; Gößwein, K.-H. (2015). Longterm immunomodulatory therapy in 4.938 outpatients with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) under special consideration of switching to oral DMDs. Poster für „World Congress of Neurology“, 31.10. – 05.11.2015, Santiago, Chile.

Entwicklung von innovativen Strukturen zur Verbesserung der Patientenversorgung

Stühler E, Braune S, Lionetto F, Heer Y, Julesa E, Westermann C, Bergmann A, van Hövell P, NeuroTransData Study Group (2019): Framework for personalized prediction of treatment response in relapsing remitting multiple sclerosis. *BMC Medical Research* (im Druck). Peikert, A.; Körwer, M.; Tozzi, V.; Dikow, H.;

Roßnagel, F.; Schnabel, S.; Braune, S. (2019). Therapieoptimierung bei Migrärepatienten. Ein Projekt des NTD Kopfschmerz- und Migräne- Registers als digitale Plattform für interaktives Patientenmanagement und Versorgungsforschung. Poster für „Deutscher Schmerzkongress 2019“, 09.10. – 12.10.2019, Mannheim, Deutschland.

Bergmann, A.; Braune, S.; Rosnagel, F. (2019). Nutzung der innovativen digitalen Plattform DESTINY zur Durchführung von prospektiven, nicht-interventionellen Studien am Beispiel von CLADBRAVE (Effect of CLADriBine treatment on pharmacoeconomic parameters and social resources in a ReAl-world environment). Poster für „92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 25.09. – 28.09.2019, Stuttgart.

Körwer, M.; Peikert, A.; Dikow, H.; Wehrle, K.; Rosnagel, F.; Hägele, M.; Bönig, M.; Schnabel, S.; Bergmann, A.; Braune, S. (2019). NeuroTransData Kopfschmerz-Register: Digitale Plattform für interaktives Patientenmanagement und Versorgungsforschung. Poster für „92. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 25.09. – 28.09.2019, Stuttgart.

Bergmann, A.; Braune, S.; Dikow, H.; Roßnagel, F. (2019). Trends in disease-modifying therapies´ (DMTs) use and efficacy between 2010 and 2017 in outpatients with relapsing-remitting-multiple-sclerosis (RRMS) in Germany. Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 11.09. – 13.09.2019, Stockholm, Schweden.

Braune, S.; van Hövell, P.; Drewek, A.; Stühler, E.; Bergmann, A. (2019). PHREND©: External validation of model to predict individual efficacy of disease modifying therapies (DMT) in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Poster für „35th Congress of the European Committee for Treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS)“, 11.09. – 13.09.2019, Stockholm, Schweden.

Braune, S.; Bergmann, A. (2019). Letter to the editor on „Multiple sclerosis registries in Europe – An updated mapping survey“ published in Multiple Sclerosis and Related Disorder 27 (2019) 171–178. Multiple Sclerosis and Related Disorders, Volume 28, 262.

Braune S, Tacke S, Rovituso DM, Ziemssen T, Lehmann P, Bergmann A, Kuerten S, NeuroTransData Study Group In-vivo B-cell activity predicts response to treatment with glatiramer acetate and interferons in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Submitted American Academy of Neurology 2020

Braune, S.; van Hövell, P.; Grimm, S.; Drewek, A.; Stühler, E.; Ziemssen, T.; Bergmann, A. (2018). Supporting personalized treatment decisions in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Poster für „70th Annual AAN Meeting“, 21.04. – 27.04.2018, Los Angeles, USA.

Braune, S.; van Hövell, P.; Grimm, S.; Drewek, A.; Stühler, E.; Bergmann, A. (2018). PHREND®: Kohorten-basierte externe Validierung der Prädiktion des Verlaufes der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS). Poster für „91. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)“, 30.10. – 03.11.2018, Berlin.

Registerdaten bei neuromuskulären Erkrankungen: Das SMArtCARE-Register

Prof. Dr. Janbernd Kirschner | Direktor der Abteilung Neuropädiatrie,
Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) gehört zu den sogenannten Seltenen Erkrankungen, zählt aber gleichzeitig zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter. Neue medikamentöse Therapien können den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflussen. Zum Zeitpunkt der Zulassung ist die verfügbare Evidenz aber meist noch sehr begrenzt. SMArtCARE ist eine krankheitsspezifische Datenbank zur Sammlung von standardisierten Verlaufsuntersuchungen bei SMA. Die Datenanalyse erfolgt unabhängig von pharmazeutischen Unternehmen unter Aufsicht eines Lenkungsgremiums aus Klinikern und Patientenvertretern. SMArtCARE kann einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapien leisten.

Einleitung
Bei den neuromuskulären Erkrankungen handelt es sich um eine Gruppe von Seltenen Erkrankungen. Neben der Muskeldystrophie Duchenne gehört die Spinale Muskelatrophie (SMA) zu den häufigsten neuromuskulären Erkrankungen mit Beginn im Kindesalter. Bei der SMA handelt es sich um eine autosomal rezessive Erkrankung, meist aufgrund einer homozygoten Deletion des *SMN1*- (Survival Motor Neuron) Gens. Der daraus resultierende Mangel an SMN-Protein betrifft insbesondere die Motoneurone im Rückenmark und führt zu einem fortschreitenden Verlust der Muskelkraft. Die SMA hat eine Inzidenz von etwa 1:7500 Neugeborene^{1,2} und wird entsprechend dem Alter bei Symptombeginn und der im natürlichen Verlauf maximalen erreichten motorischen Funktion in verschiedene Typen eingeteilt (siehe Tabelle 1).

Der unterschiedliche Schweregrad der Erkrankung ist insbesondere durch die Zahl der vorhandenen *SMN2*-Kopien bedingt. Bei dem *SMN2*-Gen handelt es sich um eine weitgehend homologe Kopie des *SMN1*-Gens, dass sich insbesondere durch einen Basenaustausch einer Splice-Site des Exons 7 unterscheidet. Beim Gesunden hat *SMN2* keine Bedeutung; bei Betroffenen mit SMA kann *SMN2* aber das fehlende *SMN1* partiell kompensieren. Da jeder Mensch unterschiedlich viele *SMN2*-Kopien besitzt, ist diese Kopienzahl ein entscheidender Faktor für die Menge an produziertem SMN-Protein und damit für den Schweregrad der Erkrankung. Je mehr *SMN2*-Kopien vorhanden sind, desto milder ist der Krankheitsverlauf.

Die *SMN2*-Kopienzahl allein erlaubt aber nicht immer eine sichere Prognose, da noch andere, teilweise unbekanntere Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen. Die schwere Verlaufsform der SMA (Typ 1) tritt insgesamt am häufigsten auf und führt unbehandelt meist zum Versterben der

Einteilung der Spinalen Muskel-Atrophie

SMA-Typ	Symptombeginn	Natürlicher Krankheitsverlauf	Typische SMN2-Kopienzahl	Geschätzte Inzidenz bei Geburt
Typ 0	Pränatal	nicht überlebensfähig	1–2	<5 %
Typ 1	<6 Monate	Kein freies Sitzen, innerhalb der ersten zwei Jahre Beatmung erforderlich	2(–3)	60 %
Typ 2	6–18 Monate	Freies Sitzen, aber nicht gehfähig, intermittierende Beatmung	(2–)3(–4)	20 %
Typ 3	18 Monate–18 Jahre	Freies Gehen, kann wieder verloren gehen	4–5	15 %
Typ 4	>18 Jahre	Freies Gehen	4–6	<5 %

Quelle: Prof. Dr. Janbernd Kirschner

Tabelle 1: Die SMA wird entsprechend dem Alter bei Symptombeginn und der im natürlichen Verlauf maximalen erreichten motorischen Funktion in verschiedene Typen eingeteilt.



Prof. Dr. Janbernd Kirschner ist Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Neuropädiatrie. Seit 2019 ist er Direktor der Abteilung für Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums am Universitätsklinikum Bonn. Schwerpunkte seiner Arbeit sind neuromuskuläre Erkrankungen. In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Freiburg leitet er das SMArtCARE-Register für Menschen mit Spinaler Muskelatrophie.

Betroffenen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufgrund der respiratorischen Insuffizienz. Deshalb gehörte die SMA bisher auch zu den häufigsten genetisch bedingten Todesursachen im Kindesalter.

Medikamentöse Behandlung der SMA

Medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der SMA verfolgen verschiedene Strategien. Kausal angreifende Therapien zielen auf eine vermehrte Produktion des SMN-Proteins ab. Dies erfolgt entweder durch eine Modifikation des Spleißens von *SMN2* oder durch einen Ersatz des fehlenden *SMN1*-Gens. Weitere Therapieansätze greifen nicht direkt in die Produktion des SMN-Proteins ein, sondern streben eine Verbesserung der Muskelfunktion durch andere, nicht mutationsspezifische Maßnahmen an. 2017 wurde durch die EMA mit Nusinersen die erste spezifische

Therapie zur Behandlung der SMA zugelassen. Dabei handelt es sich um einen Splicing-Modifier (Antisense-Oligonukleotid), der nach einer initialen Aufsättigungsphase viermonatlich intrathekal appliziert wird.

Grundlage für die Zulassung von Nusineren waren zwei doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studien zur Behandlung der SMA Typ I im frühen Säuglingsalter³ und zur Behandlung der SMA Typ II im Kindesalter.⁴ Die Zulassung der Therapie erfolgte jedoch für alle PatientInnen mit Spinaler Muskelatrophie unabhängig vom Alter, Schweregrad oder Krankheitsstadium. Daraus ergibt sich, dass der weit überwiegende Teil der aktuell behandelten PatientInnen in Bezug auf Alter und/oder Krankheitsstadium außerhalb der genannten Studienpopulationen liegt.

Ein weiterer Therapieansatz ist die Genersatztherapie unter Verwendung eines Adeno-assoziierten Virus. Das entsprechende Präparat Onasemnogen abeparvovec (Handelsname: Zolgensma)⁵ wurde 2019 von der FDA zur Behandlung von PatientInnen mit SMA bis zum Alter von zwei Jahren zugelassen. Auch hier basiert die Zulassung auf sehr geringen Patientenzahlen in einer Subpopulation. Die Gentherapie wird einmalig intravenös appliziert. Erfahrungen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit sind noch begrenzt. Ein weiterer, oral zu applizierender Splicing Modifier (Risdiplam)⁶ befindet sich in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sind weitere randomisierte Studien in anderen Patientenkollektiven oder vergleichende Studien zwischen den Präparaten aktuell nicht vorgesehen.

Über die unterschiedlichen medikamentösen Therapien hinweg wird deutlich, dass insbesondere der Zeitpunkt des Therapiebeginns von entscheidender Bedeutung für den therapeutischen Nutzen ist. Das zeigt sich besonders eindrücklich bei einem präsymptomatischen Therapiebeginn. Fast alle PatientInnen mit SMA zeigen nach der Geburt zu-

nächst ein asymptomatisches Intervall. Je nach Schweregrad der Erkrankung kann dies Wochen, Monate oder Jahre dauern. Erste Studien haben bereits einen Therapiebeginn in dieser präsymptomatischen Phase untersucht.

Betrachtet man nur die Gruppe der PatientInnen mit zwei *SMN2*-Kopien, die typischerweise den Verlauf einer SMA Typ 1 zeigen, so erreichten bei einem präsymptomatischen Therapiebeginn mit Nusineren 12 von 15 Teilnehmern die freie Gehfähigkeit (NURTURE-Studie)⁷, während bei einem Therapiebeginn nach Symptombeginn kein Teilnehmer die freie Gehfähigkeit erreichte (ENDEAR-Studie).³

Diese Beobachtung führte zu der Forderung, die genetische Untersuchung auf SMA in das allgemeine Neugeborenencreening aufzunehmen. Erste Ergebnisse eines Pilotprojekts in Deutschland, bei dem bereits über 150.000 Neugeborene gescreent wurden, scheinen die Sinnhaftigkeit eines solchen Screeningprogramms zu bestätigen.¹

Entstehung des SMARtCARE-Registers

Die zu erwartende Verfügbarkeit verschiedener medikamentöser Therapien zur Behandlung der SMA in Kombination mit der zum Zeitpunkt der Zulassung noch begrenzten Evidenz, führten zu der Idee einer systematischen Datensammlung möglichst aller SMA-PatientInnen. Auch wenn ein solches Register kein Ersatz für randomisierte Studien sein kann, können die Daten im Sinne der besten verfügbaren Evidenz doch einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Therapien leisten.

Der Ansatz eines krankheitsspezifischen und nicht produktspezifischen Registers erleichtert darüber hinaus den Vergleich verschiedener Therapien. Die potenziell hohe Zahl von dokumentierten PatientInnen sowie die gemeinsame Auswertung mit Daten aus anderen Ländern bergen hier ein zusätzliches Potenzial. Das SMARtCARE-Register

(www.smartcare.de) wurde von Neuropädiatern und Neurologen in Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen für den deutschsprachigen Raum etabliert.⁸ Es handelt sich um ein krankheitsspezifisches Register, so dass als Einschlusskriterien nur die genetisch gesicherte Diagnose einer SMA (*SMN1*-Mutation) sowie das Einverständnis der PatientInnen bzw. der Sorgeberechtigten gelten. Der Einschluss der PatientInnen erfolgt durch die teilnehmenden Behandlungszentren. Die Etablierung des Registers erfolgt initial mit finanzieller Unterstützung durch die Firma Biogen. In Zukunft ist die Finanzierung des Registers durch weitere Sponsoren und öffentliche Fördergelder geplant.

Umfang der Datensammlung

Die SMArtCARE-Datenbank erfasst Symptome und medikamentöse Therapien der SMA im zeitlichen Verlauf. Da es sich nicht um eine interventionelle Studie handelt, werden nur Daten der klinischen Routine aus den Behandlungszentren gesammelt. Von SMArtCARE wurden – in Anlehnung an internationalen Konsensus – Empfehlungen zur klinischen Verlaufskontrolle bei SMA erstellt, an denen sich die Behandlungszentren orientieren können (Tabelle 2).

Für die Dokumentation der motorischen Funktion wurden unterschiedliche standardisierte Tests ausgewählt, die jeweils für die entsprechenden Krankheitsstadien der SMA validiert wurden. Außerdem werden Informationen zur respiratorischen Situation sowie zur Schluckfunktion gesammelt. Unerwünschte Ereignisse und ungeplante Krankenhausaufenthalte werden ebenfalls dokumentiert.

Bei einer Beendigung der Dateneingabe werden die Gründe entsprechend erfasst (z. B. Tod, Lost to follow-up, Widerruf des Einverständnisses). Somit erlaubt die Datenbank eine umfassende Beurteilung von Morbidität und Mortalität in Zusammenhang mit verschiedenen therapeutischen Interventionen.

Empfehlungen zu Verlaufskontrollen bei SMA

Baseline-Dokumentation (Erste Visite)

Aktuelle Behandlung und Untersuchungsbefund (jede Visite)

- einschl. Motorische Meilensteine bei Kindern <12 Jahren

CHOP INTEND

- alle Kinder <2 Jahren
- PatientInnen >2 Jahre nur bei fehlender Sitzfähigkeit

Bayley-III-Testung (motorischer Teil)

- Kinder <2 Jahren, falls CHOP INTEND >50 Punkte

HFMSE

- Alle sitzfähigen PatientInnen >2 Jahre
- falls CHOP INTEND >50 Punkte: CHOP INTEND und HFMSE**
- falls CHOP INTEND >60 Punkte: HFMSE statt CHOP INTEND

RULM

- Alle sitzfähigen PatientInnen >2 Jahre (sitzen im Rollstuhl)

6-Minuten Gehstest (6-MWT)

- Alle gehfähigen PatientInnen >3 Jahre

ALS Functional Rating Scale (bei Erwachsenen)

Lungenfunktion

Dokumentation von unerwünschten Ereignissen

CHOP-INTEND: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM: revised-upper-limb-module; 6-MWT: Six-minute-walking-test

Quelle: Prof. Dr. Janbernd Kirschner

Tabelle 2: SMArtCare-Empfehlungen zur klinischen Verlaufskontrolle bei SMA.

Datenbank und Qualitätssicherung

Für die SMArtCARE-Datensammlung wurde in Zusammenarbeit mit der Firma OpenApp Ltd (Dublin, Irland) eine webbasierte Plattform zur elektronischen Datenerfassung

(EDC) entwickelt. Die Daten liegen auf einem Server des Universitätsklinikums Freiburg. Für die Dateneingabe stehen verschiedene standardisierte Berichtsbogen zur Verfügung (eCRF). Wenn immer möglich, gibt es zu den einzelnen Datenfeldern vordefinierte Antwortmöglichkeiten. Soweit sinnvoll, erfolgen bereits bei der Eingabe Plausibilitätsprüfungen, um Falscheingaben zu vermeiden. Alle Dateneinträge und Änderungen werden mit Bezug zum angemeldeten Benutzer und Zeitpunkt dokumentiert. Durch die Verwendung standardisierter Datenfelder ist die Möglichkeit zum Datenaustausch mit anderen Datenbanken gegeben.

Im Rahmen der Pseudonymisierung werden in einer getrennten Datenbank identifizierende Daten gespeichert. Dadurch ist später beispielsweise die Verwendung internationaler Pseudonymisierungstools (z.B. EUPID) möglich, um Patientenduplikate zwischen verschiedenen Registern zu identifizieren. Gerade bei Seltenen Erkrankungen ist dies von zunehmender Bedeutung. Die SMArtCARE-Datenbank entspricht den Vorgaben der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und wurde von den zuständigen Datenschutzbeauftragten und Ethikkommissionen genehmigt. Sie wurde beim Deutschen Register Klinischer Studien angemeldet (DRKS00012699).

Über die Datenerfassung hinaus soll die Plattform auch die Betreuung der PatientInnen entsprechend der publizierten Therapieempfehlungen^{9,10} erleichtern. Aufgrund der eingegeben klinischen Daten schlägt das System Evaluationsinstrumente vor, die in dem konkreten Fall sinnvoll erscheinen. Ebenso werden Zeitintervalle für die nächsten Verlaufskontrollen empfohlen. Die ausgefüllten Berichtsbogen können zur Dokumentation in der Krankenakte ausgedruckt werden. Dokumentierte Nebenwirkungen können ebenfalls ausgedruckt und direkt an die Arzneimittelkommission oder andere zuständige Behörden gesandt

werden. Für jeden Patienten bzw. für jede Patientin bietet das System eine Übersicht zum zeitlichen Verlauf von motorischen Funktionstest, therapeutischen Maßnahmen, medikamentösen Therapien und unerwünschten Ereignissen. Vor Erreichen der Volljährigkeit weist das System automatisch auf die Notwendigkeit eines aktualisierten Einverständnisses hin.

Zur Optimierung der Inter-Rater Reliabilität bietet SMArtCARE viermal jährlich Trainingsworkshop für PhysiotherapeutInnen und ÄrztInnen in Bezug auf die standardisierten Tests zur Dokumentation der motorischen Funktion an. Im Rahmen dieser Workshops werden auch weitere Aspekte zur Therapieoptimierung bei SMA thematisiert.

Datenhoheit und Governance

Alle Aktivitäten der SMArtCARE-Initiative erfolgen unter Aufsicht eines Lenkungsgremiums, das aus Neurologen, Neuropädiatern und Patientenvertretern besteht. Die Leitung des Registers liegt beim Universitätsklinikum Freiburg; mit den über 50 teilnehmenden Behandlungszentren bestehen Kooperationsverträge. Für den Dokumentationsaufwand erhalten die Zentren eine fallbezogene Vergütung. Jedes teilnehmende Zentrum darf die eigenen Daten zu wissenschaftlichen Zwecken frei nutzen. Zentrumsübergreifende Datenanalysen und Publikationen mehrerer Zentren erfordern die vorherige Zustimmung durch das Lenkungsgremium. Dementsprechend versteht sich SMArtCARE auch als Forschungsnetzwerk, bei dem teilnehmende Zentren neue Forschungsfragestellungen einbringen und Datenanalysen vorschlagen können.

Aktuell ist SMArtCARE auf finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie angewiesen. Die Vertragsgestaltung ist jedoch so, dass das Register selber die volle Hoheit über die Analyse und Publikation der Daten hat. Ein detaillierter statistischer Analyseplan ist in Ent-

wicklung und wird vor dem ersten Database Lock finalisiert.

Weiterentwicklung und Nutzen der SMArtCARE-Initiative

Bisher ist in Deutschland mit Nusinersen nur ein Medikament zur Behandlung der SMA zugelassen. Die Datenbank wird aber bei Zulassung weiterer Medikamente entsprechend erweitert. Vorgesehen ist auch ein Patientenportal, so dass PatientInnen bzw. Sorgeberechtigte sich selber einloggen können. Der Zugang ermöglicht dann die Ansicht der in Bezug auf die eigene Person gespeicherten Daten sowie die Möglichkeit, Patient Reported Outcomes (PROs) direkt von den Betroffenen zu erfassen ohne die Behandlungszentren damit zusätzlich zu belasten.

Um für bestimmte Fragestellungen und Subpopulationen ausreichende Patientenzahlen zu erreichen, ist eine internationale Kooperation essenziell. Diesbezüglich haben weitere Länder bereits ihr Interesse an einer Nutzung der SMArtCARE-Plattform bekundet. Für Länder, die bereits über eigene etablierte Datenbanken verfügen, muss ein standardisierter Datenaustausch ermöglicht werden.

Es wird sich zeigen, inwieweit die Ergebnisse von SMArtCARE bei der Nutzenbewertung von neuen Medikamenten zur Behandlung der SMA in Zukunft eine Rolle spielen und wie die Zusammenarbeit von Behörden, pharmazeutischen Unternehmen und dem akademischen Netzwerk im Detail zu gestalten ist. Anhand des von EUnetHTA (Europäisches Netzwerk für Health Technology Assessment, www.eunetha.eu) entwickelten REQueST-Fragebogens zur Selbstbeurteilung von Registern erfüllt SMArtCARE jedenfalls die wesentlichen der dort geforderten Qualitätskriterien. Das grundsätzlich sinnvolle, aber noch relativ neue Prinzip einer krankheitsspezifischen Datenbank mit der Beteiligung verschiedener pharmazeutischer Unter-

nehmen bringt in der konkreten Umsetzung noch einige Herausforderungen mit sich.

Zusammenfassend bietet die SMArtCARE-Initiative gute Rahmenbedingungen, weitere Evidenz zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener therapeutischer Ansätze zur Behandlung der SMA zu generieren. Die zu erwartenden Ergebnisse können somit in Zukunft voraussichtlich einen wichtigen Beitrag zu sinnvollen Therapieentscheidungen zum Wohl der Patientinnen und Patienten leisten.

Literatur

- ¹ Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, Burggraf S, Röschinger W, Durner J, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, Schara U, Jensen B, Becker M, Hohenfellner K, Müller-Felber W (2019): One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis* 6:503-515. doi: 10.3233/JND-190428.
- ² König K, Pechmann A, Thiele S, Walter MC, Schorling D, Tassoni A, Lochmüller H, Müller-Reible C, Kirschner J (2019) De-duplicating patient records from three independent data sources reveals the incidence of rare neuromuscular disorders in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 14:152. doi: 10.1186/s13023-019-1125-2.
- ³ Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group (2017) Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377: 1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
- ⁴ Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group (2018) Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 378: 625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
- ⁵ Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK (2017) Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377: 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.
- ⁶ Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, Denk N, Feng Z, Green L, Guerard M, Jablonski P, Jacobsen B, Khwaja O, Kletzl H, Ko CP, Kustermann S,

Marquet A, Metzger F, Mueller B, Naryshkin NA, Paushkin SV, Pinard E, Poirier A, Reutlinger M, Weetall M, Zeller A, Zhao X, Mueller L (2018) Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Med Chem* 61: 6501-6517. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741.

⁷ De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group (2019). Nusinersen initiated in infants during the pre-symptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 29: 842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.

⁸ Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, Schwerenz I, Stein S, Tassoni A, Vogt S, Walter MC, Lochmüller H, Kirschner J (2019) SMArtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 14: 18. doi: 10.1186/s13023-019-0998-4.

⁹ Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 28: 197-207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004.

¹⁰ Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group (2018) Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 28: 103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.

Status und Potenzial der Registerforschung in Deutschland

Prof. Dr. Andrew John Ullmann | Mitglied des Deutschen Bundestages

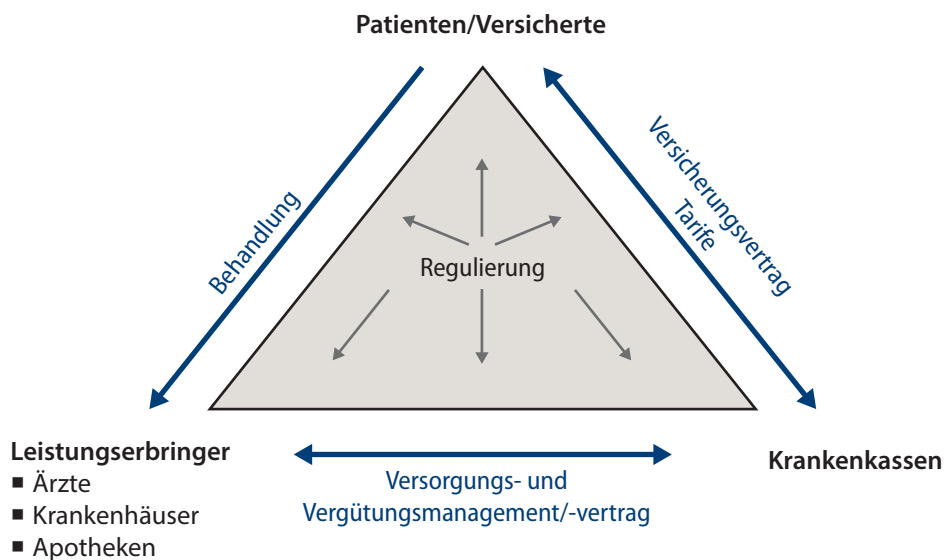
Für eine Vielzahl an Krankheitsbildern gibt es in Deutschland patientenbezogene Register. Die weitere Förderung und Ausgestaltung qualitativ hochwertiger Registerkonzepte ist eine wichtige Zukunftsaufgabe, die einer optimierten gesellschaftlichen Gesundheitsversorgung zugutekommt. Registerstudien können eine wertvolle, versorgungsnahere Ergänzung zu RCT-Daten liefern. Zudem haben Registerdaten das Potenzial Evidenzlücken zu schließen, wo RCT versagen. Verschiedene Methoden stehen zur strukturierten Beurteilung von Evidenz zur Verfügung wie z. B. die GRADE-Methode oder die stärker klinisch orientierte und von einer klaren Definition des ‚Unmet medical need‘ ausgehende Methode der ‚European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases‘ (ESCMID). Bei der Ausgestaltung von Registern sind Qualitätsstandards einzuhalten. Besondere Möglichkeiten ergeben sich für Register im Rahmen der Digitalisierung. Qualitativ hochwertigen Registern wird künftig eine – im Sinne der bestmöglichen Versorgung der Patientinnen und Patienten – zunehmende Bedeutung zukommen.

Die Fortentwicklung einer hochwertigen gesundheitlichen Versorgung aller Bürgerinnen und Bürger und die damit verbundene Gewährleistung von Rahmenbedingungen für medizinische Innovationen in Deutschland und deren Bezahlbarkeit ist eine zentrale gesundheitspolitische Aufgabe (siehe Abbildung 1). Hierbei nehmen die fortschreitende Digitalisierung und Vernetzung im Gesundheitswesen eine Schlüsselrolle ein. Essenzielle Informationsquellen sind die Erfassung, die Sammlung und die Auswertung von Patientendaten. Das Gesundheitswesen wird damit zugleich vor erhebliche datenschutzrechtliche Herausforderungen gestellt.

Patientenbezogene Register eignen sich besonders gut, das Versorgungsgeschehen unter Routinebedingungen zu analysieren und Verbesserungsmöglichkeiten aufzuzeigen. Sie können zeigen, welchen Einfluss verschiedene Versorgungsangebote in der Routineversorgung auf den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben. Darüber hinaus können sie Auskunft über die Qualität der Behandlung in verschiedenen Einrichtungen und Versorgungssektoren geben. Register bringen damit für eine hochwertige Gesundheitsversorgung riesige Potenziale.

Es gibt in Deutschland kein zentrales nationales Krankheitsregister, aber eine Vielzahl an krankheits- bzw. behandlungsspezifischen Registern auf regionaler sowie auf nationaler Ebene. Die wohl bekanntesten Register sind die sog. Krebsregister, die in der Verantwortung der Länder stehen und mit dem Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz im Frühjahr 2013 unter Federführung des damaligen Bundesgesundheitsminister Daniel Bahr nicht nur notwendige bundeseinheitliche Vorgaben, sondern auch eine nachhaltige finanzielle Förderung durch die Krankenkassen bekommen haben.¹

Fortentwicklung einer hochwertigen gesundheitlichen Versorgung



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 1: Regulierungsbemühungen für eine hochwertige gesundheitliche Versorgung müssen Rahmenbedingungen für medizinische Innovationen sowie deren Bezahlbarkeit gleichermaßen im Auge behalten.



Prof. Dr. med. Andrew John Ullmann

ist Mitglied der FDP und gehört dem Deutschen Bundestag seit 2017 an. Er ist Professor für Infektiologie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, internistische Onkologie und Infektiologie.

Registerkonzepte sind in der Vergangenheit aber auch für seltene Erkrankungen oder Herzerkrankungen entwickelt worden. Beispiele für bereits bestehende nationale Krankheitsregister sind das Deutsche Kinderkrebsregister, das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST), das Deutsche Reanimationsregister, das DIVI-Register-Versorgungsforschung-Intensivmedizin, das Substitutionsregister, das Endoprothesenregister Deutschland, das deutsche Register zur Langzeitbeobachtung der Therapie mit Biologika, Biosimilars und Januskinase (JAK)-Inhibitoren bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RABBIT) und das Register zur Langzeitbeobachtung von Patienten mit axialer Spondyloarthritis

(axSpA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA) (Rabbit-Spa). Überlegungen und konkrete Forderungen zur Einrichtung von Registern gibt es jedoch für eine Vielzahl von Fallgestaltungen, so beispielsweise für den Bereich der Notfallversorgung. Auch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) ist aktuell mit dem Aufbau eines nationalen Diabetesregisters befasst, um die Aktivitäten bereits bestehender dezentraler Diabetesregister zu bündeln.

Die Förderung des Aufbaus und der Weiterentwicklung von patientenbezogenen Registern, die hohe Qualitätsstandards erfüllen sollen und müssen, kommt der Forschung und Versorgungsforschung zu Gute und damit

auch der gesamten Gesellschaft, die an medizinischem Fortschritt im höchsten Maße partizipiert.

Zu berücksichtigen sind hierbei auch die entsprechenden Initiativen auf europäischer Ebene. Gerade bei sehr seltenen Krankheitsbildern bietet die europaweite Vernetzung und Koordination von Registerdaten ein enormes Potenzial.^{2,3}

Evidenzbasierte Medizin und Registerdaten

Über den Wert der Registerdaten für die Zulassung von Therapien oder die Bewertung ihres Nutzens nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin gibt es immer

Kriterien, Evidenzlage und zusätzliche Überlegungen, die Stärke und Ausrichtung der GRADE-Empfehlung beeinflussen

1. Problem: Ist das Problem prioritär?
2. Erwünschte Effekte: Wie groß sind die zu erwartenden erwünschten Effekte?
3. Unerwünschte Effekte: Wie groß sind die zu erwartenden unerwünschten Effekte?
4. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Wie ist das gesamte Vertrauen in die Evidenz der Effekte?
5. Wertvorstellungen: Gibt es wesentliche Unsicherheit darüber, welche Wichtigkeit Betroffene den Hauptendpunkten beimessen oder variieren die Einschätzungen?
6. Abwägen der Effekte: Spricht ein Abwägen von erwünschten und unerwünschten Wirkungen für die Intervention oder die Vergleichsintervention?
7. Benötigte Ressourcen: Wie hoch ist der Ressourcenbedarf (Kosten)?
8. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz der benötigten Ressourcen: Wie groß ist das Vertrauen in die Evidenz zum Ressourcenbedarf (Kosten)?
9. Kostenwirksamkeit: Spricht die Kostenwirksamkeit für die Intervention oder die Vergleichsintervention?
10. Gleichstellung: Was wären die Auswirkungen auf die Gerechtigkeit im Gesundheitswesen?
11. Akzeptanz: Ist die Intervention für die wichtigsten Interessengruppen akzeptabel?
12. Machbarkeit: Ist es möglich die Intervention umzusetzen?

Quelle: GRADE EtD framework

Abbildung 2: Die vorhandene Evidenz und die Art der Intervention sind wichtige Kriterien bei der GRADE-Methode.

wieder – teils heftige – Diskussionen. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) werden vielfach als Goldstandard der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Rahmen der Zulassung und in Health Technology Assessments (HTA), wie unserem Nutzenbewertungsverfahren durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, angesehen. Es gibt jedoch Konstellationen, in denen aus methodischer oder ethischer Sicht die Durchführung von RCT nicht möglich bzw. nicht angemessen ist. Dies kann in besonderen Therapiesituationen der Fall sein, wenn z. B. eine Erkrankung selten ist, vulnerable Patientengruppen betroffen sind oder ein hoher medizinischer Bedarf mit mangelnden Therapiealternativen besteht.

Diese besonderen Situationen erfordern häufig maßgeschneiderte Verfahren. Mit zunehmender Individualisierung medizinischer Therapien, insbesondere im Bereich von Arzneimitteltherapien, werden solche Konstellationen zukünftig häufiger auftreten.

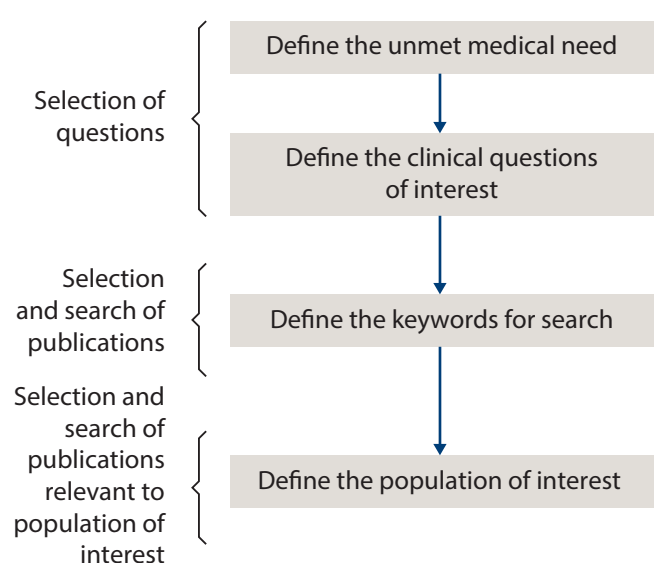
Registerstudien können nicht nur eine wertvolle Ergänzung zu RCT liefern. Sie haben das Potenzial Evidenzlücken zu schließen, wo RCT versagen. Sie können damit einen Beitrag dazu leisten, dass Versorgungsinnovationen möglichst schnell die Patientinnen und Patienten erreichen. Voraussetzung hierfür ist nicht nur, dass die Registerstudien methodisch sauber durchgeführt werden. Wie bei allen anderen Studien kommt es im Wesentlichen auf die Validität und Qualität der zu Grunde liegenden Daten an.

Der Wert von Registerdaten für die Zulassung und Nutzenbewertung von Therapien bemisst sich damit an ihrer Validität und Qualität. Mit Blick auf die strukturierte Beurteilung der Evidenz stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Die GRADE-Methode evaluiert die vorhandenen themenspezifischen bzw. fachspezifischen wissenschaftlichen Publikationen und vergibt hierfür entsprechende Bewertungen, unabhängig der verfolgten Frage-

stellung (siehe Abbildung 2).⁴ Die Einstufung des klinischen Nutzens erfolgt auf die Bewertung und entsprechende Gruppierung der vorhandenen wissenschaftlichen Publikationen. Hieraus ergibt sich die Empfehlung. Der Grad der Empfehlung hängt dabei also an der Evidenz und der Intervention.

Die ESCMID-Methode im Gegensatz dazu ist eher klinisch orientiert (siehe Abbildungen 3a und 3b).^{5,6} Der Grad der Empfehlung hängt dabei nicht unmittelbar von der Evidenzqualität der zu Grunde liegenden wissenschaftlichen Publikationen ab; also zum Beispiel nicht der Zahl der wissenschaftlichen Publikationen, die auf RCT zurückgehen. Sondern sie ist abhängig von der konkreten Fragestel-

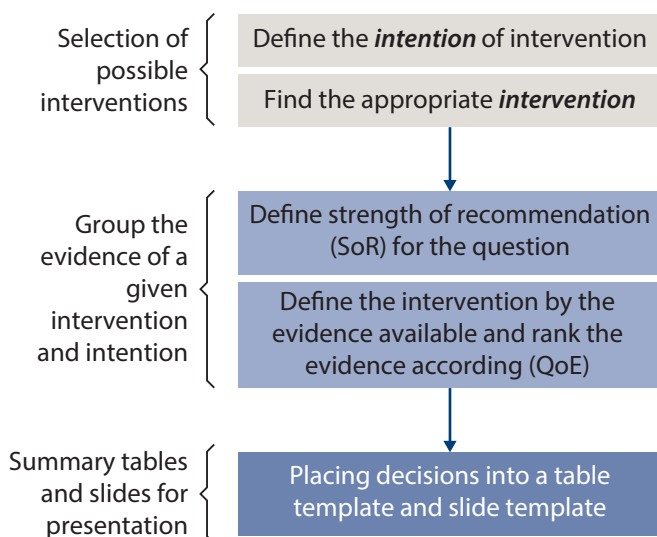
ESCMID Guideline Algorithm (I)



Quelle: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Abbildung 3a: Bei der ESCMID-Methode ist der Versorgungsbedarf der Ausgangspunkt der Überlegungen.

ESCMID Guideline Algorithm (II)



Quelle: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Abbildung 3b: Der ESCMID-Algorithmus ist stärker klinisch orientiert und hebt nicht allein auf die Evidenzqualität ab.

lung und erlaubt daher differenziertere Aussagen. Die ESCMID-Methodik kann damit besser Versorgungslücken, den Unmet medical need, aufzeigen, die derzeit in den Vorschriften zur Nutzenbewertung im SGB V und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung keine ausreichende Verankerung finden.

Qualitätsstandards und Perspektiven für Registerdaten

Für den Wert von Registern sind die formellen und inhaltlichen Qualitätsstandards in den Blick zu nehmen (siehe Abbildungen 4a und 4b). Register müssen dabei eine klare Zielsetzung und einen Nutzen definieren. Es muss von Anfang an klar sein, wofür Daten in einem Register gesamt

Anforderungen an Register (I)

- Unterschiedlich in ihrer Zielsetzung und ihren Aufgaben
- Datenanalyse eines Registers muss ein direkter oder zumindest indirekter Nutzen für die Leistungserbringer oder Dritte sein
- Bedarf eines betreffenden Themengebietes und warum es keine alternativen Lösungen gibt (z.B. Studien); z.B. Indikationsqualität

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4a: Entscheidend für die Akzeptanz von Registern ist der Nutzen der Datenanalyse für Ärzte.

Anforderungen an Register (II)

- **Interessenskonflikt:** Auftraggeber eines Registers (z.B. Behörde, Leistungserbringer, NGO oder Fachgesellschaft)
- **Finanzierung** nachvollziehbar und transparent
- **Klinisches Kompetenzteam**
- **Technische Expertise:** Aufbau, Logistik, Qualität und Datensicherheit
- **Fachliche Expertise:** Datenanalyse und Interpretation

Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 4a: Transparenz, Datenschutz, klinische und methodische Expertise sind zentrale Voraussetzungen.

melt werden. Auch und gerade, um die Validität und Qualität der Daten zu gewährleisten. Register sollten sich dabei in ihren Aufgaben voneinander unterscheiden. Entscheidend für die Akzeptanz ist, dass sich aus der Datenanalyse ein unmittelbarer oder mittelbarer Nutzen für die Leistungserbringer oder Dritte ergibt. Der Bedarf für den Auf-

bau eines Registers in einem bestimmten Themengebiet muss herausgestellt werden und auch, warum es keine Alternative, beispielsweise in Form einer Studie, gibt. Dabei sollte der Fokus in der Regel nicht auf ein bestimmtes Produkt gelegt werden. Register sollten Transparenz mit Blick auf die Finanzierung und ggf. vorhandene Interessenkonflikte gewährleisten. Denn Transparenz kann ungeachtet der Qualität und Validität der Daten entscheidend sein, wenn Register etwa für die Nutzenbewertung neuartiger Therapiemethoden herangezogen werden sollen.

Register müssen von Anfang an die datenschutzrechtlichen Belange klären. Die Betroffenen sollen stets wissen, von wem und zu welchem Zweck ihre Daten genutzt werden. Gleichzeitig sollten Register auf das technisch höchste Datensicherheitsniveau setzen, um Vertrauen zu schaffen und Vertrauen zu erhalten. .

Klinischer Sachverstand und hohe methodische Expertise sind für den Aufbau und den Betrieb von Registern unerlässlich. Nur so kann die Validität und Qualität der Daten und ihre Nutzbarkeit für HTA gesichert werden. Fachliche Expertise ist auch für die Analyse und die Interpretation der Registerdaten unerlässlich. Dabei ist gerade in Bezugnahme auf den vom IQWiG angemahnten ‚fairen Vergleich‘ in der Nutzenbewertung⁷ darauf hinzuweisen, dass in den frühen Phasen der klinischen Forschung andere methodische Instrumentarien für diesen Vergleich zur Verfügung stehen, als in der versorgungsnahen Forschung. Zudem spielt gerade in Situationen, in denen etwa aufgrund der Seltenheit eines Krankheitsbildes RCT nicht oder nur bedingt durchführbar sind, Evidenz aus qualitativ hochwertigen Registern im Rahmen der Nutzenbewertung und bei der qualitätsgesicherten Anwendung im klinischen Alltag gleichermaßen eine bedeutende Rolle.⁸

Mit Blick auf die fortschreitende Digitalisierung, die Aspekte des Aufbaus, der Datenlogistik, die Nutzbarkeit für

KI sowie den nicht zu vernachlässigenden Aspekt der Datensicherheit ist ferner technische Expertise ganz wesentlich. Register sind in der Regel auf Langfristigkeit angelegt. Bei der Planung sollte deshalb auch die Langfristigkeit der Finanzierung sichergestellt werden.

So aufgebaute Register werden einen Mehrwert bringen. Sie werden den Zugang zu fortschrittlichen, innovativen Therapien in Zeiten der individualisierten Medizin gewährleisten und vorhandene Versorgungslücken schließen. Schließlich geht es am Ende um eines: Die bestmögliche Versorgung der Patientinnen und Patienten.

Literatur

¹ Korzilius H. Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz: Mehr Qualität in der Krebstherapie. Dtsch Arztebl 2012; 109 (35-36): A-1739.

² Isasi R et al. A pathway for attesting ethical provenance of cell lines: Lessons from the European human pluripotent stem cell registry (hPSCreg). Stem cell research 2019; 40: 101539; <https://hpscereg.eu/browse/publication/994> (Zugriff am 30.1.2020).

³ EUnetHTA: REQuest Tool and its vision paper. <https://eunetha.eu/request-tool-and-its-vision-paper> (Zugriff am 30.1.2020).

⁴ Schünemann HJ. Kontextbezug: Welche Evidenz wird für die jeweilige Forschungsfrage benötigt? In: Schriftenreihe: Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Ausgabe 9; Oktober 2019. 8 – 25.

⁵ Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012; Suppl 7: 53 – 67.

⁶ Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. Clin Microbiol Infect 2012; Suppl 7: 1-8.

⁷ IQWiG. Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V- Rapid Report. [A19-43]. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-arzneimitteln-nach-35a-sgb-v-rapid-report.11901.html> (Zugriff am 30.1.2020).

⁸ DGHO: CAR-T Zelltherapie. Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf> (Zugriff am 30.1.2020).

Unklare regulatorische Anforderungen sind eine Hürde für Register in Deutschland

Dr. Florian Staeck

Durch die Zunahme der therapeutischen Präzision ergeben sich zunehmend neue Rahmenbedingungen für die Evidenzgewinnung in der Medizin. Traditionelle ‚Goldstandards‘ wie zum Beispiel randomisierte klinische Studien (RCT) sind nicht mehr in allen Situationen einsetzbar.

Ob aber Daten, die in Registern gewonnen wurden, im Kontext der frühen Nutzenbewertung RCT so ergänzen oder sogar ersetzen können, dass deren Ergebnisse Zusatznutzenrelevant sind, ist keineswegs ausgemacht. Viel wird davon abhängen, ob bereits etablierte oder künftige Betreiber in der Lage sind, vergleichende Daten in hoher Qualität zu generieren. Davon zeigten sich Teilnehmer der 10. Tagung der interdisziplinären Plattform zur Nutzenbewertung überzeugt, die sich am 18./19. Oktober 2019 unter dem Titel „Good registry practice – welchen Zusatznutzen haben Registerdaten?“ in Fulda trafen.

Bisher fehlt ein Register über Register in Deutschland

Darüber hinaus finde nicht selten in Registern eine Erfassung von Daten statt, die bereits aus unterschiedlichen Gründen andernorts erhoben worden seien. Aufgrund definitorischer Unschärfen sei es schwierig von „Registerdaten“ zu sprechen, wurde ausgeführt. Ein aktueller Überblick im Sinne eines Registers über Register gebe es in Deutschland bisher nicht. Doch es sei davon auszugehen, dass es bundesweit über 1000 strukturierte Datensammlungen gibt, die im weiteren Sinne als Register bezeichnet werden können. Eine vom Bundesgesundheitsministerium beauftragte Studie könne hier im kommenden Jahr vermutlich zur Klärung beitragen, hieß es.

Auch die Rechtsgrundlage der Register unterscheide sich: Manche fußten wie – das Krebsregister oder jüngst das Implantateregister – auf gesetzlicher Grundlage und

gingen mit einer Meldeverpflichtung einher. Andere basierten allein auf der informierten Einwilligung der Datenspende. Eine dritte Gruppe, wie etwa das Herzinfarkt-Register Berlin-Brandenburg, nutze eine Ausnahmeregelung, um für Forschungszwecke Daten zu erfassen.

Zurzeit werde die Diskussion über Register von einer unbegründet großen Euphorie begleitet, merkten Teilnehmer an. Diese Entwicklung berge Chancen, aber auch Risiken und Probleme. Es gelte, diese Euphorie zu bündeln, um Daten in hoher Qualität zu sammeln und eine Ressourcenverschwendung zu vermeiden. Doch Letztere finde gegenwärtig in hohem Maße statt, hieß es in der Debatte. Angetrieben von Fördergeldern würden Register aufgelegt, von denen fraglich sei, ob sie qualitativ und finanziell nachhaltig betrieben werden können. Zudem ergäben sich aufgrund von Regionalität oder sonstigen Einschränkungen Probleme mit der Generalisierbarkeit der in Registern gewonnenen Daten.

Ein wichtiger Grund für diese Herausforderung seien oft unterschiedliche Ziele und Bedürfnisse von Wissenschaftlern an Universitäten einerseits und Pharmaunternehmen andererseits, welche Daten erhoben und welche Fragen mit Hilfe eines Registers verfolgt werden sollen. Im bilateralen Diskurs zwischen Zulassungsbehörden und forschenden Unternehmen würden daher bislang überwiegend produktbezogene Register etabliert. Die Hersteller übernehmen dann Datenerfassung und Monitoring selber und schließen dafür Verträge mit Klinikärzten ab. Indes zeigten sich mehrere Teilnehmer der davon überzeugt, dass krankheitsbezogene Register ein größeres Erkenntnispotenzial bergen, so dass es sinnvoller wäre, wenn Pharmaunternehmen sich bereits existierenden Registern anschließen könnten.

Doch auch die staatlich geförderten Register weisen erhebliche strukturelle Schwächen auf, die einer sinnvollen

Verwendung derselben im Rahmen der frühen Nutzenbewertung entgegenstehen. Regionale, schlecht vernetzte Register mit uneinheitlichem Datenzugriff und nur partiell einheitlichen Datensätzen schränken beispielsweise die Verwendung der Krebsregister für die Nutzenbewertung deutlich ein.

Zudem entstünden neben den staatlichen Krebsregistern parallel kleinteilige neue Register, die sogar teilweise über den Innovationsfonds auf den Weg gebracht würden. Eine wichtige Rolle in diesem Prozess komme dabei dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu. Bislang seien anlässlich von Befristungsaufgaben im Zuge der frühen Nutzenbewertung in fünf Fällen Hersteller verpflichtet worden, ein Register zu führen – Neubewertungen nach Vorlage von Analysedaten habe es bisher jedoch nicht gegeben, wurde berichtet.

Vorauswahl von Registern durch den G-BA?

Kontrovers wurde debattiert, ob der G-BA über eigene Empfehlungen eine Vorauswahl von Registern präformieren sollte, an die sich Pharmahersteller wenden könnten. Dem wurde entgegengehalten, eine solche Empfehlungspraxis des G-BA sei nicht vorstellbar, allein schon mit Blick auf finanzielle Interessen, die dabei im Spiel sein könnten. Widersprochen wurde dem mit dem Argument, die wichtige Strukturbildung der bundesdeutschen „Register-Welt“ dürfe nicht durch „kleinteilige“ Wettbewerbsargumente ausgebremst werden. So könnte der G-BA beispielsweise seine Empfehlungspraxis durch eine Beauftragung des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) flankieren, das dann die Aufgabe hätte, Kriterien für eine fachlich begründete Vorauswahl an Registern zu treffen.

Andere Teilnehmer forderten, dass neben den traditionell etablierten RCT auch andere Methoden zur Beurtei-

lung von vergleichender Evidenz entwickelt werden müssten. Die Vorteile, die sich durch eine Zunahme der therapeutischen Präzision pharmakologischer Therapien ergeben, erforderten auch neue Methoden der vergleichenden Evidenzgewinnung, wurde argumentiert.

Indes äußerten sich in der Diskussion Teilnehmer unterschiedlich optimistisch über den Stellenwert und den potenziellen Nutzen von Daten, die in Register erfasst oder eigens für diesen Zweck erhoben werden. Die eine Gruppe warb dafür, durch Register könnten – anders als durch klinische Zulassungsstudien – reale Versorgungsprozesse abgebildet werden. Register seien insofern ein Beispiel für kontextuelles Denken, das von punktbezogenen Betrachtungen der Versorgung wegführe.

Weiterhin wurde argumentiert, bei neuen extrem teuren Gentherapien oder auch sehr seltenen Erkrankungen werde es gar keine andere Möglichkeit geben, als die betreffenden Patienten in Register einzuschließen und die Versorgungsprozesse zu beobachten. Die bessere Vernetzung auf europäischer Ebene wurde hier als Option erwähnt, um die Reichweite und Aussagekraft der Register zu steigern. Als Beispiel für das Potenzial eines derartigen Vorgehens wurde die 2008 gestartete US-amerikanische Sentinel-Initiative angeführt. Teil dieses Monitoring-Programms sei es gewesen, aus Routinedaten der Krankenkassen Registerstudien aufzulegen. Auf diesem Wege habe man bereits wichtige Versorgungsfragen beantworten können, wurde erinnert.

Andere Teilnehmer bewerteten die Qualität von in Registern erfassten Daten zurückhaltender. Über deren Qualität könne nicht abstrakt diskutiert werden, denn es komme immer auf die jeweilige Forschungsfrage an. Wichtig sei zudem die Feststellung, dass sich Nutzensaussagen nur im direkten Vergleich treffen lassen. Und Vergleiche könnten nur dann fair sein, wenn die Ausgangsbedingungen

gleich sind. Das sei gar nicht zwingend ein Plädoyer für Randomisierung – wenn denn diese Strukturgleichheit zuverlässig auch auf anderem Wege hergestellt werden könne. Dabei sei der Anspruch an die Fairness um so größer, je kleiner die zu erwartenden Unterschiede beispielsweise zwischen zwei Substanzen sind, wurde ausgeführt. Vor diesem Hintergrund werde die Interpretation von kleinen Effekten im Rahmen von Registern vermutlich sehr anspruchsvoll sein. Hoffnungen, ein Register werde weniger aufwändig und somit billiger sein als eine randomisierte kontrollierte Studie, würden sich kaum erfüllen, hieß es. Denn teuer sei die erforderliche Datenqualität – dies gelte für eine RCT genauso wie für ein Register.

Anwendung des PICO-Schemas ist zwingend

Geht es um die Auswertung von Daten aus Registern zum Zweck der Nutzenbewertung, dann sei die Anwendung des PICO-Schemas (Patient population, Intervention, Comparison, Outcome) in der erforderlichen Qualität eine unverzichtbare Voraussetzung. Das gelte auch für genetische Merkmale – hier stelle sich indes beispielsweise bei historischen Kontrollen, die fünf oder zehn Jahre alt sind, die Frage, ob derartige Daten überhaupt vorliegen. Generell gelte, dass die fehlende Randomisierung im Falle von Registern den Umgang mit Confoundern erschwere.

Register können, wurde resümiert, wichtige Hinweise auch für Fragen der Nutzenbewertung geben. Die Krux aber sei in vielen Fällen bisher die Datenqualität. Wie anspruchsvoll die strukturellen Anforderungen sind, um Daten über einen langen Zeitraum in hoher Qualität zu erheben, zeigt das Kinderonkologie-Register der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen ist dort die bestverfügbare Evidenz in der Regel nicht durch einen RCT abgebildet. Charakterisiert sei das Vorgehen der Studien-

gruppen der GPOH durch Serien aufeinanderfolgender Therapieoptimierungsstudien. Diese zeichneten sich durch kontinuierliche und populationsorientierte Rekrutierung, eine einheitliche Dokumentation sowie Plausibilitätsprüfungen und obligatorische Datenabgleiche der Fälle mit dem Kinderkrebsregister aus, wurde berichtet.

Erst diese hoch entwickelte Forschungsinfrastruktur und das kontinuierliche Monitoring ermögliche die hohe Datenqualität und erlaube Auswertungen, die Jahrzehnte zurückreichen, hieß es. Außerordentlich hilfreich für die Arbeit der Kinderonkologen sei es gewesen, dass der G-BA im Jahr 2007 Voraussetzungen für Zentren in der pädiatrisch-hämatologisch-onkologischen Versorgung definiert und dies mit der Verpflichtung zur Diagnosesicherung über Referenzlabore verknüpft habe, wurde erinnert. Diese Strukturbildung durch Vorgaben des G-BA stehe bei vielen anderen Fachgruppen aus.

Allerdings verdankt sich diese stabile Register-Infrastruktur nicht allein dem prägenden Einfluss der G-BA-Vereinbarung zur Kinderonkologie, wurde erinnert. Der hohe kooperative Zusammenhalt der Fachgruppe der Kinderonkologen gehe zurück auf die prägende Zusammenarbeit der Leiter dreier Zentren, die seit den 1970er Jahren diese Struktur gegen teils große Widerstände aufgebaut hätten.

Teilnehmer, die mit ärztlicher Berufspolitik seit vielen Jahren vertraut sind, äußerten Zweifel, ob der stringente und auf verbindliche Kooperation fußende Ansatz der Kinderonkologen auf andere Fachgruppen übertragbar ist. Denn dieses Leuchtturmprojekt in der Kinderonkologie sei nur selten von anderen Versorgergruppen nachgeahmt worden.

Dass Register immer auch regulatorische und finanzielle Herausforderungen mit sich bringen, zeigt sich beispielsweise am SMArtCARE-Register für spinale Muskelatrophie (SMA). Die Zulassung von Orphan Drugs in dieser Indikati-

on erfolge in der Regel bei noch begrenzter Evidenz, wurde berichtet. Placebo-kontrollierte Studien seien insbesondere bei SMA Typ 3 methodisch schwierig. Vor diesem Hintergrund sei die systematische Sammlung langfristiger Verlaufsdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit auch nach der Zulassung essenziell. Ziel dieser Datensammlung ist der Aufbau einer Datenbank und eines Forschungsnetzwerks für alle Behandlungszentren und alle Patienten mit SMA.

Zwar hätten 60 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz ihre Teilnahme an SMARtCARE zugesichert, bislang seien aber nur 13 Zentren für die Dateneingabe zertifiziert. Dies habe vor allem mit Verzögerungen bei Genehmigungen durch Ethikkommissionen zu tun, denn dort hätten interventionelle Studien bei der Begutachtung Vorrang, wurde angemerkt. Hinzu kommen Hürden für die nachhaltige Finanzierung des Registers. Die Herausforderung bestehe darin, wie den teilnehmenden Zentren die nötigen Ressourcen für die Dokumentation von Follow-up-Daten – bestenfalls über mehrere Jahre – zur Verfügung gestellt werden können. Hier gebe es noch keine abschließend befriedigenden Antworten.

Krankheitslast wird realistisch abgebildet

Andere Diskussionsteilnehmer präsentierten das Beispiel eines aus einem Ärztenetz hervorgegangenen Multiple-Sklerose-Registers. Der seit fast zehn Jahren generierte Datensatz, der auf der Behandlung von bundesweit 25.000 MS-Patienten fußt, lasse die Potenziale von Registern erkennen, hieß es. Diese Daten erlaubten es, die Versorgungssituation unter den strukturellen Rahmenbedingungen des deutschen Gesundheitswesens zu beobachten. Die Krankheitslast werde dabei so realistisch abgebildet, dass prospektiv, wenn die Methodik noch weiter verbessert wird, Versorgungsdaten als aktive Komparatoren zu klinischen Studien eingesetzt werden könnten. Die struk-

turierte Arbeit der niedergelassenen Neurologen ermögliche so am Ende eine gezielte Weiterentwicklung der Versorgung, hieß es.

So ermutigend einzelne Register-Projekte sein mögen, so ungelöst ist nach Darstellung mehrerer Teilnehmer die Herausforderung der nachhaltigen Finanzierung von Registern. Viele dieser Einrichtungen „lebten“ nur so lange, wie die Finanzierung etwa durch Sponsoren gesichert ist. Finanziere indes die Industrie ein Register, so könne dessen Unabhängigkeit zum Problem werden, etwa wenn die Sponsoren einen Zugang zu den Rohdaten einforderten, wurde berichtet.

Die nötige Langfristigkeit von Registern stelle potenzielle Betreiber in Industrie und Kliniken vor besondere Herausforderungen. Es reiche nicht, am Tag, an dem der G-BA Auflagen zur Erfassung von Daten macht, ein Register aufzusetzen. Dies müsse Jahre vorher initiiert werden, am besten schon bei den ersten Beratungsgesprächen zwischen Hersteller und Zulassungsbehörde. Gerade bei seltenen Erkrankungen müsse es das Ziel sein, möglichst frühzeitig mit der Datensammlung zu beginnen.

Vereinzelt beschäftigten sich nationale Regierungen wie etwa in den Niederlanden mit der Frage, wie Register langfristig durch den Staat finanziert werden können. In Deutschland werden aktuell durch eine Förderinitiative des Bundesforschungsministeriums (BMBF) sechs ausgewählte Register über mehrere Jahre im Umfang von 16 Millionen Euro unterstützt. Eine konsistente Antwort auf die Finanzierungsnöte vieler Register sei aber auch diese Initiative nicht.

Eine präzise Vertragsgestaltung werde um so wichtiger, je mehr Partner für die Finanzierung des Registers mit an Bord genommen werden (müssen). Den nicht nur in den USA zu beobachtenden Trend, dass kommerzielle Akteure als Registerbetreiber einsteigen, die dann die Daten an

Pharmaunternehmen verkaufen und sich dadurch refinanzieren, bewerteten Teilnehmer als einen nicht überzeugenden Weg.

Trotz einer positiven Stimmung zu Gunsten von Registern seien deren Zukunftsperspektiven zurzeit nicht bestimmbar, hoben einzelne Teilnehmer hervor. Das gilt beispielsweise im Hinblick auf die elektronische Patientenakte (ePA), die ab 2021 allen GKV-Versicherten zur Verfügung stehen soll. Unter optimistischen Annahmen könnte die ePA künftig einen Stand gewinnen, der es erlaubt, zumindest teilweise die Aufgaben eines Registers zu ersetzen oder komplementär zu übernehmen. Vor diesem Hintergrund sei die Entwicklung von Registern generell aktuell von einer großen Dynamik geprägt. Das gelte etwa für die Frage, ob Daten nicht auch dauerhaft dezentral gespeichert bleiben können und nur analysespezifisch zusammengeführt werden sollten.

Strategie der Qualitätssicherung ist noch im Fluss

Deutlich wurde in der Debatte, dass offene regulatorische Fragen die Zukunft von Register prägen werden. So zeigten sich beispielsweise Betreiber von Registern unsicher in der Frage, welche Strategie der Qualitätssicherung sie verfolgen sollen, um die Aussagekraft von Registern zu erhöhen. Ähnliche Frage stellten sich mit Blick auf die Laufzeit von Registern und die Zahl der einzuschließenden Patienten. Denn es gelte zu berücksichtigen, dass Register, die Probanden nicht vollständig einschließen, aus methodischen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial haben, wurde angemerkt.

Auch die Praxis der anwendungsbegleitenden Datenerhebungen, die der G-BA nach einer Neuregelung durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) erstmals von pharmazeutischen Unternehmen verlangen kann, wird sich erst im Zuge der konkreten

Praxis der Beauftragung durch den G-BA abzeichnen. Solche Datenerhebungen zum Zweck der Nutzenbewertung können vom Bundesausschuss bei bedingten Zulassungen, Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen und bei Orphan Drugs gefordert werden.

Die Politik habe mit dem GSAV die Hoffnung formuliert, dass Ergebnisse aus RCT und Registern sich ergänzen sollen, um für Arzneimittel beispielsweise mit bedingter Zulassung im Zuge anwendungsbegleitender Datenerhebungen ein Maß an Evidenz zu schaffen, das dann erst eine Nutzenbewertung mit quantifizierbarem Ausmaß ermöglicht. Der Status, den Register in diesem Prozess künftig haben werden, ist noch nicht abgezurktelt.

BEIRAT DER INTERDISZIPLINÄREN PLATTFORM

Dr. Jürgen Bausch	Dr. Harald Herholz	Prof. Dr. Jörg Ruof
Wolfgang van den Bergh	Prof. Dr. Wolfgang Greiner	Dr. Sibylle Steiner
Dr. Markus Frick	Dr. Ulf Maywald	Dr. Florian Staeck
Dr. Antje Haas	Dr. Heinz Riederer	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

DISKUSSIONSTEILNEHMER

Dr. Jürgen Bausch	Philipp Huwe	Prof. Dr. Jörg Ruof
Sabine Beckmann	Dr. Barbara Höfgen	Ulrike Schmidt
Dr. Antje Behring	Prof. Dr. Janbernd Kirschner	Dr. Florian Staeck
Dr. Arnfin Bergmann	Dr. Werner Kulp	Prof. Dr. Jürgen Stausberg
Prof. Dr. Stefan Braune	Lothar Kuntz	Dr. Sibylle Steiner
Prof. Dr. Karl Broich	PD Dr. Stephan Lange	Dr. Katharina Thiele
Dr. Johannes Bruns	Dr. Wiebke Löbker	Jan Daniels-Trautner
Claus Burgardt	Thomas Mayer	Prof. Dr. Andrew Ullmann
Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt	PhD Peter Mol	Wolfgang van den Bergh
Dr. Mathias Flume	Dr. Christine Mundlos	Dr. Julia Wagle
Dr. Markus Frick	Dr. Bernadette Pöllinger	Frank Wallbrecht
Dr. Antje Haas	Dr. Hendrik Pügge	Prof. Dr. Jürgen Wasem
Dr. Harald Herholz	Dr. Heinz Riederer	

IMPRESSUM**HERAUSGEBER**

Redaktionsbeirat der
Interdisziplinären Plattform:
Dr. Harald Herholz
Kassenärztliche Vereinigung Hessen
Europa-Allee 90
60486 Frankfurt am Main

VERLAG

Springer Medizin Verlag GmbH
Wolfgang van den Bergh,
Chefredakteur
Am Forsthaus Gravenbruch 5
63263 Neu-Isenburg
Handelsregister: Amtsgericht Berlin
Charlottenburg
HRB: 167094 B
Umsatzsteuer-ID: DE 230026696

Telefon: +49 6102 5060
Mail-Adresse: info@aerztezeitung.de

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Dr. Florian Staeck
Wolfgang van den Bergh

AUTOREN

Prof. Dr. Peter Mol
Prof. Dr. Jürgen Stausberg
Prof. Dr. Andrew Ullmann
PD Dr. Stephan Lange
Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt
Prof. Dr. Stefan Braune
Prof. Dr. Janbernd Kirschner
Dr. Antje Behring
Dr. Arnfin Bergmann
Dr. Florian Staeck

BILDNACHWEIS

Titelbild:
smolaw11 / stock.adobe.com

LAYOUT / GRAFIK

Sandra Bahr
Oliver Hippmann

DRUCK

F&W Druck- und Mediencenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg

 Springer Medizin

© Springer Medizin Verlag GmbH,
Berlin, März 2020
ISSN 2364-91X

In Zusammenarbeit und mit freundlicher Unterstützung der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, DAK Gesundheit, MSD Sharp & Dohme GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., Xcenda GmbH

INTERDISZIPLINÄRE PLATTFORM ZUR NUTZENBEWERTUNG

Welchen (Zusatz-) Nutzen haben Registerdaten?

Heft 10
März 2020
ISBN 2364-916X