

Abstracts der Vorträge

Vertrauenswürdigkeit von Registerdaten – Erfahrungen aus der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Volker Vervölgyi

Ressort Arzneimittelbewertung,

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Für viele neue Arzneimittel liegen zum Zeitpunkt der Zulassung keine ausreichenden Daten dazu vor, ob sie für die Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Verbesserung gegenüber dem derzeitigen therapeutischen Standard darstellen. Dies ist insbesondere bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs) der Fall. Mit dem Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung hat der G-BA in bestimmten Fällen deshalb die Möglichkeit erhalten, vom pharmazeutischen Unternehmer eine Studie des neuen Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern.

Als Grundlage für diese Forderung beauftragt der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung. Darin wird unter anderem geprüft, ob es eine bestehende Datenplattform gibt, in der die anwendungsbegleitende Datenerhebung durchgeführt werden kann. Dafür kommen an erster Stelle Indikationsregister in Betracht. Im Rahmen der Konzepterstellung wird anhand veröffentlichter Informationen und eines von den Registerbetreibern ausgefüllten Fragebogens eingeschätzt, ob die im Register erhobenen Daten in ausreichendem Umfang und in ausreichender Qualität für die Durchführung einer vergleichenden Studie erhoben werden. In allen bisherigen Fällen bestand noch Anpassungsbedarf, der sich zwischen den Registern in seinem Ausmaß unterschied. Im Vortrag wird beleuchtet, welche Anpassungen in den bisherigen Verfahren notwendig waren.

Eine gesetzliche Anforderung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist, dass die geforderte vergleichende Studie ohne Randomisierung durchgeführt werden muss. Dies bedingt zum einen zusätzliche Anforderungen an die erhobenen Daten, insbesondere die Identifikation und Erhebung von möglichen Störgrößen (Confoundern) oder die Festlegung des Beobachtungsstarts. Zum anderen ist ein solches nicht randomisiertes Studiendesign mit wesentlich höheren Anforderungen an die Auswertung verbunden. Diese Aspekte müssen in den von den pharmazeutischen Unternehmen erstellten Studienunterlagen adressiert werden. Das IQWiG prüft diese Dokumente, ob die beschriebene Methodik als Grundlage für eine vergleichende nicht randomisierte Studie geeignet ist. Im Vortrag werden die Erfahrungen aus den bisherigen Prüfungen vorgestellt und reflektiert.

Potentiale und Herausforderung von Registerdaten am Beispiel des MS-Registers der DMSG als Plattform für die (Versorgungs)forschung

Alexander Stahmann

MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP-gGmbH), Hannover

Registerdaten sind als eine Art der versorgungsnahen Daten in der jüngeren Zeit verstärkt in den Fokus gerückt. So wurde der G-BA ermächtigt erstmals anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) zu beauftragen und im Bundesministerium für Gesundheit wurde bereits während der letzten Großen Koalition von CDU und SPD unter dem Gesundheitsminister Spahn ein eigenes Referat für medizinische Datenbanken und Register eingeführt. Dieses hat dann, aufbauend auf den Vereinbarungen des „Ampel“-Koalitionsvertrags eine allgemeine Rechtsgrundlage für nicht spezialgesetzlich geregelte medizinische Register vorangetrieben. Ziele die mit diesem „Registergesetz“ verfolgt werden sollten waren u.a. die stärkere Nutzung der deutschlandweit über 400 medizinischen Register, Ermöglichung der Verknüpfung von medizinischen Registern mit weiteren Datenquellen, sowie die Schaffung von geeigneten Voraussetzungen für die Durchführung von registerbasierten RCTs (rRCTs).

Bereits ab 2015 hat das von der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. initiierte MS-Register damit begonnen, das technisch und inhaltlich revidierte Register als Plattform für (Versorgung)forschung in der MS zu positionieren. Der Vortrag wird sich nach einem kurzen Rückblick auf die Historie der MS-Registerdokumentation in Deutschland den aktuellen Möglichkeiten widmen und an Hand konkret umgesetzter Forschungsprojekte die Herausforderungen und aktuellen Limitationen aufzeigen.

Anwendung von Beobachtungsdaten für die regulatorische Forschung

Julia Wicherski

FG52 Pharmakoepidemiologie,

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn

Aus Beobachtungsdaten generierte Evidenz wird zunehmend in regulatorischen Entscheidungsprozessen auf nationaler sowie internationaler Ebene berücksichtigt. Insbesondere zur Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln werden Beobachtungsdaten bereits als etablierte Wissensquelle betrachtet. Ebenso vielfältig wie die verschiedenen Datenquellen, sind auch ihre Anwendungsmöglichkeiten für regulatorische Entscheidungsprozesse entlang des gesamten Produktlebenszyklus eines Arzneimittels. Die Forschungsabteilung im BfArM betreibt u.a. regulatorische Forschung mit Beobachtungsdaten. Zwei aktuelle Forschungsprojekte sind FQrisk und Real4Reg. FQrisk ist eine Kohortenstudie, die auf deutschlandweiten Routineabrechnungsdaten der AOK basiert und Fragestellungen der Therapiesicherheit von Fluorchinolon-Antibiotika untersucht. Real4Reg ist ein EU-gefördertes Multistakeholder-Projekt basierend auf verschiedenen Beobachtungsdatenquellen aus Dänemark, Finnland, Portugal und Deutschland, welches sich auf die Heterogenität von Beobachtungsdaten und deren (KI/ML-gestützte) Analysemethoden fokussiert. Im Rahmen des Vortrags werden aktuelle pharmakoepidemiologische Forschungsprojekte im BfArM vorgestellt und potenzielle Probleme, Lösungsansätze und Anwendungsmöglichkeiten von Beobachtungsdaten für die regulatorische Forschung beschrieben.

Das Konzept der Target-Trial-Emulation

Tim Mathes

Ressort Gesundheitsökonomie,
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Das Konzept der Target Trial Emulation (TTE) zielt darauf ab, eine RCT mittels Beobachtungsdaten zu emulieren. Die Grundidee ist es, eine hypothetische idealtypische, d. h. ohne Berücksichtigung von Machbarkeits- und ethischen Aspekten, RCT zu definieren und hierauf basierend die Analyse für eine nicht randomisierte Studie abzuleiten. Hierfür werden Methoden der kausalen Inferenz verwendet. Durch die Gegenüberstellung von RCT und nicht randomisierter Auswertung können „selbst-gemachte“ methodische Probleme vermieden werden. Zudem werden mögliche Quellen für Verzerrung explizit gemacht. Falls die TTE die Referenz RCT perfekt emuliert, können aus ihr mitunter kausale Schlussfolgerung gezogen werden. Allerdings stellt dieses sehr hohe Anforderungen an die zugrunde liegenden Daten.

Verwendung von Beobachtungsdaten in der Nutzenbewertung – Einfluss von Design and Analysetechniken auf den Bias von Effektschätzungen

Felicitas Kuehne

Access & Value Germany, Pfizer Pharma GmbH, Berlin
Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment, UMIT
TIROL –
Private Universität für Gesundheitswissenschaften und -technologie, Hall i.T., Österreich

Bestehende oder neue Gesundheitstechnologien werden im Rahmen von Health Technology Assessment (HTA) bewertet. Hierbei spielen verschiedene Aspekte, wie zum Beispiel Nutzen, Schaden, Kosten, sowie rechtliche, ethische und soziale Aspekte, eine wichtige Rolle. Da die Evidenz zu diesen Aspekten nicht immer in randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) erhoben werden kann, werden häufig Beobachtungsstudien durchgeführt. Die Gewinnung kausaler Rückschlüsse (in der Epidemiologie als „Kausalinferenz“ bezeichnet) aus den Beobachtungsdaten weist bekannte Probleme, wie Confounding, Immortaltime-Bias und Selektionsfehler auf. Je nach Art des Confounding und des Selektionsbias sind traditionelle statistische Methoden nicht ausreichend, um kausale Rückschlüsse ziehen zu können. Ansätze, wie Kausaldiagramme und Target Trial Emulierungen, gepaart mit g-Methoden helfen, das Potenzial der Beobachtungsdaten auszuschöpfen, bei gleichzeitiger Kontrolle der systematischen Verzerrungen.

Im Vortrag werden die Begriffe und Konzepte der Kausalinferenz kurz anhand eines Fallbeispiels vorgestellt und diskutiert. In der Studie des Fallbeispiels werden die Zweitlinien-Chemotherapie mit keiner Zweitlinien-Chemotherapie bei Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verglichen und mögliche Verzerrungen bei der Analyse von Beobachtungsdaten bewertet. Hierzu wird eine große validierte retrospektive Datenbank genutzt und mit einem schrittweisen analytischen Ansatz analysiert. Dieser beginnt mit einer groben, rein assoziativen Analyse und wird mit jedem Analyseschritt komplexer, um schließlich in einer vollständigen Kausalanalyse zu münden. Die Effektschätzer der einzelnen analytischen Ansätze werden mit den Effektschätzungen einer randomisierten kontrollierten Studie mit derselben Forschungsfrage (Referenzergebnis) verglichen.

Die Abweichung der Ergebnisse vom Referenzergebnis unterstreichen die Bedeutung gut geplanter und methodisch adäquater Studiendesigns und Analysetechniken. Im Vortrag werden die Herausforderungen und Chancen der Kausalmethoden dargestellt.

Bewertung der Qualität und Glaubwürdigkeit von Beobachtungsstudien

Sabine Hoffmann

Statistisches Beratungslabor (StaBLab), Institut für Statistik
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), München

Die Verfügbarkeit großer Datensätze verspricht ein enormes Potential für die medizinische Forschung. Elektronische Gesundheitsakten, administrative Abrechnungsdaten, Register oder Informationen von Apps wecken Hoffnungen auf sogenannte „Real-World“ Evidenz, die es erlaubt Muster, seltene Ereignisse und langfristige Outcomes zu untersuchen. Diese Hoffnungen gehen einher mit der Sorge, dass durch die Veröffentlichung von retrospektiven Studien von geringer Qualität wertvolle Ressourcen verschwendet werden und von glaubwürdigerer Forschung abgelenkt wird. Die Veröffentlichung von Studien auf Beobachtungsdaten mag einfacher und wirtschaftlicher erscheinen als die Durchführung interventioneller Studien, aber eine angemessene Analyse und Interpretation der daraus gewonnenen Ergebnisse ist sehr viel komplexer. Bei einer interventionellen Studie ist es möglich, das Design auf die Ziele der Studie abzustimmen. In retrospektiven Studien werden dahingegen die Daten nicht im Hinblick auf eine Forschungsfrage erhoben, und folglich haben Forscher keinen Einfluss darauf, wie die Daten erhoben werden, welche Variablen gemessen werden oder wann und wie sie gemessen werden. Behandlungen werden nicht zufällig ausgewählt und die Gründe für die Behandlung sind oft nicht bekannt, eine Verblindung ist nicht möglich, und viele Messungen, einschließlich der Messungen des Outcomes, sind nicht im Voraus festgelegt, sondern sind das Resultat täglicher klinischer Entscheidungen. Beobachtungsstudien müssen hohen Anforderungen genügen, um aussagekräftige Erkenntnisse zu liefern und einen echten Nutzen zu erbringen. Forscher und Leser brauchen Instrumente, um Beobachtungsstudien kritisch zu bewerten und ihre Ergebnisse zu interpretieren. In diesem Vortrag sollen wichtige Herausforderungen von Beobachtungsstudien und insbesondere von retrospektiven Studien erörtert werden und Strategien vorgestellt werden, die die Qualität und Glaubwürdigkeit von Beobachtungsstudien verbessern können.