

# Anwendungsbegleitende Datenerhebungen für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland: Warum, wann und wie?

## Routine practice data for the benefit assessment of drugs in Germany: Why, when and how?

### Abstract

For newly authorised medicinal products with new active substances, a benefit assessment is carried out at the time of their market access in Germany. The subject of this assessment is the question of the additional benefit of the new active substance compared to the current standard therapy (the “appropriate comparator”) with regard to patient-relevant outcomes.

Orphan drugs (medicinal products for rare diseases) are treated separately. For these, the additional benefit is considered proven with market access, regardless of the actual data. Only with annual sales of at least 30 million euros a regular assessment will be conducted. In this case, data for comparison with an appropriate comparator has to be submitted. An analysis shows that in such regular benefit assessments, an additional benefit cannot be proven for orphan drugs in more than half of the cases.

In 2019, in recognition of the often insufficient evidence base for orphan drugs, the „Anwendungsbegleitende Datenerhebung“ (AbD: collection of routine practice data) was established as a further component of the benefit assessment. Accordingly, the Federal Joint Committee (G-BA) can demand an AbD for orphan drugs as well as for medicinal products with a conditional marketing authorisation or marketing authorisation under exceptional circumstances. The pharmaceutical company is responsible for conducting the AbD. The AbD has to generate data on the new active substance as well as meaningful data for comparison with the appropriate comparator. The AbD is to be conducted as a study without randomisation, and the G-BA has to determine concrete specifications on the methodology and patient-relevant endpoints.

The first step of the AbD is the preparation of a study protocol (SP) and a statistical analysis plan (SAP) under the responsibility of the company. These documents are checked with regard to their content-related and methodological suitability for conducting the AbD including the associated evaluation of the data. The adjustment for confounders represents a central methodological aspect of an AbD. The SPs and SAPs submitted so far had significant deficits in this regard. There is a substantial need for development in this area.

**Keywords:** benefit assessment, orphan drugs, non-randomized controlled trials, registries

### Zusammenfassung

Für neu zugelassene Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird zum Zeitpunkt ihres Marktzugangs in Deutschland eine Nutzenbewertung durchgeführt. Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist die Frage nach dem Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der aktuellen

Thomas Kaiser<sup>1</sup>  
Volker Vervölgly<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln, Deutschland

Standardtherapie (der „zweckmäßigen Vergleichstherapie“) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Für Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Erkrankungen) gibt es eine Sonderregel. Für diese gilt der Zusatznutzen mit Marktzugang als belegt, unabhängig von der tatsächlichen Datenlage. Erst bei einem Jahresumsatz von mindestens 30 Mio. Euro wird ein Orphan Drug regulär bewertet, so dass in diesem Fall auch Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden müssen. Eine Analyse zeigt, dass sich bei solchen regulären Nutzenbewertungen in mehr als der Hälfte der Fälle für Orphan Drugs kein Zusatznutzen nachweisen lässt.

Im Jahr 2019 wurde in Kenntnis der oftmals unzureichenden Datenlage die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) als weiterer Baustein der Nutzenbewertung etabliert. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann demnach für Orphan Drugs sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen eine AbD fordern, für deren Durchführung dann der pharmazeutische Unternehmer zuständig ist. Mit der AbD müssen nicht nur Daten zum neuen Wirkstoff, sondern aussagekräftige Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert werden. Die AbD ist als Studie ohne Randomisierung durchzuführen, und der G-BA hat konkrete Vorgaben zur Methodik und zu patientenrelevanten Endpunkten zu bestimmen.

Erster Schritt der AbD ist die Erstellung eines Studienprotokolls (SP) und eines statistischen Analyseplans (SAP) in Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers. Diese Dokumente werden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung für die Durchführung der AbD einschließlich der zugehörigen Auswertung geprüft. Die Adjustierung für Confounder stellt dabei einen zentralen methodischen Aspekt der AbD dar. Die bislang vorgelegten SP und SAP wiesen diesbezüglich wesentliche Defizite auf, weshalb es in diesem Bereich wesentlichen Entwicklungsbedarf gibt.

**Schlüsselwörter:** Nutzenbewertung, Arzneimittel für seltene Erkrankungen, nicht-randomisierte Studien, Register

## Einleitung: Die Nutzenbewertung nach AMNOG

Mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde im Jahr 2010 die regelhafte Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen in Deutschland etabliert [1], [2]. Demnach wird für neu zugelassene Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen sowohl zum Zeitpunkt ihres Marktzugangs in Deutschland als auch im Falle einer Zulassungserweiterung (neues Anwendungsgebiet) eine Nutzenbewertung nach AMNOG durchgeführt.

Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist die Frage nach dem Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der aktuellen Standardtherapie in Deutschland (der sogenannten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Liegt ein Zusatznutzen vor, so ist dieser zu quantifizieren, und zwar in die Stufen gering, beträchtlich oder erheblich (bzw. „nicht quantifizierbar“, falls die wissenschaftliche Datenlage keine Einordnung in eine dieser Stufen erlaubt).

Zuständig für die Nutzenbewertung ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der in der Regel das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

(IQWiG) mit dieser Bewertung beauftragt. Die Nutzenbewertung wird durch den G-BA veröffentlicht und einem Stellungnahmeverfahren unterzogen. Der G-BA beschließt danach über den Zusatznutzen. Dieser Beschluss des G-BA bildet die Grundlage für die anschließende Verhandlung über den zukünftigen Erstattungsbetrag für das neue Arzneimittel zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen.

Eine ausführliche Beschreibung der Nutzenbewertung nach AMNOG findet sich in [3].

## Sonderfall Orphan Drugs

Orphan Drugs (Arzneimittel für seltene Erkrankungen) werden bei der Nutzenbewertung nach AMNOG gesondert behandelt: Für diese gilt der Zusatznutzen mit Marktzugang als belegt, ohne dass Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden müssen, also unabhängig von der tatsächlichen Datenlage („fiktiver“ Zusatznutzen). Zum Zeitpunkt des Marktzugangs findet daher nur eine eingeschränkte Nutzenbewertung statt. Erst bei einem Jahresumsatz von min-

destens 30 Mio. Euro wird auch ein Orphan Drug regulär bewertet (Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Ergebnis zum Zusatznutzen offen).

In den Fällen, in denen bei der eingeschränkten Bewertung gemäß gesetzlicher Vorgabe ein fiktiver Zusatznutzen festgestellt werden muss, obwohl die Datenlage offensichtlich unzureichend ist, ordnet der G-BA diesen fiktiven Zusatznutzen zumeist als nicht quantifizierbar ein. Eine Analyse des IQWiG zeigt, dass in 72% der eingeschränkten Orphan-Drug-Bewertungen der Jahre 2014–2018 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt wurde (Abbildung 1), und dass der G-BA in diesen Fällen regelmäßig erhebliche Evidenzlücken festgestellt hat [4]. Eine weitere Analyse des IQWiG zeigt, dass sich bei regulären Nutzenbewertungen (nach Überschreitung der Jahresumsatzschwelle) in mehr als der Hälfte der Fälle für Orphan Drugs kein Zusatznutzen nachweisen lässt (Abbildung 2) [5].

## Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbD) zur Evidenzgenerierung

Ausweislich der Gesetzesbegründung war sowohl die zuvor beschriebene teilweise geringe Evidenzlage bei Orphan Drugs als auch eine ähnliche Situation bei Arzneimitteln mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen der Anlass, dass 2019 die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) als weiterer Baustein der Nutzenbewertung nach AMNOG etabliert wurde (§35a Absatz 3b SGB V). Der G-BA kann demnach sowohl für Orphan Drugs als auch für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (unabhängig vom Orphan-Drug-Status) eine AbD fordern. Für deren Durchführung ist dann der pU zuständig. Gemäß Gesetzesbegründung ist das damit verbundene Ziel, die „Arzneimittel ... zügig zur Verfügung stellen zu können und gleichzeitig eine bessere Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens zu erhalten“ [6]. Dementsprechend müssen mit der AbD nicht nur Daten zum neuen Wirkstoff, sondern aussagekräftige Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert werden. Prinzipielle Anforderungen an solche Daten sind in einem Gutachten des IQWiG beschrieben [4].

Für die AbD wurden in §35a Absatz 3b SGB V einige wichtige Rahmenbedingungen festgelegt:

- Die AbD kann bereits zum Zeitpunkt des Marktzugangs starten, also vor Abschluss der eingeschränkten Nutzenbewertung.
- Die AbD ist als Studie ohne Randomisierung durchzuführen.
- Der G-BA hat konkrete Vorgaben zur Methodik und zu patientenrelevanten Endpunkten zu bestimmen.
- Der G-BA kann die Befugnis zur Verordnung des neuen Arzneimittels auf diejenigen Zentren beschränken, die an der AbD teilnehmen.

## Auflagen der Zulassungsbehörden: Kein Ersatz für die AbD

Bei den Vorgaben für die AbD soll der G-BA gemäß §35a Absatz 3b SGB V „laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigen, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben“. Eine AbD soll also nur dann vom G-BA beauftragt werden, wenn die Evidenzlücken nicht bereits durch eine andere Datenerhebung (dazu gehören auch interventionelle Studien) absehbar geschlossen werden. Auch ist denkbar, dass eine AbD aufwandssparend durchgeführt werden kann, wenn lediglich geringe Anpassungen an einer bereits von der Zulassungsbehörde beauftragten Datenerhebung notwendig sind, um das Ziel der AbD durch eine solchermaßen angepasste Datenerhebung zu erreichen.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen jedoch, dass Auflagen der Zulassungsbehörden regelmäßig für die Fragestellung einer AbD ungeeignet sind: Für keine der bislang 4 vom G-BA beauftragten AbD wurde von den Zulassungsbehörden eine vergleichende Datenerhebung zum Vergleich des neuen Wirkstoffs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beauftragt [7], [8], [9], [10]. Es ist daher davon auszugehen, dass eine AbD in der Regel als neu zu planende Datenerhebung nebst zugehöriger Auswertung durchzuführen sein wird. Dabei kann ggf. auf bereits vorhandene medizinische Register zurückgegriffen werden, sofern deren grundsätzliche Qualität ausreichend ist und die für die AbD notwendigen Anpassungen (z.B. Erhebung relevanter Confounder) im Register vorgenommen werden können [4].

## Ablauf einer AbD

Der prinzipielle Ablauf einer AbD ist im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA beschrieben [11]. In Anhang 1 wird dieser Ablauf am Beispiel der ersten vom G-BA beauftragten AbD zum Wirkstoff Onasemnogen-Apabparovovec zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie illustriert.

Nach Einleitung des Verfahrens durch den G-BA wird ein Konzept für die AbD erstellt, in der Regel durch das IQWiG. Das AbD-Konzept soll zum einen die grundlegenden methodischen Anforderungen an die Durchführung der AbD einschließlich der Auswertung beschreiben. Mithilfe des AbD-Konzepts soll zum anderen geprüft werden, ob die geplante AbD prinzipiell realisierbar ist. Weiterführende Informationen zum Inhalt eines AbD-Konzepts finden sich in [12].

Auf Basis des Konzepts führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren inklusive Fachgespräch mit den Stellungnehmenden durch. Im Anschluss entscheidet der G-BA, ob die AbD beauftragt werden soll.

Erster Schritt der AbD ist dann die Erstellung eines Studienprotokolls (SP) und eines statistischen Analyseplans (SAP) in Verantwortung des pU. Diese Dokumente werden hinsichtlich ihrer inhaltlichen und methodischen Eignung

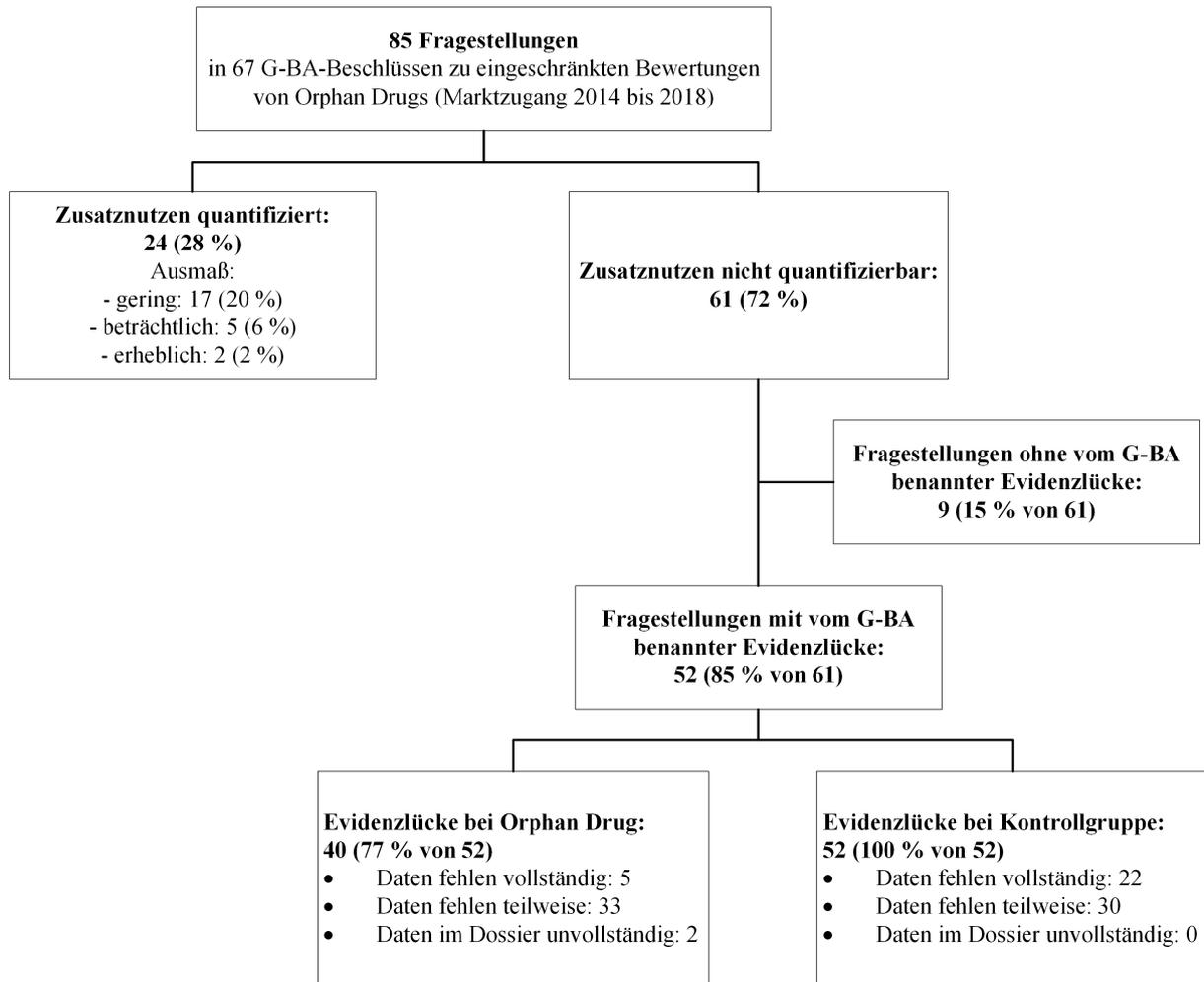


Abbildung 1: Ergebnisse zum Zusatznutzen und Evidenzlücken bei eingeschränkten Bewertungen von Orphan Drugs zum Zeitpunkt des Marktzugangs (Zeitraum: 1.1.2014 bis 31.12.2018) [4]

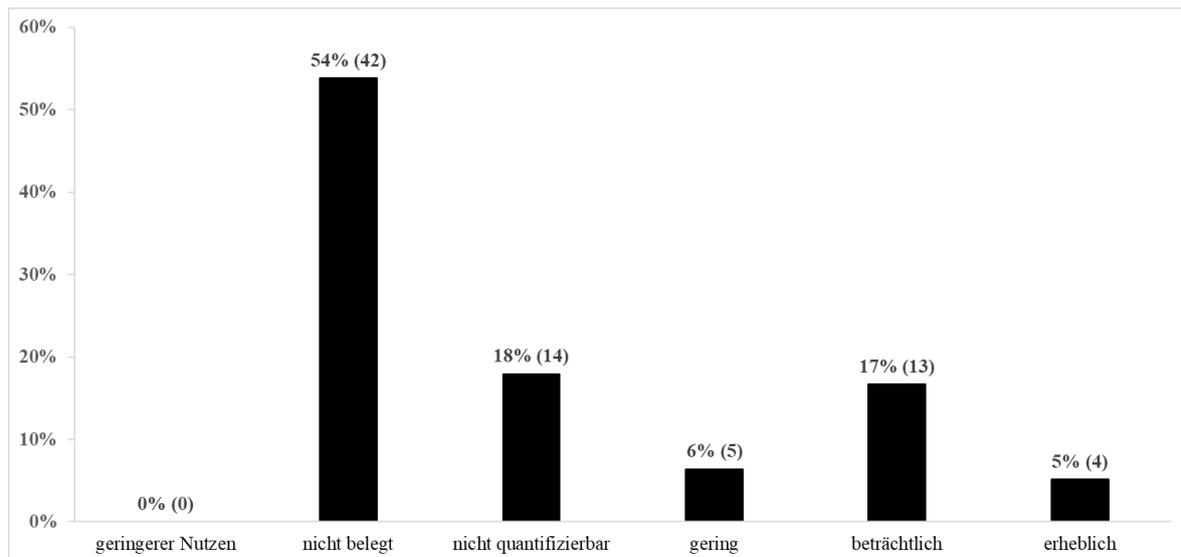


Abbildung 2: Ergebnisse zum Zusatznutzen bei regulären Nutzenbewertungen von Orphan Drugs (Zeitraum: 1.1.2011 bis 30.9.2021 [78 Fragestellungen in 74 G-BA-Beschlüssen]) [5]

für die Durchführung der AbD einschließlich der zugehörigen Auswertung geprüft. Dazu beauftragt der G-BA in der Regel wiederum das IQWiG. Erst nach „Abnahme“ von SP und SAP durch den G-BA, ggf. nach Korrektur durch den pU, kann die eigentliche AbD starten.

Im weiteren Verlauf muss der pU zu vom G-BA vorgegebenen Zeitpunkten Statusberichte und ggf. auch Zwischenanalysen vorlegen. Damit wird zum einen der Fortschritt der AbD überwacht, zum anderen wird anhand der Zwischenanalysen geprüft, ob Korrekturen notwendig sind (z.B. Verlängerung des Rekrutierungszeitraums).

Insgesamt handelt es sich um einen mehrstufigen und zeitaufwändigen Prozess, wobei anzumerken ist, dass insbesondere die erste vom G-BA beauftragte AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec auch mit einem umfangreichen Lernprozess für alle Beteiligten verbunden ist.

## Propensity Scores: Erfahrungen und Ausblick

Wie zuvor beschrieben wird es sich bei den im Rahmen der AbD durchzuführenden Studien regelhaft um nicht randomisierte Studien zum Vergleich des neuen Wirkstoffs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handeln. Die Adjustierung für Confounder stellt daher einen zentralen methodischen Aspekt der AbD dar. Dazu gehört zum einen die systematische Identifikation der relevanten Confounder (z.B. gemäß [13]) und deren möglichst vollständige Erhebung, zum anderen die eigentliche Adjustierung für die relevanten Confounder, z.B. unter Verwendung von Propensity Scores [14], [15]. Die zur oben beschriebenen AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec vorgelegten SP und SAP enthielten diesbezüglich wesentliche Defizite [16], [17], [18]. Dazu gehören z.B. eine nicht ausreichende Prä-Spezifikation der Analysen, die Verwendung eines Regressionsmodells im Fall einer unzureichenden Überlappung nach Anwendung von Propensity Scores sowie inkonsistente Angaben zu Confoundern zwischen Studienprotokoll und SAP. Der Workshop der AG Therapeutische Forschung der GMDS zum Thema „Propensity Scores“ ist daher ein wichtiger Baustein, damit dieser Aspekt bei zukünftigen AbD sachgerecht umgesetzt wird.

## Anmerkung

### Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

## Anhänge

Verfügbar unter <https://doi.org/10.3205/mibe000260>

1. [mibe000260\\_Anhang1.pdf \(96 KB\)](#)  
Verfahrensschritte einer AbD am Beispiel der AbD zu Onasemnogen-Abeparvovec

## Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Bundesgesetzblatt Teil 1. 2010;67:2262-77.
2. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). [updated 2019 Aug 9; cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/index.html>
3. Kaiser T, Vervölgyi V, Wieseler B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2015;58(3):232-9. DOI: 10.1007/s00103-014-2110-5
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. 2020 May 13 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a19-43.html>
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenz zu Orphan Drugs. Arbeitspapier. 2021 Dec 23 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/ga21-01.html>
6. Bundesregierung. Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV). Deutscher Bundestag 19. Wahlperiode Drucksache 19/8753. 2019 Mar 27 [cited 2023 Jan 5]. Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/GuV/G/GSAV\\_Bundestag.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_Bundestag.pdf)
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Onasemnogen-Abeparvovec. Rapid Report. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-61.html>
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Brexucabtagen autoleucl. Rapid Report. 2022 Mar 31 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-130.html>
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Fedratinib. Rapid Report. 2022 Jun 29 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-142.html>
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung – Risdiplam. Rapid Report. 2022 Feb 15 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-131.html>
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [updated 2022 Aug 18; cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 7.0. 2022 Dec 6 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>
13. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW, et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol. 2022;148(148):115-23. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2022.03.018
14. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. BMJ. 2019;367:l5657. DOI: 10.1136/bmj.l5657

15. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an alternative method of analyzing treatment effects. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(35-36):597-603. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0597
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Onasemnogen-Abepravovec: Prüfung des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans – Addendum zum Auftrag A20-61. 2021 Sep 14 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-107.html>
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abepravovec – 2. Addendum zum Auftrag A20-61. 2021 Dec 21 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a21-149.html>
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Review des finalen Studienprotokolls und statistischen Analyseplans zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung von Onasemnogen-Abepravovec – 3. Addendum zum Auftrag A20-61. 2022 Sep 6 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-84.html>

**Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Thomas Kaiser  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen, Im Mediapark 8, 50670 Köln,  
Deutschland  
thomas.kaiser@iqwig.de

**Bitte zitieren als**

Kaiser T, Vervölg V. Anwendungsbegleitende Datenerhebungen für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland: Warum, wann und wie? *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 2024;20:Doc04. DOI: 10.3205/mibe000260, URN: urn:nbn:de:0183-mibe0002605

**Artikel online frei zugänglich unter**

<https://doi.org/10.3205/mibe000260>

**Veröffentlicht:** 05.01.2024

**Copyright**

©2024 Kaiser et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.