

# Verwendung von Registerdaten für die vergleichende Nutzenbewertung von Arzneimitteln

24. Sommertagung des AKEK, 13.06.2024

V. Vervölgyi

# Was ist ein medizinisches Register?

- „ein organisiertes System, das mit der Methodik einer Beobachtungsstudie einheitliche Daten (klinische und andere) sammelt, die bei definierten Populationen von Erkrankten, Exponierten oder Merkmalsträgern der Evaluation festgelegter Endpunkte dienen, und das vorab bestimmte wissenschaftliche, klinische oder programmatische Zwecke verfolgt“
- → patientenbezogene Datensammlung
- **Arten von Registern:**
  - Indikationsregister
  - Prozedur- oder produktspezifische Register

Windeler et al., Dtsch Arztebl 2017; 114 (16): A 783–6

- Prävalenz und Inzidenz von Erkrankungen
- Natürlicher Verlauf einer Erkrankung (z.B. 5-Jahres-Überleben)
- Entwicklung der krankheitsbezogenen Mortalität (z.B. Brustkrebs) in den letzten 20 Jahren
- Abgleich der Behandlungspfade bei seltenen Erkrankungen mit QS-Vorgaben und Leitlinien
- Anteil, Liegedauer und Mortalität geimpfter und ungeimpfter Patient/innen mit SARS-COV-2-Infektion auf Intensivstationen
- **Vergleich der Effekte verschiedener Interventionen, idealerweise auf patientenrelevante Endpunkte**

# International einheitliche Qualitätskriterien für Register

Tabelle 7: Zusammenstellung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien

Nr.	Qualitätskriterium
<b>Systematik</b>	
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)
<b>Standardisierung</b>	
2	Exakte Confounderkontrolle
3	Aktuelle Daten
4	Verwechslungsfreiheit
5	Verwechslungsfreiheit
6	Schulung
7	Umsetzung
8	Verwechslungsfreiheit
9	Verwechslungsfreiheit Ereignis
10	Verwechslungsfreiheit
11	Verwechslungsfreiheit Start-/Endzeitpunkt
<b>Erreichung der Ziele</b>	
12	Klar definierte Ziele
13	Vollständige Datenerhebung
14	Strategische Erreichung
<b>Validität der Daten</b>	
15	Vollständigkeit
16	Vollständigkeit
17	Richtigkeit
18	Datenkonsistenz
19	Source
20	Registerüberwachung
21	Registermonitoring durch externe audits
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Zusammenstellung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Patientenregister und registerbasierte Studien (Fortsetzung)

Nr.	Qualitätskriterium
<b>Übergeordnete Qualitätskriterien</b>	
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit
<b>Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht</b>	
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulatoriver Anforderungen
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis	

**Register ≠ Registerstudie**

→ Eignung des Registers für die geplante Registerstudie fragestellungsbezogen zu bewerten

Z Gastroenterol 2019; 57(09): e220  
DOI: 10.1055/s-0039-1695196



Dünndarm, Dickdarm, Proktologie  
Rektumchirurgie: Freitag, 04. Mai 2019, 10:00 – 11:36, Studio Terrasse 2.2 A

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

**RTC und RWD – Unterschiedliche Evidenzqualitäten ergänzen sich  
– ein Beispiel aus der Rektumchirurgie**

T Schlick, CM Krüger

➔ Versorgungsnahe Studien sind mit und ohne Randomisierung möglich

# Registerstudien zu Interventionseffekten – verschiedene Spielarten

## Einheitliche Datenquelle, parallele Datenerhebung

- Registerbasierte RCT, pragmatische RCT
- Prospektive oder retrospektive, nicht randomisierte, vergleichende Registerstudie

## Einheitliche Datenquelle, nicht-parallele Datenerhebung

- nicht randomisierte, vergleichende Registerstudie,  
z. B. neue Therapie prospektiv, bisherige Standardtherapie retrospektiv

## Unterschiedliche Datenquellen

- nicht randomisierte, vergleichende Studie über mehrere Register,  
z. B. neue Therapie Register A, bisherige Standardtherapie Register B
- *Vergleich 1-armige Zulassungsstudie mit Kontrolle aus versorgungsnahen Daten (Register, Verordnungsdaten)*

# Registerstudie / versorgungsnah ≠ nicht randomisiert

## Studien ohne Randomisierung:

- höhere Unsicherheit und erweiterte Datenanforderungen (z. B. Confounder)
- primär für größere (erwartete) Therapieeffekte oder für Übertragbarkeitsfragestellungen geeignet

## Studien mit Randomisierung auch in Registern möglich:

- Registerbasierte RCTs, pragmatische Studien (z.B. James 2015, Li 2016, Foroughi 2018)

James 2015: Nat Rev Cardiol 2015; 12: 312-316. Li 2016: J Clin Epidemiol 2016; 80: 16-24.

Foroughi 2018: Asia-Pac J Clin Oncol. 2018;14:365–373.

# Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

## 2019 beschlossen als Kann-Regelung ( § 35a Abs. 3b SGB V)

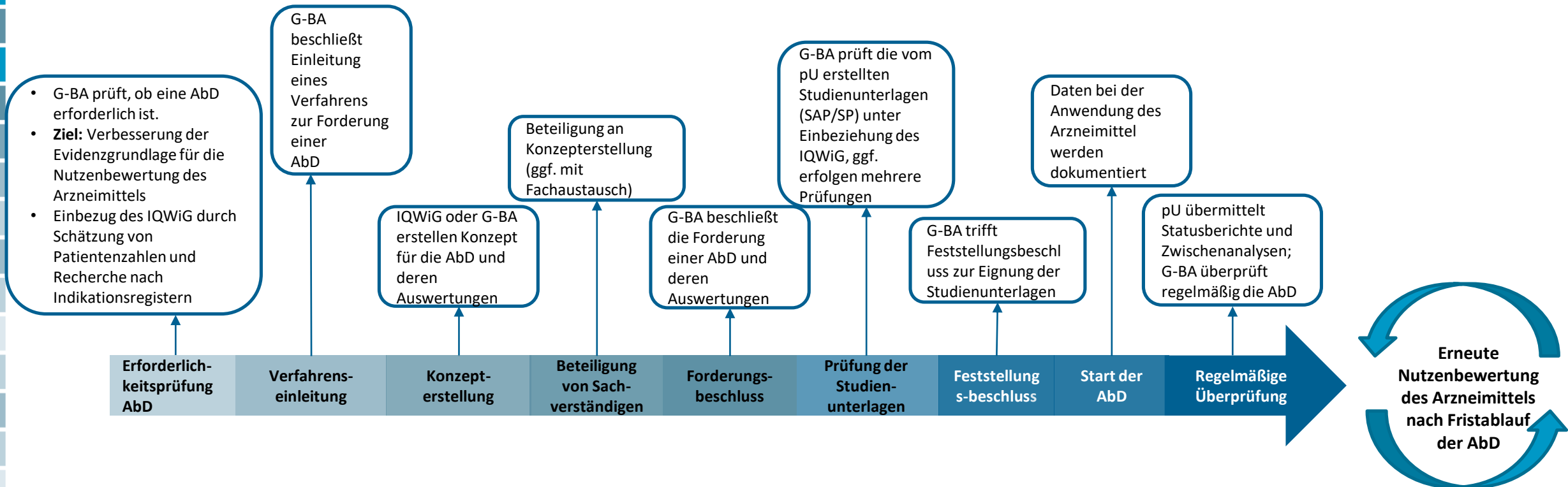
- Nur für Orphan Drugs, bei bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen
- Ziel: Quantifizierung Zusatznutzen gegenüber Standardtherapie

## Wichtige Rahmenbedingungen

- Start frühestens ab Marktzugang
- keine Randomisierung
- Vorgaben möglich (z. B. Erhebung Confounder, PROs)
- Verordnungsbeschränkung möglich (Teilnahme an AbD)



# Ablauf der AbD



<https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5>

# Stand der AbD-Verfahren

Wirkstoff	Indikation	Beginn des Verfahrens	Status
Brexucabtagen-Autoleucel	Rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom	07.10.2021	Datenerhebung laufend
Brexucabtagen-Autoleucel	B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie	03.11.2022	Verfahren eingestellt
Epcoritamab	Rezidiertes oder refraktäres folliculäres Lymphom	04.04.2024	Verfahren eingeleitet
Etranacogen Dezaparvovec	Hämophilie B	04.08.2022	Anwendungsbegleitende Datenerhebung gefordert
Exagamglogen Autotemcel	Sichelzellkrankheit	01.06.2023	Verfahren eingeleitet
Exagamglogen Autotemcel	Beta-Thalassämie	06.07.2023	Verfahren eingestellt
Fedratinib	Myelofibrose	21.10.2021	Datenerhebung wird nicht durchgeführt
Fidanacogen elaparvovec	Hämophilie B	05.10.2023	Verfahren eingeleitet
Marstacimab	Hämophilie A und B	04.04.2024	Verfahren eingeleitet
Odronextamab	Rezidiertes oder refraktäres folliculäres Lymphom	01.02.2024	Verfahren eingeleitet
Odronextamab	Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	01.02.2024	Verfahren eingeleitet
Onasemnogen-Abeparvovec	Spinale Muskelatrophie	16.07.2020	Datenerhebung laufend
Risdiplam	Spinale Muskelatrophie	07.10.2021	Anwendungsbegleitende Datenerhebung gefordert
Talquetamab	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien	19.10.2023	Verfahren eingeleitet
Valoctocogen Roxaparvovec	Hämophilie A	03.02.2022	Anwendungsbegleitende Datenerhebung gefordert

# Laufende AbD

Wirkstoff/Handelsname	Indikation	Start der AbD
» Onasemnogen-Abeparvovec (Zolgensma®)	Spinale Muskelatrophie	01.02.2022
» Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)	rezidiertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom	21.08.2023

# „Real World“ RCTs – Das beste aus 2 Welten?

- “While **RCTs remain the “gold standard”** for comparisons of treatment efficacy, **conventional RCTs may not reflect** the relative effectiveness of treatments under **“real world” conditions.**”
- “**Observational data** more closely **reflect the conditions of actual practice**, but are often **limited in clinical detail and subject to bias** in selection of treatments.”
- “**Modifications to the traditional RCT** may allow more accurate assessment of **effectiveness in everyday practice**. The authors describe the design of such a **“real world” RCT... “**

➔ **1995**

Simon G, Wagner E, Vonkorf M. J Clin Epidemiol 1995; 48: 363-373.

# Registerbasierte RCTs

Definition von Li 2016:

Registerbasierte randomisiert kontrollierte Studien sind pragmatische Studien, die Register als Plattform für eine oder mehrere Studienaktivitäten nutzen einschließlich Patientenidentifikation, Randomisierung, Interventionsdurchführung, Follow-up und Outcomebewertung.

**Li 2016:** J Clin Epidemiol 2016; 80: 16-24. **Lange 2022** Präv Gesundheitsf <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00974-w>



# Välkommen till R-RCT

## "Nationella rekommendationer för R-RCT"

[Ladda ner hela PDF:en](#)

Utvecklingsprojektet "Nationella rekommendationer för R-RCT" har genomförts med finansiering från Vetenskapsrådet inom ramen för dess uppdrag att stödja och utveckla förutsättningarna för kliniska studier i Sverige. De sex regionala noderna som samverkar med Kliniska Studier Sverige och Sveriges registercentrum har tillsammans tagit fram nationella rekommendationer. Forum

**Aktuellt**

**Exempel på pågående R-RCT**

[BEST - Obesitaskirurgi](#)  
[TIMING - Stroke](#)

<https://www.r-rct.se>

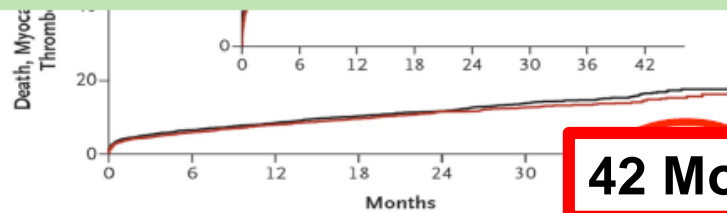
# R-RCT vs. RCT

## STEMI Thrombectomy Story (SWEDEHEART-Register)

### TASTE (R-RCT)



**500,000 €**



**42 Monate**

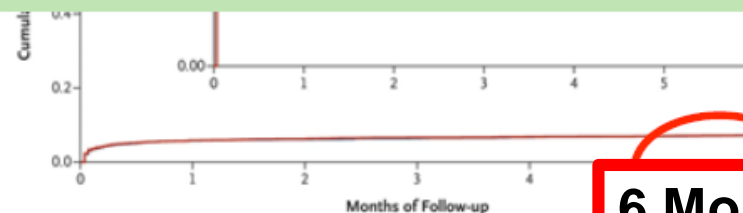
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42
PCI+TA	3623	3404	3328	2821	2180	1505	864	184
PCI only	3621	3386	3315	2796	2200	1494	862	190

### TOTAL (traditionell RCT)

A Primary Outcome



**15,000,000 €**



**6 Monate**

No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Thrombectomy	5033	4734	4696	4678	4662	4642	4618
PCI alone	5030	4727	4688	4666	4653	4642	4618

1<sup>st</sup> patient: June 2010

30 centers

33 months to full enrollment

7,244 patients

1<sup>st</sup> patient: August 2010

87 centers

48 months to full enrollment

10,732 patients












STUDY PROTOCOL

Open Access

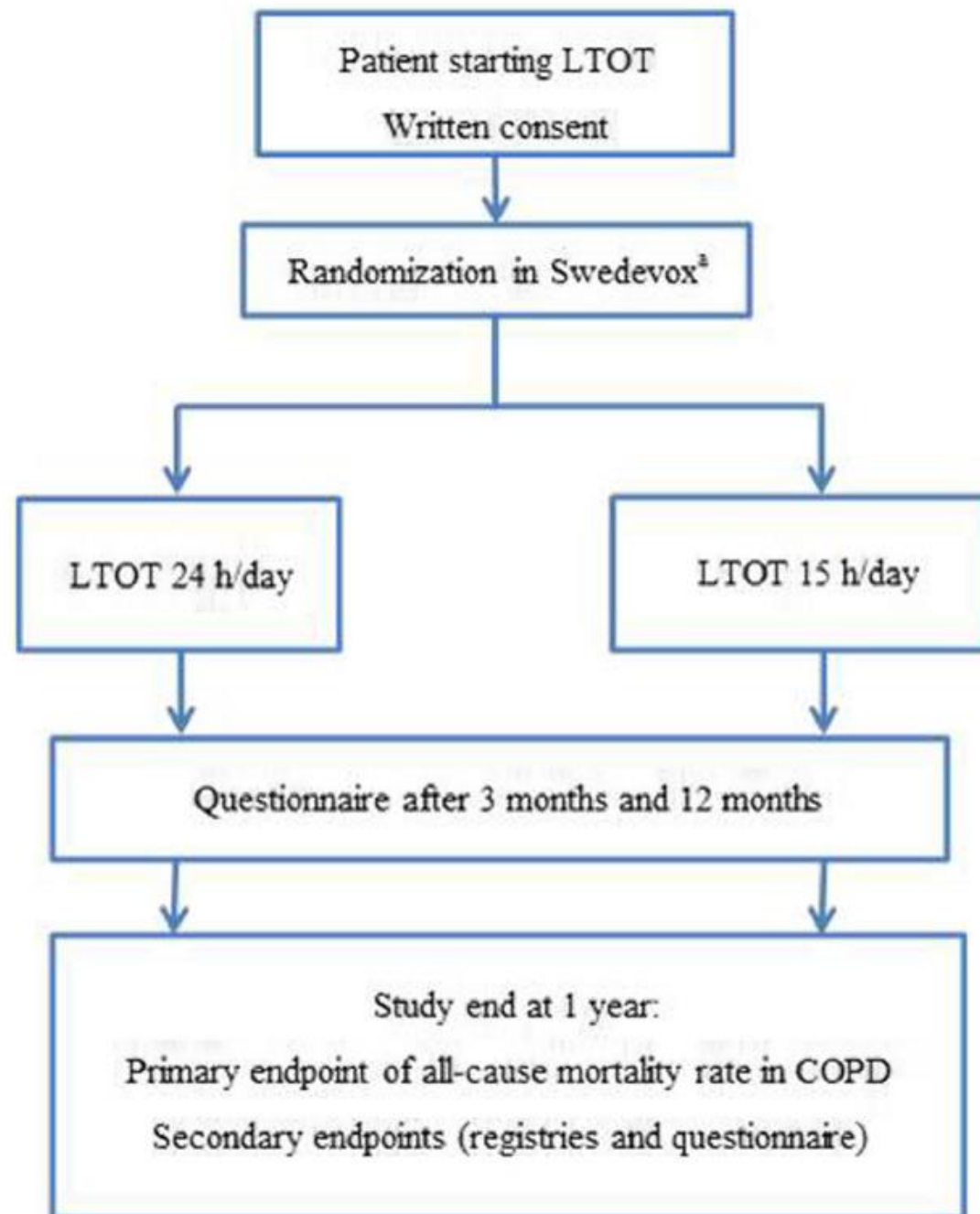


## REgistry-based randomized controlled trial of treatment and Duration and mortality in long-term OXYgen therapy (REDOX) study protocol

Josefin Sundh<sup>1\*</sup> , Anna Bornefalk-Hermansson<sup>2</sup> , Zainab Ahmadi<sup>3</sup> , Anders Blomberg<sup>4</sup> , Christer Janson<sup>5</sup> , David C. Currow<sup>6</sup> , Christine F. McDonald<sup>7</sup> , Nikki McCaffrey<sup>8</sup>  and Magnus Ekström<sup>3</sup> 

Sundh *et al.* *BMC Pulmonary Medicine*  
<https://doi.org/10.1186/s12890-019-0809-7>





Sundh *et al.* *BMC Pulmonary Medicine*  
<https://doi.org/10.1186/s12890-019-0809-7>

## Table 2 Inclusion and exclusion criteria

### Inclusion Criteria

- Age 18 years or older
- Standard eligibility criteria for non-palliative LTOT at rest: [1, 2]
  - PaO<sub>2</sub> < 7.4 kPa or oxygen saturation < 88% breathing air, or
  - PaO<sub>2</sub> < 8.0 kPa on air and either signs of heart failure or polycythemia (EVF > 0.54)

Indikation für LTOT

### Exclusion Criteria

- Standard contraindications for LTOT
- Smoking or contact with open fire
- Other inability to safely comply with LTOT
- Already on LTOT for more than 4 weeks
- Inability to comply with any of the study interventions (LTOT 15 h /day or 24 h/ day) as judged by the responsible oxygen staff
- Opt out from being registered in Swedevox
- Inability to give informed written consent to participate in the study as judged by the responsible oxygen staff
- Lack of Swedish identification number
- Previous participation in the study

Für LTOT ungeeignet

Nicht im Register;  
keine Swedish ID

**Table 4** Study assessments

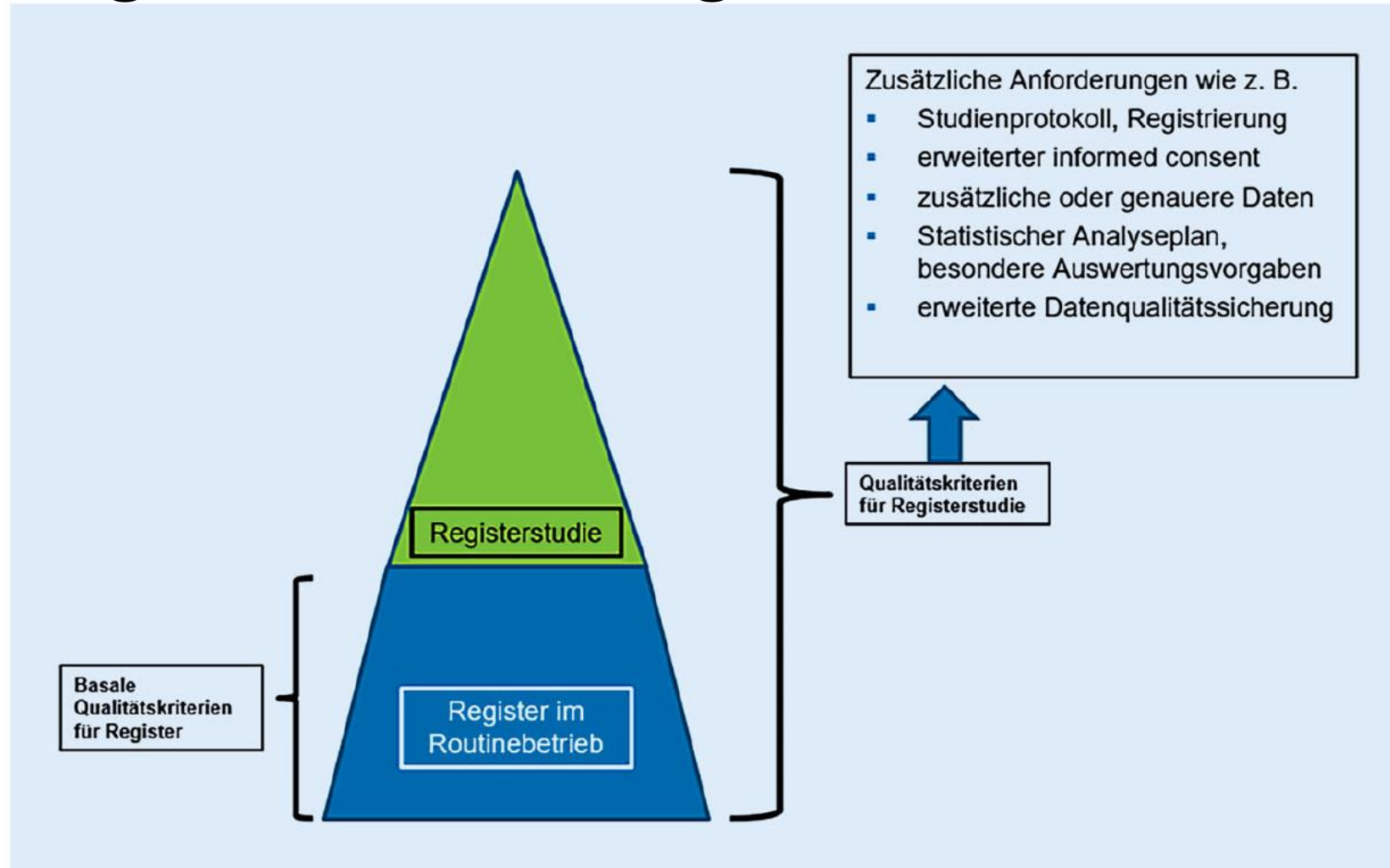
Item	Baseline	3 months	12 months (study end)
<i>Swedevox Register</i>	X		
Demographics	X		
Height and weight	X		
Spirometry	X		
Blood gases on air and oxygen	X		
Primary and secondary causes of starting LTOT	X		
Oxygen dose, equipment and duration	X		
Use of long-term mechanical ventilator	X		X
Date and reason of LTOT withdrawal		X	X
<i>Cause of Death Register</i>			
Date, place and causes of death		X	X
<i>Patient Register</i>			
Diagnoses/comorbidity and procedures	X	X	X
Hospitalizations	X	X	X

**Table 4** Study assessments

Item	Baseline	3 months	12 months (study end)
<i>Prescribed Drug Register</i>			
Dispensed drug prescription	X	X	X
<i>Clinical visits</i>			
Adverse events		(X) <sup>a</sup>	(X) <sup>a</sup>
<i>Patient questionnaire</i>			
Self-reported oxygen utilization		X	X
Breathlessness (MDP, NRS of worst, refractory, mMRC)		X	X
Fatigue (FACIT-Fatigue)		X	X
Self-reported physical activity (modified Grimby questionnaire)		X	X
Cognitive questionnaires (BAS, IQCODE and FAQ)		X	X
HRQoL (EQ -5D-5 L and CAT)		X	X
Global impression of change		X	X
Treatment preference		X	X

Sundh et al. *BMC Pulmonary Medicine*  
<https://doi.org/10.1186/s12890-019-0809-7>

# Was braucht es für die Durchführung von hochwertigen Studien in Registern?



Lange 2022 Präv Gesundheitsf <https://doi.org/10.1007/s11553-022-00974-w>

# Was braucht es für die Durchführung von hochwertigen Studien in Registern?

**Substanzielle Förderung  
versorgungsnaher Forschung**

## **Förderung qualitativ hochwertiger Register**

- Umfassend (Vollständigkeit, Versorgungsebenen)
- Hohe Datenqualität (Investition in Erfassung und Qualitätssicherung)
- Organisatorisch exzellent (Plattform [auch] für Interventionsstudien)

## **Förderung qualitativ hochwertiger Registerstudien**

Exzellenz in Planung, Durchführung und Berichterstattung von Registerstudien

- Registerbasierte RCTs
- Förderung analog §35c (Off-Label-Studien): Antrag beim GBA, Kostenübernahme für Arzneimittel durch GKV

**Data Linkage  
mit  
hochwertigen  
Datenquellen**

# Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Im Mediapark 8  
50670 Köln

Telefon +49 221 35685-0  
Telefax +49 221 35685-1

[info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

[www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de)

[www.themencheck-medizin.de](http://www.themencheck-medizin.de)



@iqwig@wisskomm.social

@iqwig\_gi@wisskomm.social