

## Register für Nutzenbewertungen prinzipiell möglich

„Ausführliche Analysen methodischer Fachliteratur sowie intensive Gespräche mit Registerbetreibern und externen medizinischen Biometrikern haben uns zu der Auffassung geführt, dass es bei qualitativ hochwertigen Patientenregistern möglich ist, Studien auf diese Register aufzusetzen und die erhobenen versorgungsnahen Daten für die erweiterte Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu verwenden.“ Dass derlei Worte jemals über die Lippen von Prof. Dr. Jürgen Windeler, dem Institutsleiter des IQWiG, kommen würden, hätte in der Deutlichkeit niemand auch nur vermutet. Windeler, seit jeher ein Apologet der reinen Wissenschaft, hatte noch Anfang 2018 im Titelinterview mit „Monitor Versorgungsforschung“ (01/18) erklärt, dass man mit guten Registern zwar Fragen zur Adhärenz der Patienten, zum Verschreibungsverhalten der Ärzte, zu Kontrolluntersuchungen und vielem anderen mehr beantworten könne, sie jedoch für Nutzenfragen nicht geeignet seien. Nun änderte er mit dem Anfang des Jahres vorgelegten Rapid Report „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“<sup>1</sup> seine bisher ablehnende Grundhaltung ziemlich drastisch und geht sogar davon aus, dass „schon bald erste Daten aus hochwertigen Registern in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln einfließen können“. Auch wenn er für Registerstudien, die sowohl mit als auch ohne Randomisierung durchgeführt werden könnten, als *conditio sine qua non* einschränkt: „Entscheidend ist in beiden Fällen die hohe Qualität der Daten.“

>> Für die Autorenschaft des IQWiG-Reports und so auch für Windeler haben generell nach wie vor „versorgungsnaher vergleichende Studien mit Randomisierung immer eine höhere Aussagekraft als solche ohne Randomisierung“ und blieben denn auch der Goldstandard, weil hier eine Quantifizierung des Zusatznutzens zuverlässiger möglich sei. Doch, so räumen die Autoren ein, hätte die Durchführung von registerbasierten vergleichenden Studien mit Randomisierung innerhalb eines Registers durchaus „ein zusätzliches Potenzial, die Studien zu beschleunigen und weniger aufwendig zu gestalten“. Auch sei die Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln „absehbar möglich“. Jedoch eben mit der Einschränkung auf „studienindividuelle Datenerhebungen nur über Datenerhebungen in Registern“, wie Windeler resümiert, der darum im vorgelegten Report aufschreiben ließ, „welche Daten dafür in welcher Qualität in den Registern abrufbar sein müssen“.

Die Rede ist hier jedoch immer nur von Registern, wobei hier ebenso immer nur absolute Qualitätsregister gemeint sind, von denen es bisher in Deutschland zwar einige, aber auch nicht allzu viele gibt. Die Rede ist jedoch nicht von Real-World-Daten per se. „Das IQWiG kann mit seinem Vorschlag seine bekannten Vorbehalte gegen die Nutzung von Versorgungsdaten nicht

überwinden“, rügt darum Dr. Markus Frick, Geschäftsführer Markt und Erstattung des vfa. Er weist darauf hin, dass „die künftige Berücksichtigung versorgungsnaher Daten aus elektronischen Patientenakten und aus Abrechnungsdaten der Krankenkassen“ vom IQWiG gänzlich ausgeschlossen werde. Dabei richteten sich die Hoffnungen auf Qualitäts- und Evidenzverbesserungen im Gesundheitswesen „gegenwärtig genau auf diese Art von Daten“. Frick befürchtet darum, dass, falls sich der G-BA diesem Methodenvorschlag anschließen, „Versorgungsdaten künftig kaum in die Zusatznutzenbewertung einfließen“ werden. Dies mit der Konsequenz, dass dies auf lange Sicht eine Abkopplung vom medizinischen Fortschritt bedeuten könne.

Das ist sicher etwas schwarz gemalt. Denn das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung, das sich seit vielen Jahren dafür engagiert, die in Registern vorhandenen Daten für Forschungs- und Versorgungsfragen nutzbar zu machen, begrüßt den Grundtenor des Rapid Report durchaus. Damit werde es zukünftig endlich möglich, in die Nutzenbewertung versorgungsnaher Daten einzubeziehen, die außerhalb von randomisiert kontrollierten Studien (RCT) erhoben würden.

Auch hat das DNVF überhaupt nichts gegen die hohen, qualitativen Ansprüche an Register, die eine erweiterte Nutzenbewertung im Sinne des IQWiG ermöglichen. Dies wären bereits im Memorandum „Register“ des DNVF von 2009 in Abstimmung mit den Fach- und Arbeitsgruppen des DNVF erarbeitet und veröffentlicht worden. Hier seien klare Kriterien aufgestellt worden, an denen sich Register orientieren sollen, um ihre Qualität transparent und nachvollziehbar aufzuzeigen. Auch würde die vom DNVF



Prof. Dr. Jürgen Windeler, der Institutsleiter des IQWiG, erwartet „schon bald erste Daten aus hochwertigen Registern in Nutzenbewertungen von Arzneimitteln“.

Anfang 2020 publizierte Aktualisierung des Memorandums<sup>2</sup> die qualitativen Anforderungen des IQWiG ausdrücklich unterstützen, weshalb das DNVF anbietet, „hier gerne Verantwortung für die qualitative Weiterentwicklung von Registern“ zu übernehmen und die bisher entwickelten Kriterien für die Qualität von Registern, aber auch die methodisch notwendigen Grundlagen weiter zu spezifizieren und zur Verfügung zu stellen. „Qualitativ hochwertige Register bieten für die Zukunft eine valide Basis, um Evidenz auch aus Real-World-Daten (RWD) zu generieren und zu etablieren“, kommentiert Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke, Vorstandsvorsitzende des DNVF. Sie leitet seit 1998 als Direktorin das Tumorzentrum Regensburg der Universität Regensburg, welches das Bayerische Krebsregister des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit führt. Sie ist sich absolut sicher, dass „Registerdaten dabei helfen, Fragestellungen

### Link (1)

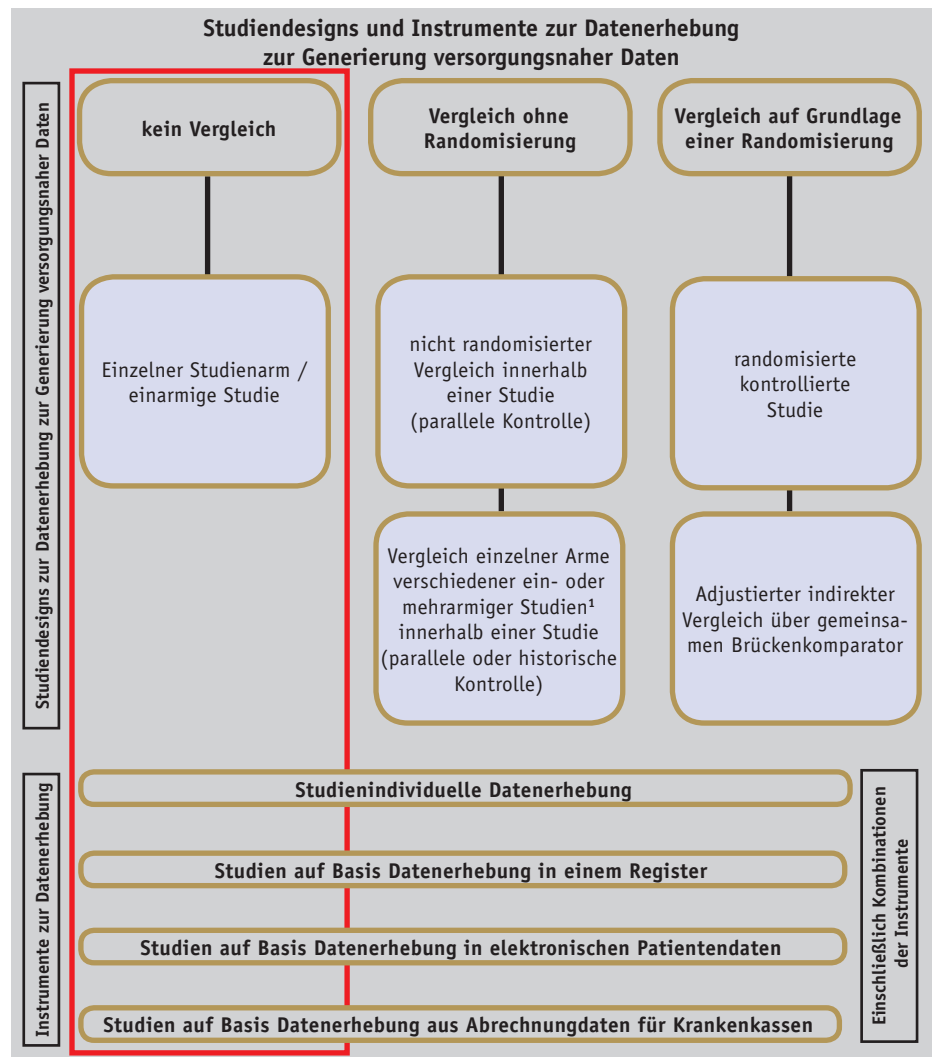
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arsneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-arsneimitteln-nach-35a-sgb-v-rapid-report.11901.html>

zu adressieren, die mit RCT nicht beantwortet werden können“. Auch wenn – wie sie einschränkt – „der Goldstandard RCT dabei weiterhin erhalten“ bleibt.<sup>3</sup>

„Grundlage jeder Aussage über Effekte ... ist ein Vergleich“

Doch kann es künftig per Register quasi einen Gold-Standard zweiter Klasse geben, dies aber nur, wenn – wie das IQWiG formuliert – ein Vergleich möglich ist. Sollen versorgungsnaher Daten zum Zweck der Nutzenbewertung herangezogen werden, ist nach Meinung des IQWiG zu berücksichtigen, „dass die Grundlage jeder Aussage über Effekte von Interventionen ein Vergleich ist“. Denn nur auf Basis eines Vergleichs sei die für eine kausale Aussage notwendige Differenzierung zwischen „nach Intervention A“ und „wegen Intervention A“ möglich. Aus dieser Überlegungen folgt – wenn man der Argumentation folgt – der für das Institut logische Schluss, dass „die alleinige Betrachtung einarmiger Studien oder einzelner Studienarme für die Nutzenbewertung nicht relevant“ ist. Damit sagt das IQWiG nichts anderes, als dass einarmige Studiendesigns per se (in Abb. 1 rot markiert) gänzlich wegfallen würden, weil für die Fragestellung der Nutzenbewertung ausschließlich vergleichende Studiendesigns relevant seien.

Zudem würden, abhängig vom vergleichenden Studiendesign, das für die Generierung versorgungsnaher Daten zum Zweck der Nutzenbewertung gewählt wird, unterschiedliche Anforderungen an die Durchführung und Auswertung der Studie entstehen, die das IQWiG denn auch in einer sehr ausführlichen Tabelle (Tab. 1) darstellt. Hier werden die Schritte von der Festlegung der Fragestellung der Nutzenbewertung bis zum Ergebnis der Untersuchung dieser Fragestellung aufgezeigt und die in diesem Ablauf bestehenden Anforderungen zusammengefasst. Dabei betonen die Autoren des IQWiG, dass – während generelle wissenschaftliche Prinzipien wie die Formulierung der zu beantwortenden Fragestellung oder die Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der erreichten Ergebnisqualität unabhängig vom gewählten Studiendesign vorgenommen würden – sich andere Schritte der Nutzenbewertung je nach Studiendesign unterscheiden. Denn abhängig vom Studiendesign könne ein fairer, kausal zu interpretierender Vergleich angenommen werden oder sei durch spezifische Schritte in der Studienplanung, der Datenerhebung und der Auswertung an-



**Abb. 1:** Studiendesigns und Instrumente zur Datenerhebung zur Generierung versorgungsnaher Daten. Legende: 1 = einschließlich Studien zum Spontanverlauf. Aus: 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 A19-43 Version 1.0 des IQWiG, 2020.

zunähern. Dabei gelte: „Die Entscheidung für ein Studiendesign sollte berücksichtigen, ob mit dem jeweils gewählten Design ausreichend valide Ergebnisse für eine Nutzenbewertung erreicht werden können“.

Auch sei eine adäquate und auch in ihrem zeitlichen Ablauf nachvollziehbare Studienplanung für die Aussagekraft der Ergebnisse einer Studie von entscheidender Bedeutung. Vor Studienbeginn wären daher ein Studienprotokoll und ein statistischer Analyseplan zu erstellen: ebenso sollte die Studie in einem Studienregister registriert werden.

Für die Planung von vergleichenden Studien ohne Randomisierung zum Zweck des Vergleichs von Therapieeffekten empfiehlt das IQWiG zudem die „explizite Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung“ (emulation of target trials).

Wesentlich für die Datenanalyse von Studien ohne Randomisierung sind laut IQWiG

aber auch Adjustierungen, die den Einfluss der Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgleichen sollen. Um eine ergebnisgesteuerte Analyse zu vermeiden, müssen nach Ansicht des Instituts „die relevanten Confounder und der Ablauf der Adjustierung während der Analyse in der Studienplanung nachvollziehbar und in der notwendigen Detailtiefe präspezifiziert“ sowie die relevanten Confounder systematisch identifiziert (z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fach-Experten) und in der Studienplanung präspezifiziert werden.

Generell setzt das IQWiG voraus, dass die Verfügbarkeit entsprechender Daten in der gewählten Datenquelle vor der Entscheidung für eine vergleichende Studie

### Link (2)

Memorandum Register für die Versorgungsforschung: Update 2019, J. Stausberg et al. <https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/index.php?page=memoranden>

Übersicht genereller und spezifischer Anforderungen für die einzelnen Schritte der Generierung versorgungsnaher Daten				
Prozessschritt	Generelle Anforderungen (für alle Studientypen)	Spezifische Anforderungen an vergleichende Studien ohne Randomisierung	Spezifische Anforderungen an vergleichende Studien mit Randomisierung	Spezifische Anforderungen an adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator
<b>Formulierung Fragestellung und Entscheidung für ein Studiendesign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identifizierung der Evidenzlücke</li> <li>Formulierung der Fragestellung (PICO) gemäß Evidenzlücke</li> <li>Berücksichtigung der Anforderungen an die Nutzenbewertung aus §35a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Faktoren, die unwahrscheinlich machen, dass mit diesem Studiendesign ausreichend valide Ergebnisse erreicht werden können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine sehr großen (dramatischen) Effekte für entscheidungsleitende Endpunkte zu erwarten, interessierende Endpunkte auch unter Vergleichstherapie erreichbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>prinzipielle Verfügbarkeit von Studien für einen solchen Vergleich (Vorabrecherche)</li> </ul>
<b>Studienplanung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>explizites, vor Beginn der Datenerhebung finalisiertes Studienprotokoll</li> <li>präspezifizierter Analyseplan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachbildung der Planung von vergleichenden Studien mit Randomisierung (emulation of target trial)</li> <li>Präspezifikation möglicher Confounder und deren Adjustierung in der Analyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anpassung der Studienplanung an den Behandlungsalltag (pragmatische randomisierte Studie: Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Visiten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berücksichtigung pragmatischer randomisierter Studien in den Einschlusskriterien</li> <li>Planung eines systematischen Reviews inkl. Festlegung der Anforderungen an indirekte Vergleiche</li> </ul>
<b>Datenerhebung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>gewähltes Instrument zur Datenerhebung muss Daten in der notwendigen Qualität zur Verfügung stellen können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherstellung der Verfügbarkeit der Daten zur Confounderkontrolle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. Nutzung bestehender Datenstrukturen, z. B. Register</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. Re-Analyse vorhandener Studien, um Anforderungen an indirekten Vergleich zu erfüllen</li> </ul>
<b>Analyse und Interpretation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berücksichtigung der Aussagekraft der unterschiedlichen Studiendesigns und der konkreten Datenqualität bei der Interpretation der Ergebnisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annäherung an Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen durch Adjustierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse und Interpretation gemäß bestehender Standards</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prüfung der Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich (Ähnlichkeit, Homogenität, Konsistenz der Studien)</li> </ul>

**Tab. 1:** Übersicht genereller und spezifischer Anforderungen für die einzelnen Schritte der Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung in Abhängigkeit vom Studientyp. Aus: 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 des IQWiG 2020.

ohne Randomisierung sicherzustellen ist. Hier sei eine Adjustierung lediglich für die im Datensatz verfügbaren Confounder nicht ausreichend, falls diese die relevanten Confounder nicht abdecken würden.

### „Notwendige Daten in der erforderlichen Qualität“

Bei der Durchführung einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung besteht die Möglichkeit, die Daten retrospektiv oder prospektiv oder kombiniert teils retrospektiv und teils prospektiv zu erheben. Die retrospektive Datenerhebung ist nach Ansicht des Instituts nur dann sinnvoll, wenn der Datenkörper, auf dessen Grundlage die retrospektive Datenerhebung erfolgen soll, die notwendigen Daten in der erforderlichen Qualität enthält. Auch hier sei die Verfügbarkeit der relevanten Daten vor der Entscheidung für ein retrospektives Design sicherzustellen.

Historische Kon-

trollen seien dann möglich, wenn die in der Vergangenheit beobachteten Patientenpopulationen hinreichend ähnlich zur aktuell behandelten Patientenpopulation sind und wenn in der Vergangenheit Daten in ausreichender Qualität für einen aussagekräftigen Vergleich gesammelt worden seien. Darüber hinaus müssten aus dem historischen Datensatz auch die für die aktuelle Untersuchung relevanten spezifischen Daten verfügbar (z. B. patientenindividuelle Daten zu Confoundern) und die Daten ausreichend ähnlich sein (z. B. Endpunkte und Confounder ausreichend ähnlich definiert und erhoben).

Sind die notwendigen Daten jedoch nicht in ausreichendem Umfang oder in ausreichender Qualität verfügbar, ist nach Aussage des Rapid Reports eine prospektive Datenerhebung notwendig, wobei gegebenenfalls auf bestehende Datenquellen zurückgegriffen werden (z. B. indikationsspezifisches klinisches Register) kann, indem der betreffende Datensatz in der prospektiven Erhebung um die fehlenden Daten (z. B. einzelne Endpunkte) ergänzt wird.

Nach Ansicht der Report-Autoren können die verschiedenen Instrumente zur Datenerhebung (studienindividuelle Datenerhebung, Datenerhebung in Registern, in elektronischen Patientenakten und aus Ab-

rechnungsdaten von Krankenkassen) grundsätzlich jeweils sowohl für vergleichende Studien ohne Randomisierung als auch für solche mit Randomisierung eingesetzt werden. Jedoch erscheint ihnen die Erhebung von versorgungsnahen Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung aus elektronischen Patientenakten und Abrechnungsdaten von Krankenkassen derzeit und absehbar nicht realistisch durchführbar zu sein. Doch legt die gewählte, sehr vorsichtig gewählte Formulierung („erscheint“) nahe, dass dies eine rein zeitliche Einschränkung sein könnte. Denn die Hauptgründe würden in der eingeschränkten Abbildung relevanter Daten für die Nutzenbewertung (Patientencharakteristika und Endpunkte) und in der eingeschränkten Datenqualität dieser Quellen liegen.

Generell kommen für das IQWiG bei der studienindividuellen Datenerhebung für die versorgungsnaher Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung insbesondere indikationsweite Patientenregister infrage. Der Grund: Von den nicht primär auf vergleichende Studien ausgerichteten Instrumenten zur Datenerhebung würden nach Meinung des Instituts solche Register am ehesten die Möglichkeit der Anpassung an die notwendige Datenerhebung für diese Studien bieten. Dies betreffe sowohl die Spezifizierung der not-

### Link (3)

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung begrüßt neue Möglichkeiten zur Einbindung qualitativ hochwertiger Registerdaten in die Arzneimittel-Nutzenbewertung: [https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/uploads/1.1.0.News/Pressemittteilung\\_DNVF\\_%2001\\_2020.pdf](https://www.netzwerk-versorgungsforschung.de/uploads/1.1.0.News/Pressemittteilung_DNVF_%2001_2020.pdf)



# Vernetzung – Kommunikation – Versorgungsqualität

## Telemedizinische Versorgung

Die AOK Nordost setzt auf innovative Lösungen, wenn es um die Verbesserung der Versorgungsqualität geht. Dabei spielen digitale Versorgungsangebote wie beispielweise die Telemedizin eine wichtige Rolle. Von höchster Wichtigkeit ist bei allen Telemedizinprojekten die Einhaltung des Datenschutzes.

## Telemedizin für insulinpflichtige Diabetiker

Die AOK Nordost bietet in Kooperation mit der Emperra GmbH EHealth Technologies ein innovatives Versorgungsprogramm für Patienten mit insulinpflichtigem, schwer einstellbarem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 an. In der Diabetestherapie ist eine lückenlose Dokumentation von Insulineinheiten und Blutzuckermesswerten ein wichtiger Baustein. Mit der Erfassung dieser Daten verbringen Patienten viel Zeit. Einträge im Diabetestagebuch sind oft schlecht lesbar oder werden vergessen, wodurch für den behandelnden Arzt die Auswertung der Daten erschwert ist. Die technische Lösung dafür bietet das von Emperra entwickelte ESYSTA®-System. Es ermöglicht die unmittelbare Übertragung sowohl der gemessenen Blutzuckerdaten als auch der injizierten Insulineinheiten in ein elektronisches Diabetestagebuch. Die von den Patienten autorisierten Ärzte erhalten im ESYSTA®-Portal Zugriff auf die vollständigen und unverfälschten Daten des Patienten; sie bilden die Grundlage für eine optimale Therapie.

## Telemedizinische Betreuung nach einer Nierentransplantation

Im Rahmen eines neuen Vertrages zur besonderen Versorgung (MACCS-Telemedizin-Projekt) kooperiert die AOK Nordost mit dem Nierentransplantationszentrum der Charité. Bei nierentransplantierten Patienten sollen durch die telemedizinische Betreuung Komplikationen vorgebeugt, Krankenhausaufenthalte verringert und Organabstoßungen sowie eine erneute Dialyse vermieden werden. Im Vordergrund steht dabei die bessere Einbeziehung der Betroffenen in ihre Therapie. Möglich wird das durch die Telemedizinplattform MACCS, mit der die für die Behandlung notwendigen Informationen zwischen dem Nierentransplantationszentrum der Charité, dem mitbehandelnden niedergelassenen Facharzt und dem Patienten ausgetauscht werden. Ein Telemedizinteam des Nierentransplantationszentrums der Charité behält dabei den Überblick über die medizinischen Daten, veranlasst bei Bedarf die notwendigen Schritte und unterstützt die niedergelassenen Ärzte bei der Behandlung der besonders vulnerablen Patienten. Bei Auffälligkeiten bei den vom Patienten per App übermittelten Vitaldaten kann frühzeitig reagiert werden. Zu der telemedizinischen Mitbetreuung gehört auch ein automatisiertes Medikationsmanagement, mit dem gefährliche, organ-schädigende Arzneimittelwechselwirkungen erkannt werden können. Der Patient bestätigt über die Patienten-App täglich die Einnahme der Medikamente. Ziel ist es, die Therapietreue der Patienten zu erhöhen.



wendigen Daten als auch die Datenqualität. So seien in den vergangenen Jahren Zielsetzung und Dokumentationsumfang von Registern erweitert worden. Auch sei insbesondere die zunehmende Dokumentation klinischer Informationen in Registern, die für die Beschreibung von Patientenpopulationen, Interventionen (einschließlich Komparatoren) und Endpunkten (PICO) für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, in diesem Zusammenhang relevant. Ebenso sei bei prinzipieller Erweiterbarkeit eines Registers auch die Kombination mit einer ergänzenden studienindividuellen Datenerhebung für die jeweilige Registerstudie denkbar.

Konzeptionell ist es dem IQWiG wichtig, zwischen Registern (aktive, prospektive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen) und Studien in diesen Registern (Registerstudien) zu unterscheiden. Grundsätzlich seien in Registern nicht interventionelle

und interventionelle vergleichende Studien möglich und könnten sowohl vergleichende Studien ohne Randomisierung als auch mit Randomisierung durchgeführt werden.

Zur Beschreibung der Anforderungen an die Datenqualität in Registern werden mehrere nationale und internationale Leitlinien, Übersichten und Positionspapiere angeführt, die in ihren Grundzügen in weiten Teilen übereinstimmen würden. Letztlich sei jedoch nicht entscheidend und auch nicht erforderlich, dass alle dort genannten Maßnahmen vollständig umgesetzt sind, sondern dass die für die konkrete Fragestellung relevanten Daten in einer solchen Qualität vorliegen, damit die Auswertungen im Rahmen einer Registerstudie ausreichend sicher interpretierbar sind. Um dies zu gewährleisten, ließen sich verschiedene Kategorien von Kriterien zur Datenqualität eines Registers unterscheiden (s. Tab. 2).

Im Rahmen der Eignungsprüfung eines spezifischen Registers, regt das IQWiG an,

sollte mithilfe dieser Kriterienliste für die jeweilige konkrete Fragestellung evaluiert werden, ob und in welchem Ausmaß die einzelnen Kriterien erfüllt sind, welchen Einfluss eine mögliche Nichterfüllung auf die Ergebnisqualität vermutlich hat, und ob im Rahmen einer registerbasierten Studie eventuelle Defizite in einem für die Beantwortung der Fragestellung sinnvollen Rahmen und mit vertretbarem Aufwand korrigiert werden können. Aus den Interviews mit den Registerbetreibern (Tab. 3) habe sich nämlich ergeben, dass die Eignung des jeweiligen Registers für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Regel nicht pauschal zu beantworten ist, sondern von der konkreten Fragestellung abhängt. Die Register seien jedoch zumeist technisch und organisatorisch darauf vorbereitet, ggf. notwendige Erweiterungen des Datensatzes zu implementieren. Aus den Interviews ließen sich zudem verschiedene förderliche und hinderliche Faktoren für einen Registerbetrieb ableiten. So schreiben die Autoren (Sascha Abbas, Ralf

**Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahе Datenerhebungen**

Kategorie	Qualitätskriterien
Obligatorische Kriterien zur Sicherstellung der Datenqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detaillierte Registerbeschreibung (Zielsetzung, Registerprotokoll)</li> <li>• Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern</li> <li>• Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch</li> <li>• Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung</li> <li>• Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten</li> <li>• SOP-System zur Datenerhebung</li> <li>• Maßnahmenpaket zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten (z. B. source data verification, interne und externe Audits, IT-gestützte Prüfungen [z. B. Cross-Reference-Checks])</li> <li>• Documentation trail – Dokumentation der Prozess- und Definitionsänderungen im Register</li> <li>• Wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers</li> <li>• Nachhaltige Finanzierung</li> </ul>
Allgemeine Kriterien, die regelmäßig für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevant sind	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten, zur Erkrankung und zu Ereignissen</li> <li>• Detaillierte Informationen zur Arzneimitteltherapie (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)</li> <li>• Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)</li> </ul>
Allgemeine Kriterien, die je nach Fragestellung für Registerstudien zum Zwecke der Nutzenbewertung relevant sein können	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)</li> <li>• Verwendung valider Standard-Ehebungsinstrumente (Fragebogen, Skalen, Tests)</li> <li>• Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)</li> <li>• Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen</li> </ul>
Kriterien, deren Erfüllungsgrad fragestellungsbezogen zu beurteilen ist <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Repräsentativität der Stichprobe / Selektion der Stichprobe</li> <li>• Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt (loss-to-follow-up, Drop-outs)</li> <li>• Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte</li> <li>• Richtigkeit der Daten</li> <li>• Erhebung aller für die Fragestellung relevanten Confounder</li> <li>• Datenkonsistenz über die Zeit</li> </ul>

**Tab. 2:** Kriterien für die Datenqualität und die Sicherstellung der Datenqualität für versorgungsnahе Datenerhebungen zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Legende: 1 = Die genannten Kriterien sind wichtige Kriterien der Datenqualität, jedoch nur fragestellungsbezogen zu beurteilen. Zum einen beziehen sich z. B. „Richtigkeit der Daten“ und „Datenkonsistenz über die Zeit“ nur auf die Daten, die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Zum anderen bezieht sich „Repräsentativität der Stichprobe“ nur auf die für die Fragestellung relevante Population, nicht jedoch auf die gesamte Registerpopulation. ICD = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; SOP = Standard Operating Procedure.

## Zitationshinweis

Stegmaier, P.: „Register für Nutzenbewertungen prinzipiell möglich“, in: „Monitor Versorgungsforschung“ (02/20), S. 14-19.; doi: 10.24945/MVF.02.20.1866-0533.2208

Bender, Raphaela Gorris, Elke Hausner, Katharina Hirsch, Thomas Kaiser, Stefan Lange, Jörg Lauterberg, Guido Skipka, Beate Wieseler, Jürgen Windeler), dass sich daraus und allgemein aus den Ergebnissen der Interviews Handlungsempfehlungen für Registerbetreiber, Verantwortliche für Registerstudien sowie Entscheidungsträger im Gesundheitswesen und in der Politik ableiten lassen. <<

## Mit diesen Registerbetreibern und Sachverständigen führte das IQWiG Interviews

	Registername	Gesprächspartner (Affiliation)
1	Bayerisches Krebsregister des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit und des Tumorzentrums Regensburg	Monika Klinkhammer-Schalke (DNVF; Tumorzentrum Regensburg), Brunhilde Steinger (Tumorzentrum Regensburg), Vinzenz Völkel (Tumorzentrum Regensburg)
2	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) der iOMEDICO	Frank Griesinger (Pius-Hospital Oldenburg; AIO e. V.), Martina Jänicke (iOMEDICO), Martin Sebastian (Universitätsklinikum Frankfurt; AIO e. V.)
3	Deutsches Mukoviszidose Register des Mukoviszidose e. V.	Manuel Burkhart (Deutsches Mukoviszidose Register), Lutz Nährlich (Justus-Liebig-Universität Gießen; Deutsches Mukoviszidose Register), Miriam Schlangen (Mukoviszidose e. V.)
4	Deutsches MS-Register der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG)	David Ellenberger (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V.), Alexander Stahmann (MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V.)
5	Patientenregister der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Nicolaus Kröger (EBMT; Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg)
6	Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie (RABBIT), Register des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ)	Anne Regierer (DRFZ), Anja Strangenfeld (DRFZ), Angela Zink (DRFZ)
<b>Epidemiologisch-biometrische Gesprächspartner</b>		
7	Institut für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf; Wissenschaftlicher Beirat des IQWiG	Oliver Kuß
8	Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke	Rolf Lefering
9	Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin Mainz	Claudia Spix

**Tab. 3:** Geführte Interviews mit Registerbetreibern und biometrischen Sachverständigen. Legende: AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.; DMSG: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e. V.; DNVF: Deutsches Netzwerk für Versorgungsforschung; DRFZ: Deutsches Rheuma-Forschungszentrum; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; IFOM: Institut für Forschung in der operativen Medizin; iOMEDICO: International Organisation of Medical Oncology; MS: multiple Sklerose; RABBIT: Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie.

## „Besser spät als niemals“\*

>> Mit dem am 10. Januar 2020 vom IQWiG vorgelegten Rapid Report zum Einsatz von Registern im Zuge der Nutzenbewertung ist ein wichtiges Etappenziel erreicht. Das an sich ist schon bemerkenswert. Wer die bisherige Haltung, insbesondere die des derzeitigen Leiters des Instituts, Jürgen Windeler, kennt, weiß warum. Dennoch zeigt die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Thema, dass das IQWiG – wenn auch getrieben durch den entsprechenden Auftrag des G-BA vom 2. Mai 2019 – willens ist, sich auf immerhin 151 Seiten nicht nur mit dem Thema zu beschäftigen, sondern auch zu einem ziemlich eindeutigen Ergebnis zu kommen. Dieses mündet in der Erkenntnis Windelers, dass „die Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln absehbar möglich“ ist; wobei er einschränkt, dass dies „allerdings vorerst neben studienindividuellen Datenerhebungen nur über Datenerhebungen in Registern“ möglich sei.

Dass diese Erleuchtung weit länger gedauert hat, als vorgegeben (das Ergebnis sollte dem G-BA schon am 31. Oktober letzten Jahres vorliegen), ist der Komplexität des Themas geschuldet. Man könnte aber auch mit Titus Livius\* sagen: „Besser spät als niemals.“

Das Deutsche Netzwerk Versorgungsforschung, 2006 in Berlin gegründet, weiß das besser als jeder andere: Seit 2010, also seit immerhin einer ganzen Dekade, beschäftigt sich das DNVF in seinen Memoranden mit diesem Themenkreis: zuerst in Memorandum III (Teil 2): Register für die Versorgungsforschung & Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung, dann im Memorandum Register für die Versorgungsforschung als vertiefende Publikation zu Memorandum III (Teil 2) und schließlich

mit dem Update 2019 zum Memorandum Register.

Alleine das zeigt, wie komplex die Auseinandersetzung mit Registern ist, die eben viel mehr sind, als bloße Sammlungen irgendwelcher Daten: Wer qualitative Aussagen mit und aus Registern ziehen will, muss vor dem ersten eingegebenen Datensatz genau wissen, was zu tun ist, um Qualität erzeugen zu können. Dazu gehört ganz selbstverständlich, was auch jetzt das IQWiG fordert, das DNVF indes schon lange beschrieben hat, dass natürlich nicht nur ein systematisches Datenmanagement-Konzept, sondern auch ein Registerprotokoll vorliegen, die Dokumentationszeitpunkte erhoben und dokumentiert sein müssen und vieles, vieles andere mehr – alles exakt nachzulesen im DNVF-Register-Memorandum. Und jetzt eben auch im Rapid Report des IQWiG.

Das nächste Ziel muss es nun sein, wissenschaftlich aufzuarbeiten, wie und in welcher Form auch andere Real-World-Daten – etwa die der Kassenabrechnungsdaten, aus Patientenakten oder Apps – so genutzt werden können, dass auch aus diesem Datenschatz evidenter Nutzen entsteht. Hier reichen wir allen die Hand, mit uns gemeinsam daran mitzuarbeiten. <<

## Kommentar



Prof. Dr. Prof. h.c. Dr. h.c. Edmund A.M. Neugebauer  
Präsident der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane und Mitglied des Vorstands des DNVF e.V.