Eine kritische Bestandsaufnahme sechs Jahre nach dem GSAV

Das Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die frühe Nutzenbewertung

Am 16. August 2019 trat das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) in Kraft. Es wurden Änderungen in § 35a SGB V vorgenommen, die es dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglichen, bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), Arzneimitteln mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen (Conditional Marketing Authorisation, CMA) sowie Arzneimitteln mit einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen (Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances, MAEC) die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen (AbD) zum Zweck einer (erneuten) Nutzenbewertung zu fordern. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Anwendungsbeobachtungen, Fall-Kontroll-Studien und Registerstudien. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind ausgeschlossen. Zum ersten Mal wurde im Rahmen des etablierten AMNOG-Verfahrens eine neue Bewertungssituation eingeführt, die regelmäßig die Einbeziehung von Daten einer Evidenzstufe unterhalb des Goldstandards RCT vorsieht.

>> Mit dem GSAV wurde auch eine Regelung in § 130b Abs. 3 SGB V eingeführt, die mit der Vorgabe in § 35a Abs. 3b SGB V in Wechselwirkung tritt. Sollte nach der Durchführung einer AbD der Zusatznutzen eines Orphan Drugs anhand der gewonnenen Daten weiterhin nicht quantifizierbar sein, hat der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) einen Abschlag auf den im Rahmen der Erstbewertung verhandelten Erstattungsbetrag zu vereinbaren. Bei einer alleinigen CMA oder MAEC finden ebenfalls erneute Preisverhandlungen statt.

Der Gesetzgeber formulierte folgende Ziele, die er mit dieser Gesetzesanpassung erreichen wollte: (1) Arzneimittel, die eine Zulassung auf Basis von schwacher Evidenz zugesprochen bekommen haben, insbesondere Orphan Drugs, sollen den Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (weiterhin) zügig zur Verfügung stehen und gleichzeitig soll eine bessere Datenbasis zur (erneuten) Bewertung des Zusatznutzens geschaffen werden (2). Es soll ein Anreiz geschaffen werden, AbDs durchzuführen und gleichzeitig vermieden werden, dass der Erstattungsbetrag dauerhaft gleich hoch bleibt, obwohl keine hinreichenden Belege für einen Zusatznutzen vorhanden sind [1]. Somit ist die AbD sowohl als Instrument zur Schaffung einer besseren Evidenzgrundlage als auch als Instrument zur Preisregulierung aufzufassen.

Da insbesondere Orphan Drugs zur Anwendung in kleinen Zielpopulationen vorgesehen sind, kann der G-BA die Befugnis zur Verordnung eines solchen Arzneimittels zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung auf solche Leistungserbringer beschränken, die an der geforderten AbD mitwirken. Dadurch soll sichergestellt werden, dass möglichst vollständige und valide Daten aus der Versorgung von Versicherten erfasst werden und eine nur fragmentarische Datensammlung vermieden wird [2].

Etwa 6 Jahre nach Inkrafttreten des GSAV und 5 Jahre nach der ersten Verfahrenseinleitung zur Forderung einer AbD für die Gentherapie Onasemnogene-Abeparvovec (Zolgensma®) zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie soll mit der vorliegenden Analyse eine kritische Bestandsaufnahme des AbD-Verfahrens erfolgen. In diesem Zusammenhang werden basierend auf AMNOG-Beschlüssen im vergleichbaren Zeitraum auch Überlegungen zum zukünftigen Umgang mit Orphan Drugs im Rahmen der Nutzenbewertung diskutiert.

Zwischenbilanz der AbD-Verfahren

Der Rapid Report des IQWiG zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde am 24. Januar 2020 veröffentlicht. Der Beschluss zur Änderung der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) wurde zusammen mit dem Beschluss zur ersten Verfahrenseinleitung für die Gentherapie Zolgensma® im Plenum am 16. Juli 2020 gefasst. Bereits seit März 2020 prüft der G-BA laufende Zulassungsverfahren im Hinblick auf die Eignung der betreffenden Arzneimittel für eine AbD unter Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben.

Für das erste Screening werden vom G-BA üblicherweise verfügbare Informationen aus den Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und aus Studienregistern verwendet. Im Allgemeinen wird bei einem Zulassungsverfahren ohne Daten aus einer RCT davon ausgegangen, dass es an aussagekräftiger Evidenz für eine Nutzenbewertung mangelt [3].

Es wurden im Zeitraum von März 2020 bis März 2025 auf Basis von 262 monitorierten Wirkstoffen insgesamt 69 Arzneimittel mit Orphan Designation und/oder möglicher CMA/MAEC identifiziert, deren Zulassungsverfahren auf Basis von einarmigen klinischen Studien erfolgte, sodass grundsätzlich von der Erforderlichkeit einer AbD auszugehen war [Abb. 1]. Eine alleinige CMA oder MAEC wurde dabei von der EMA relativ selten ausgesprochen [4]. Diese 69 Arzneimittel bildeten den Pool der vom G-BA zu beratenden möglichen AbD-Kandidaten.

Die Auswahl ist eine Einzelfallentscheidung und erfolgt laut § 54 Abs. 2 VerfO unter Berücksichtigung der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung. Dazu kann eine Recherche nach verfügbaren Registern im Anwendungsgebiet (AWG) durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass bei der Neuentwicklung eines Registers für eine AbD mit einem Zeitbedarf von 18 bis 36 Monaten zu rechnen ist, bis die Datenerfassung beginnen kann [5]. Ebenfalls wird versucht einzuschätzen, ob ein AWG mit besonders geringer

Patientenzahl vorliegt. Man orientiert sich dabei an einer vom IQWiG vorgeschlagenen Grenze von 100 Patientinnen und Patienten, ab der ein adjustierter indirekter Vergleich methodisch sinnvoll durchführbar ist [6, 7].

Eine Vergleichstherapie wird ebenfalls bestimmt, welche die Grundlage für die Diskussionen zu möglichen Komparatoren bildet. Wirkstoffkandidaten in AWGs ohne verfügbare Therapiealternative werden üblicherweise nicht weiterverfolgt. Es ist unrealistisch anzunehmen, dass Patientinnen und Patienten mit einer schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankung auf die Behandlung mit einem zugelassenen vielversprechenden neuen Arzneimittel verzichten. Die prospektive Erhebung von vergleichenden Daten gegenüber dem natürlichen Krankheitsverlauf wäre zudem ethisch fragwürdig.

Sollte ein Kandidat als potenziell geeignet angesehen werden, erfolgt ein Beschluss zur Einleitung des Verfahrens und das IQWiG wird mit der Erstellung eines Konzeptes für die AbD beauftragt. Ein weiterer Beschluss zur verbindlichen Forderung der AbD wird nach einem Fachaustausch mit Registerbetreibern, betroffenen pharmazeutischen Unternehmern (pU), medizinischen Fachexperten und Vertretern vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gefasst.

Auf Basis von 69 Kandidaten wurden bislang 20 AbD-Verfahren eingeleitet. Von diesen wiederum konnte für 9 Wirkstoffe eine AbD gefordert werden. Nach einem Forderungsbeschluss wurden 2 AbD-Verfahren wieder eingestellt, da die pUs ihrer Pflicht zur Erstellung eines Studienprotokolls (SP) und eines Statistischen Analyseplans (SAP) nicht nachkamen. Einmal führte der Verlust der Rechtsgrundlage mit der Zulassung zu einer Verfahrenseinstellung. [Abb. 1, Tab. 1, Tab 2]. Für 8 Arzneimittel mit Verfahrenseinleitung liefen parallel RCTs in früheren Therapielinien. Davon wurden 7 Arzneimittel mit einer CMA in Verkehr gebracht [Tab 3].

Letztendlich sind bis zum 20. März 2025, etwa 6 Jahre nach Inkrafttreten des GSAV, lediglich 5 AbDs gestartet und erheben Daten aus der praktischen Anwendung der jeweiligen Arzneimittel in Deutschland.

Die Dauer eines AbD-Verfahrens vom Inkrafttreten des Forderungsbeschlusses bis zum erneuten Beschluss über die Nutzenbewertung liegt bisher bei etwa 6,5 Jahren (81 Monaten) und umfasst die SAP/SP-Erstellung seitens des pU, deren Prüfung durch das IQWiG, die Anpassung des Registers, die Phase der Rekrutierung und Datenerhebung sowie die anschließende Nutzenbewertung [8, Tab 1]. Eine Verlängerung des Verfahrens ist möglich, wenn etwa mehr Zeit für die Rekrutierung der notwendigen Patientenzahl erforderlich ist. Eine AbD kann aufgrund der gesetzlichen Vorgaben frühestmöglich mit Wirkung zum Zeitpunkt der Marktverfügbarkeit in Deutschland gefordert werden.

Nutzenbewertungen von Orphan Drugs im vergleichbaren Zeitraum

In der auf den Internetseiten des G-BA zugänglichen AMNOG-Datenbank konnten insgesamt 217 Nutzenbewertungen für Orphan Drugs identifiziert werden, deren Einleitung in den Jahren 2020 bis 2024 stattfand. Betrachtet wurden diejenigen Verfahren, bei denen der G-BA im Rahmen der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion die Dossierbewertung durchführte und für die bis zum 20. März 2025 erstmalig ein Beschluss vorlag. Dies stellt die Evidenzbasis zu Beginn der Verfügbarkeit in Deutschland gut dar und umfasste insbesondere auch Orphan Drugs, für welche die Durchführung einer AbD diskutiert werden konnte. Eingeschlossen wurden in die vorliegende Betrachtung insgesamt 93 Bewertungsverfahren. Davon 72 Verfahren zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens in Deutschland und 21 Verfahren nach Zulassung eines neuen AWGs.

Es wurden 31 Verfahren für Onkologika und 62 Verfahren in nicht-onkologischen AWGs durchgeführt. Laut den veröffentlichten Beschlussdokumenten lag bei 33 Verfahren eine besonders geringe Populationsgröße von unter 100 Patientinnen und Patienten vor [Abb. 2]. Es wurde dabei die untere Spanne der angegebenen Patientenzahl betrachtet, um unter Berücksichtigung von Unsicherheiten AWGs mit sehr kleinen Populationsgrößen sicher erfassen zu können. Bei AWGs mit mehreren vom G-BA gebildeten Teilpopulationen wurden die Patientenzahlen im Rahmen der Auswertung addiert.

Insgesamt lagen für 60 von 93 Verfahren Daten aus RCTs vor. In nicht-onkologischen AWGs wurden dabei häufiger RCTs durchge-

Übersicht über aktive AbD-Verfahren und Verfahrensdauer laufender AbD

Wirkstoff u. Handelsname Zulassungsstatus	Indikationsgebiet Wirkstoffklasse	Beschlussdatum	Erneute Nutzenbewertung
Onasemnogen – Zolgensma® Orphan Drug und CMA	Spinale Muskelatrophie ATMP: Gentherapie	Forderung: 04.02.2021 Start: 01.02.2022	01.07.2027 Verfahrensdauer: 83 Mon.
Risdiplam – Evrysdi® Ehemals Orphan Drug	Spinale Muskelatrophie Niedermolekularer Wirkstoff	Forderung: 21.07.2022 Start: 30.10.2024	01.04.2028 Verfahrensdauer: 74 Mon.
Brexucabtagen – Tecartus® Orphan Drug und CMA	MCL ab Drittlinie ATMP: CAR-T-Zellen	Forderung: 21.07.2022 Start: 21.08.2023	21.07.2028 Verfahrensdauer: 78 Mon.
Valoctocogen – Roctavian® Orphan Drug und CMA	Schwere Hämophilie A ATMP: Gentherapie	Forderung: 02.02.2023 Start: 30.08.2024	02.11.2029 Verfahrensdauer: 87 Mon.
Etranacogen – Hemgenix® Orphan Drug und CMA	Schwere Hämophilie B ATMP: Gentherapie	Forderung: 12.05.2023 Start: 30.08.2024	02.11.2029 Verfahrensdauer: 84 Mon.
Fidanacogen – Beqvez® CMA	Schwere Hämophilie B ATMP: Gentherapie	Forderung: 18.04.2024 Nicht in Verkehr	offen
Exagamglogen – Casgevy® Orphan Drug und CMA	Schwere Sichelzellkrankheit ATMP: Gentherapie	Forderung: 21.12.2023 Start: offen	offen
Odronextamab – Ordspono® Orphan Drug und CMA	DLBCL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 01.02.2024	offen
Epcoritamab – Tepkinly® CMA (ehemals Orphan Drug)	DLBCL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 16.01.2025	offen
Glofitamab – Columvi® Orphan Drug und CMA	DLBCL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 16.01.2025	offen
Loncastuximab – Zynlonta® CMA	DLBCL ab Drittlinie Antikörper-Wirkstoff-Konjugat	Einleitung: 16.01.2025	offen
Belumosudil – Rezurock® Nicht zugelassen	Chronische GvHD Niedermolekularer Wirkstoff	Einleitung: 20.02.2025	offen

Tab. 1: Übersicht über aktive AbD-Verfahren (Stand 18. April 2025). Abkürzungen: ATMP = Arzneimittel für neuartige Therapien, MCL = Mantelzell-Lymphom, DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, GvHD = Graft-versus-Host-Disease. Quelle: Beschlüsse des G-BA von https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/

führt als in onkologischen AWGs (71% vs. 52%). Der Zusatznutzen konnte auf Basis einer vorliegenden RCT jedoch lediglich in 26 von 60 Fällen quantifiziert werden. In weiteren 11 Verfahren mit RCT konnte zumindest auf Endpunktebene ein Vorteil vom G-BA abgeleitet werden, in 3 Verfahren jedoch auch ausschließlich Nachteile [Abb. 3]. Insgesamt konnte der Zusatznutzen in 66 von 93 Fällen nicht quantifiziert werden. Dabei lagen für 33 Verfahren keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. In 52 von 93 Verfahren wurde der Zusatznutzen alleinig auf Basis der gesetzlichen Zusatznutzenfiktion festgestellt. In nur einem Verfahren konnte der Zusatznutzen ohne RCT quantifiziert werden [9].

Lediglich 15 der 93 bewerteten Orphan Drugs erfüllten zwei zentrale AbD-Kriterien: (1) Es lag keine RCT als Bewertungsgrundlage vor und (2) das AWG umfasste mehr als 100 Patientinnen und Patienten [Abb. 2]. In dieser Gruppe wurde für 6 Wirkstoffe ein AbD-Verfahren eingeleitet.

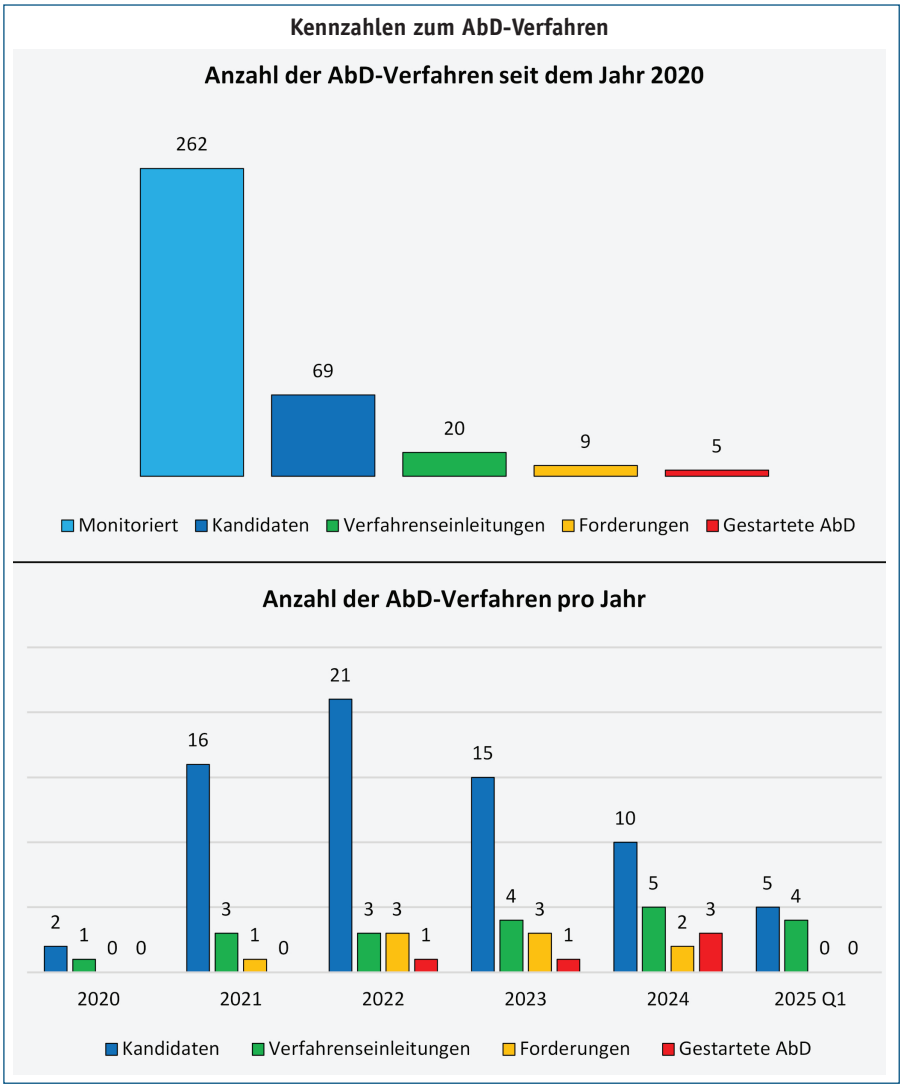


Abb. 1: Anzahl der AbD-Verfahren seit 2020 und pro Jahr (Quelle: eigene Darstellung).

Problembeschreibung des AbD-Verfahrens

1. Lange Verfahrensdauer

Es zeigt sich, dass die Verfahrensdauer einer AbD deutlich über die bisher im Rahmen des AMNOG-Verfahrens ausgesprochenen Befristungen hinausgeht. Insbesondere in dynamischen Anwendungsgebieten ist zu befürchten, dass die Versorgungsrelevanz der erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht mehr gegeben oder zumindest stark eingeschränkt ist.

Die EMA geht bei Zulassungsverfahren in onkologischen Indikationsgebieten häufig adaptiv vor. Ein Wirkstoff wird zunächst auf Basis erster klinischer Daten für ein begrenztes Patientenkollektiv mit hohem medizinischem Bedarf mit einer CMA zugelassen. Die Phase-III-RCT in einer früheren Therapielinie rekrutiert bereits und der Wirkstoff wird voraussichtlich mittelfristig in dieser neuen Behandlungssituation zugelassen und eingesetzt werden [10, 11]. Damit ergibt sich die Frage nach der zukünftigen Versorgungsrelevanz von Daten aus einer AbD, die ausschließlich das zunächst adaptiv zugelassene Anwendungsgebiet adressiert. Kritisch ist es, wenn die AbD unter Berücksichtigung bisher veranschlagter Verfahrensfristen erst dann abgeschlossen werden kann, wenn höherwertigere Evidenz in dieser früheren Therapielinie bereits absehbar vorliegt [Tab 1, Tab. 3].

Es besteht zudem das Risiko, dass die im Rahmen des Forderungsbeschlusses festgelegten Komparatoren nicht mehr dem Stand der medizinischen Erkenntnisse zum Zeitpunkt der späteren Nutzenbewertung entsprechen. Grundsätzlich gibt es zwar die Möglichkeit, die Komparatorenauswahl per Änderungsbeschluss anzupassen, insbesondere die Streichung von Wirkstoffen, auf die ein relevanter Anteil der bereits rekrutierten Patientinnen und Patienten entfällt, ist jedoch problematisch. Hierbei stehen in der AM-NutzenV zwei verfahrensrelevante Regelungen miteinander in Widerspruch. Einerseits sind laut § 7 Absatz 2a die aus einer AbD erhobenen und ausgewerteten Daten vom G-BA zur Nutzenbewertung heranzuziehen, andererseits muss die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zum Zeitpunkt des Beschlusses laut § 6 Absatz 2 dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen.

2. Sehr große Effektunterschiede nötig

Bei methodisch adäquat durchgeführten vergleichenden Studien ohne Randomisierung setzt das IQWiG voraus, dass Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Intervention erst dann möglich sind, wenn das 95%-Konfidenzintervall für einen beobachteten Effekt bei Endpunkten der Kategorie schwerwiegende/schwere Folgekomplikationen einen Schwellenwert von 2-5 für das relative Risiko überschreitet [12].

Dies liegt zwar unterhalb der Schwelle eines dramatischen Effekts, die AbD ist unter der Voraussetzung einer verschobenen Nullhypothese jedoch absehbar nur ausreichend

sensitiv, um sehr große Effektunterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten nachweisen zu können. Davon ist umso weniger auszugehen, je wirksamer die als Komparator zur Verfügung stehenden Therapiealternativen sind. Obschon vielleicht technisch/administrativ umsetzbar, ist speziell der zu erwartende Erkenntnisgewinn einer AbD mit dem Vergleich von zwei oder mehr Arzneimitteln einer Wirkstoffklasse (Parallelentwicklungen) anzuzweifeln.

Hier ergibt sich ein offensichtliches Dilemma, da die AbD gerade bei Arzneimitteln ohne hinreichende Belege für einen Zusatznutzen zu niedrigeren Erstattungsbeträgen führen soll. Eine klassische Fallzahlabschätzung, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Bestätigung einer Überlegenheitshypothese durchgeführt wird, stößt bei der AbD an Grenzen. Es bestehen zudem Zweifel, wie ein Behandlungseffekt mit notwendigen Abstufungen den laut § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vorgegebenen Nutzenkategorien zugeordnet werden soll.

Übersicht über eingestellte AbD-Verfahren und die Gründe der Einstellung

Wirkstoff u. Handelsname Zulassungsstatus	Indikationsgebiet Wirkstoffklasse	Beschlussdatum	Gründe Einstellung
Fedratinib – Inrebic® Orphan Drug	Symptomatische Myelofibrose Niedermolekularer Wirkstoff	Einleitung: 21.10.2021 Forderung: 03.11.2022 Einstellung: 01.06.2023	Opt-out durch den pU. Nach der Forderung einer AbD wurden Studienprotokoll und SAP nicht vorgelegt.
Brexucabtagen – Tecartus® Orphan Drug und CMA	ALL ab Zweitlinie ATMP: CAR-T-Zellen	Einleitung: 03.11.2022 Einstellung: 20.07.2023	Stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit in der klinischen Praxis. Geringere Effektunterschiede erwartbar.
Exagamglogen – Casgevy® Orphan Drug und CMA	Beta-Thalassämie ATMP: Gentherapie	Einleitung: 06.07.2023 Einstellung: 01.02.2024	Eingeschränktes AWG zugelassen. Fallzahl für eine adäquate Confounder-Kontrolle nicht rekrutierbar.
Marstacimab – Hympavzi® Reguläre Zulassung	Schwere Hämophilie A oder B Monoklonaler Antikörper	Einleitung: 04.04.2024 Einstellung: 05.12.2024	Keine Zulassung als Orphan Drug und keine CMA. Fehlende Rechtsgrundlage für die Forderung einer AbD.
Epcoritamab – Tepkinly® CMA	FL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 04.04.2024 Einstellung: 06.03.2025	Registerbetreiber gaben an, dass in drei Jahren nur 80–90 Patienten der Zielpopulation rekrutiert werden könnten.
Odronextamab – Ordspono® Orphan Drug und CMA	FL ab Drittlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 01.02.2024 Einstellung: 06.03.2025	Registerbetreiber gaben an, dass in drei Jahren nur 80–90 Patienten der Zielpopulation rekrutiert werden könnten.
Iptacopan – Fabhalta® Orphan Drug	Paroxysmale Hämoglobinurie Niedermolekularer Wirkstoff	Einleitung: 01.08.2024 Einstellung: 20.03.2025	Aufgrund der Struktur und der Vertragsgestaltung ist das im AWG etablierte IPIG-Register für die AbD ungeeignet.
Talquetamab – Talvey® Orphan Drug und CMA	MM ab Viertlinie Bispezifischer Antikörper	Einleitung: 19.10.2023 Forderung: 18.07.2024 Einstellung: 17.04.2025	Opt-out durch den pU. Nach der Forderung einer AbD wurden Studienprotokoll und SAP nicht vorgelegt.

Tab. 2: Übersicht über eingestellte AbD-Verfahren (Stand 18. April 2025). Abkürzungen: ALL = Akute lymphatische Leukämie, FL = Follikuläres Lymphom, MM = Multiples Myelom. Quelle: Beschlüsse des G-BA von https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/

3. Selbst etablierte Register nur nach Anpassung nutzbar

Für die Umsetzung einer AbD ist es vorteilhaft, ein vorhandenes Register nutzen zu können, welches bereits patientenrelevante Endpunkte erhebt und einen wesentlichen Anteil der jeweiligen Zielpopulation erfasst. Bisher waren allerdings selbst etablierte krankheitsspezifische Register nur unter dem Vorbehalt noch durchzuführender Anpassungen als Datenquelle für eine AbD geeignet.

Das IQWiG kritisierte im Rahmen der Konzepterstellung wiederholt, dass patientenberichtete Endpunkte und unerwünschte Ereignisse nicht in ausreichendem Umfang erhoben werden, dass die Basisdaten relevante Störgrößen (Confounder) für indirekte Vergleiche nicht umfassten und dass die Maßnahmen zur Gewährleistung von Vollständigkeit und Richtigkeit der erfassten Daten (Source Data Verification) nicht ausreichten. Die klinischen Krebsregister waren bisher aufgrund des geringen Umfanges des festgelegten onkologischen Basisdatensatzes in keinem Fall als Datenquelle für eine AbD geeignet [13, 14]. Die Möglichkeit, im Rahmen einer AbD oder Nutzenbewertung auf historische Daten aus klinischen Registern für adjustierte indirekte Vergleiche zurückzugreifen, bleibt aufgrund der genannten Mängel bisher grundsätzlich verwehrt.

Probleme können sich ergeben, wenn aufgrund des Fehlens eines geeigneten Registers die AbD trotz unzureichender Evidenz zunächst nicht gefordert wird. Aus Gründen der Gleichbehandlung kann es dann notwendig sein, zu einem späteren Zeitpunkt eine AbD durchzuführen, wenn ein Register zur Verfügung steht und die AbD für einen Wirkstoff im gleichen AWG diskutiert wird [15]. Dem entgegen steht die Verhältnismäßigkeit der Durchführung einer Datenerhebung für einen unter Umständen mehrere Jahre nach dem Inverkehrbringen zwischenzeitlich in der Praxis etablierten Wirkstoff.

4. Hoher administrativer Aufwand

AbDs sind mit einem hohen administrativen Aufwand verbunden. Dies ist hauptsächlich auf die hohen Anforderungen an den Datenumfang und die Datenqualität zurückzuführen. Obwohl der Gesetzgeber festgelegt hat, dass die Datenerhebung anwendungsbegleitend erfolgen soll und keine Einschränkungen für die verordnenden Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Arzneimittelversorgung bestehen (keine Randomisierung oder Studienvorgaben), muss die AbD dennoch zum Zweck der Nutzenbewertung durchgeführt werden [1].

Insbesondere die Umsetzung der Erhebung von patientenberichteten Endpunkten ist mit einem hohen personellen und logistischen Aufwand verbunden. Hierbei ist auch das enge zeitliche Toleranzfenster der Datenerfassung für den jeweiligen Patienten zu be-

rücksichtigen [16, 17]. Zudem stellen die Anforderungen an die Source Data Verification Registerbetreiber und Leistungserbringer vor Herausforderungen [17].

Da die auf Kosten des pUs generierten Daten bei der erneuten Nutzenbewertung laut § 7 Abs. 2a AM-NutzenV berücksichtigt werden müssen, ist eine umfangreiche Prüfung und Beratung der jeweiligen AbD-Projekte seitens des G-BA im Vorfeld erforderlich. Beim IQWiG werden wichtige Ressourcen durch die Konzepterstellung sowie die Abnahme von Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen gebunden.

5. Negative Effekte der Versorgungsbeschränkung

Das Verordnungsverhalten von Leistungserbringern wird wahrscheinlich beeinflusst, falls für einen Wirkstoff eine AbD mit Versorgungsbeschränkung gefordert wurde, für den es mindestens eine aktuelle und von Leitlinien empfohlene Alternative gibt, deren Verordnung jedoch nicht eingeschränkt ist. Angesichts des mit einer AbD verbundenen zusätzlichen Aufwandes ist es möglich, dass im Praxisalltag auf diese alternative Therapie ausgewichen wird. Eine Verschiebung von Patientenflüssen findet dann statt und erschwert die Generierung von Daten zum Zielwirkstoff.

Wenn es möglich ist, sollte für mehrere neue Arzneimittel im gleichen AWG eine gemeinsame AbD durchgeführt werden. Die Datenerhebung auf Basis eines Masterprotokolls im selben Register oder in derselben Plattformstudie mit einer gemeinsamen Kontrollgruppe kann den administrativen Aufwand und die Kosten für die teilnehmenden pUs reduzieren [18]. Wenn für mehrere Wirkstoffe im gleichen AWG eine AbD mit Versorgungsbeschränkung durchgeführt werden soll, hätte allerdings der pU, welcher sich der AbD verweigert und eine erneute Erstattungsbetragsverhandlung mit dem GKV-SV forciert, einen Wettbewerbsvorteil gegenüber Mitbewerbern, die sich bemühen, weitere Evidenz zu generieren.

6. Überschätzung der verfügbaren Patientenzahl

Üblicherweise erfolgt eine Abschätzung der verfügbaren Patientenzahl durch das IQWiG im AbD-Konzept auf Basis öffentlich verfügbarer Informationen, insbesondere unter Berücksichtigung von bereits im Rahmen der Nutzenbewertung getroffenen Beschlüssen. Ohne adäquate Daten zur erwartbaren Effektivität ist eine Fallzahlabschätzung allerdings mit hohen Unsicherheiten verbunden.

Der Grund für 3 Verfahrenseinstellungen in den Indikationsgebieten follikuläres Lymphom und akute lymphatische Leukämie war eine in der Praxis geringere rekrutierbare Patientenzahl, die nach Einschätzung der Fachexperten und Registerbetreiber deutlich unter der vom IQWiG herangezogenen, hypothetisch existierenden Patientenzahl lag [19, 20]. Auch können Verfahren zur Confounder-Adjustierung dazu führen, dass durch Trimming weniger Patienten in die Analysen eingehen. Es sind also höhere Fallzahlen zum Nachweis eines Effektes nötig, als zunächst errechnet [17, 21]. Einer Vollerhebung aller verfügbaren Patienten als Berechnungsgrundlage ist generell als unrealistisch anzusehen.

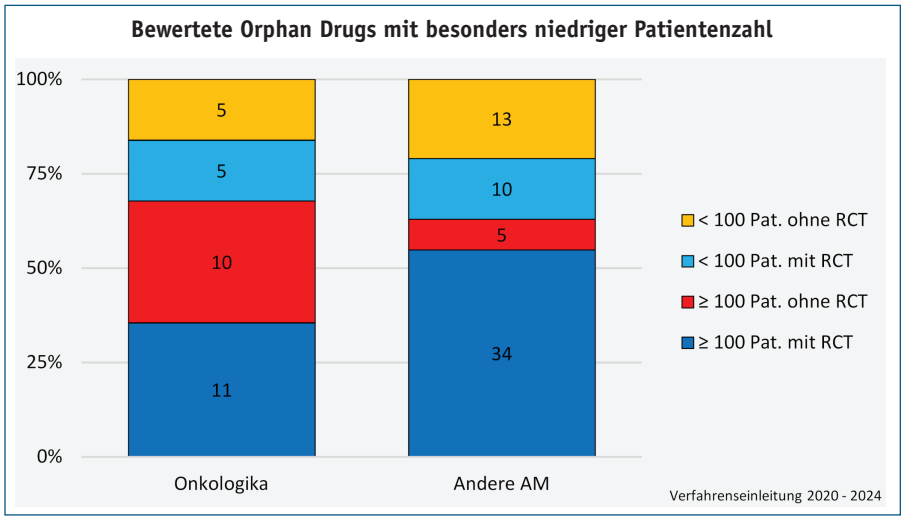


Abb. 2: Bewertete Orphan Drugs mit besonders niedriger Patientenzahl (Quelle: eigene Darstellung).

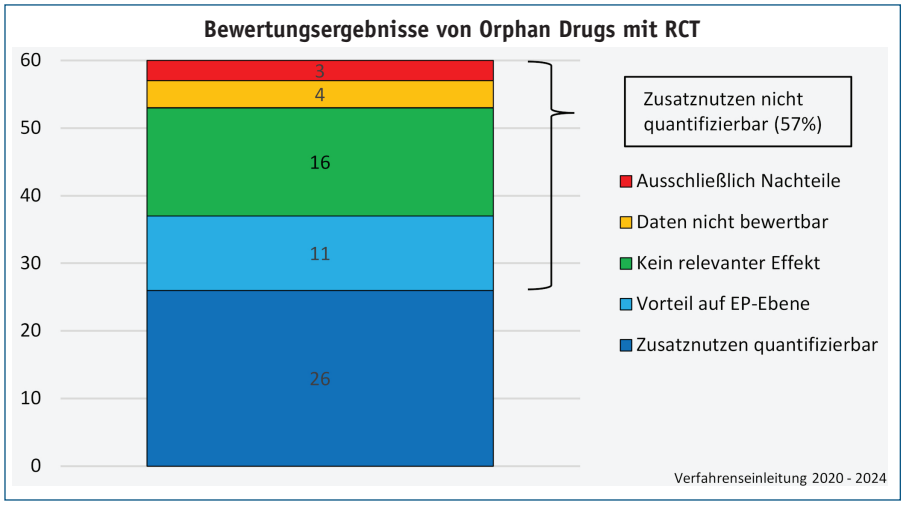


Abb. 3: Bewertetungsergebnisse von Orphan Drugs mit RCT (Quelle: eigene Darstellung).

Schlussfolgerungen

Das AbD-Verfahren bleibt hinter den Erwartungen zurück. Der Gesetzgeber ging ursprünglich davon aus, dass etwa 9 bis 10 AbDs pro Jahr vom G-BA gefordert werden [1]. Nach 5 Jahren Verfahrenspraxis zeigt sich vor allem, dass die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer AbD in vielen Fällen bereits im Vorfeld infrage gestellt werden kann. Schon zu Beginn wurde das Verfahren lediglich als Notlösung im Einzelfall angesehen [22].

Die Zahl der infrage kommenden Kandidaten reduziert sich, da für Orphan Drugs mehrheitlich Daten aus RCTs als Evidenz für eine Nutzenbewertung zur Verfügung stehen. Dies trifft insbesondere für nicht-onkologische Indikationen zu. Zudem wird eine relevante Anzahl von Orphan Drugs auf Basis von ein-

AbD-Verfahren mit laufenden RCTs in früherer Linie und Auflagen der EMA zur Erfüllung der CMA		
Wirkstoff u. Handelsname Fristen aus der CMA	**Indikationsgebiet Beschlussdatum**	**Laufende RCTs in früheren Linien**
Loncastuximab - Zynlonta® CMA: Ergebnisse der Studie LOTIS 5 bis Q4/2025	DLBCL ab Drittlinie Einleitung: 16.01.2025	Loncastuximab mit Rituximab versus Chemoimmuntherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (LOTIS-5) – Primärer Endpunkt: 30.06.2025 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 5 Monate**
Odronextamab - Ordspono® CMA: Ergebnisse der Studie OLYMPIA-4 bis Q4/2028	DLBCL ab Drittlinie Einleitung: 01.02.2024	Odronextamab mit Chemotherapie versus Rituximab mit Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit DLBCL (OLYMPIA-3) – Primärer Endpunkt: 18.09.2028 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 56 Monate** Odronextamab versus Chemotherapie/ASZT bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-NHL (OLYMPIA-4) – Primärer Endpunkt: 14.05.2027 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 39 Monate**
Epcoritamab - Tepkinly® CMA: Ergebnisse der Studie EPCORE DLBCL-1 bis Q4/2024	DLBCL ab Drittlinie Einleitung: 16.01.2025	Epcoritamab mit R-CHOP versus R-CHOP bei nicht vorbehandelten Patienten mit DLBCL (EPCORE DLBCL-2) – Primärer Endpunkt: xx.06.2027 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 29 Monate** Epcoritamab versus Chemotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (EPCORE DLBCL-1) – Primärer Endpunkt: xx.12.2025 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 11 Monate**
Glofitamab - Columvi® CMA: Ergebnisse der Studie GO41944 bis Q3/2024	DLBCL ab Drittlinie Einleitung: 16.01.2025	Glofitamab mit GemOx versus Rituximab mit GemOx bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (GO41944) – Primärer Endpunkt: 15.02.2026 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 13 Monate**
Epcoritamab - Tepkinly® CMA: Ergebnisse der Studie EPCORE FL-1 bis Q4/2030	FL ab Drittlinie Einleitung: 04.04.2024	Epcoritamab mit Rituximab und Lenalidomid versus Chemoimmuntherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit FL (EPCORE FL-2) – Primärer Endpunkt: xx.11.2037 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 163 Monate** Epcoritamab mit Rituximab und Lenalidomid (R2) versus R2 bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL (EPCORE FL-1) – Primärer Endpunkt: xx.10.2030 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 78 Monate**
Odronextamab - Ordspono® CMA: Ergebnisse der Studie OLYMPIA-5 bis Q3/2031	FL ab Drittlinie Einleitung: 01.02.2024	Odronextamab Monotherapie versus Rituximab mit Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit FL (OLYMPIA-1) – Primärer Endpunkt: 04.04.2029 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 62 Monate** Odronextamab mit Lenalidomid versus Rituximab mit Lenalidomid bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem FL/MZL (OLYMPIA-5) – Primärer Endpunkt: 23.01.2029 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 60 Monate**
Talquetamab - Talvey® CMA: Ergebnisse der Studie MonumenTAL-3 bis Q2/2027	MM ab Viertlinie Einleitung: 19.10.2023	Talquetamab mit DaraPom versus DaraPomDex bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM (MonumenTAL-3) – Primärer Endpunkt: 06.02.2026 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 28 Monate**
Belumosudil - Rezurock® *Nicht zugelassen*	Chronische GvHD Einleitung: 20.02.2025	Belumosudil mit Kortikosteroiden versus Kortikosteroide in Patienten ab 12 J. mit neu diagnostizierter chronischer GvHD (ROCKnrol-1) – Primärer Endpunkt: 29.09.2028 / Einleitung bis erstes Studienziel: **etwa 43 Monate**

Tab. 3: AbD-Verfahren mit laufenden RCTs in früherer Linie (Stand 22. April 2025). Abkürzungen: DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, ASZT = autologe Stammzelltransplantation, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, FL = Follikuläres Lymphom, MM = Multiples Myelom, MZL = Marginalzonenlymphom, J. = Jahre, GvHD = Graft-versus-Host-Disease. Quelle: Beschlüsse des G-BA von https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/ und Informationen von https://clinicaltrials.gov/

armigen Studien in AWGs mit besonders geringen Patientenzahlen zugelassen, in denen eine AbD aus methodischen Gründen nicht umsetzbar ist [Abb. 2].

Qualitätsmängel innerhalb der vorgelegten RCTs, wie ein nicht dem aktuellen Therapiestandard entsprechender Komparator oder eine zu kurze vergleichende Studiendauer bei einer chronischen Erkrankung, sind Gründe, weshalb sich der Zusatznutzen nicht quantifizieren lässt. Häufig zeigen sich aber auch keine Vorteile in vom G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkten [Abb. 4]. Laborparameter ohne Symptombezug werden vom G-BA bislang nicht akzeptiert. Im Rahmen der Kandidatenauswahl kann jedoch vorab keine umfassende methodische und inhaltliche Prüfung der identifizierten Studien durchgeführt werden. Dies obliegt der anschließenden Nutzenbewertung.

Bestehende Evidenzlücken erst nach der Zulassung mit einer AbD zu schließen, ist mit hohen Hürden verbunden. In vielen Fällen ist es für ein Orphan Drug nach Marktverfügbarkeit nicht mehr möglich, die notwendige vergleichende Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens zu generieren, insbesondere in einem praktikablen Zeitrahmen und mit vertretbarem Aufwand. Bei einer CMA ist oft hochwertige RCT-Evidenz in einer früheren Therapielinie erwartbar. Insgesamt handelt es sich bei der AbD um ein komplexes Verfahren, das mit einem erheblichen Aufwand und Ressourceneinsatz verbunden ist, sowohl für den G-BA, die Registerbetreiber und die versorgungsbefugten Leistungserbringer als auch das IQWiG.

Aufgrund der geringen Anzahl geeigneter Kandidaten ist das Potenzial für Kostensenkungen durch nachgelagerte AbDs im Vergleich zum gesamten AMNOG-Verfahren als marginal einzuschätzen. Angesichts der schnellen Innovationszyklen in der pharmazeutischen Industrie und der langen Verfahrensdauer ist zudem die Schaffung versorgungsrelevanter Erkenntnisse oft fraglich. Aufgrund der vom G-BA beschlossenen Fristen werden zwar erst ab dem Jahr 2027 Erfahrungen zu den Ergebnissen der laufenden AbDs vorliegen, jedoch erweist sich das Verfahren bereits zum jetzigen Zeitpunkt als ungeeignet, das Problem der oft schlechten Evidenzgrundlage bei Orphan Drugs zu lösen und die hohen Therapiekosten wirksam zu regulieren.

Ausblick und Vorschläge

RCTs bleiben auch zukünftig der Goldstandard im Rahmen der Zulassung und der Nutzenbewertung [23]. Zahlreiche Bewertungsverfahren in den vergangenen 5 Jahren haben gezeigt, dass RCTs auch in Patientengruppen mit seltenen Erkrankungen erfolgreich durchführbar sind.

Vorteile von RCTs bei seltenen Erkrankungen können darin bestehen, dass die benötigte Patientenzahl geringer sein kann als bei einer AbD, da keine Confounder-Adjustierung erforderlich ist. Zudem ist eine RCT bei zu erwartenden geringen bis moderaten Effektstärken das geeignetere Instrument.

Primäres Ziel sollte es daher sein, RCTs durchzuführen und die Qualität von geplanten RCTs zu verbessern, um diese nicht nur

für den Zulassungsprozess, sondern auch für die Nutzenbewertung oder das EU-HTA-Verfahren verwenden zu können. Nur so kann der maximale Nutzen und Erkenntnisgewinn aus einem Studienprogramm gezogen werden. Die in § 35a Abs. 7 SGB V verankerte Möglichkeit für frühe Beratungen beim G-BA unter Beteiligung von BfArM oder PEI sollte in jedem Fall genutzt und die Empfehlungen berücksichtigt werden.

Falls RCTs nicht durchführbar sind, empfiehlt es sich, vergleichende Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung oder zum bisherigen Therapiestandard parallel zur Zulassungsstudie prospektiv zu erheben, um diese bereits für die Nutzenbewertung vorlegen zu können. Hierfür sollten etablierte Register gezielt angepasst und genutzt werden.

Für die EMA sind statistische Modelle und Tests, in denen Daten aus einarmigen Studien mit externen Kontrollen verglichen werden, nicht zum Nachweis der Wirksamkeit ausreichend, da weder Modellierungsverfahren noch Matchingansätze die Verzerrung ausreichend reduzieren könnten. Externe Daten aus Registern könnten deshalb lediglich unterstützend herangezogen werden [23, 24].

Das Zulassungsverfahren setzt somit bislang keine ausreichenden Anreize, um in den Ausnahmesituationen, in denen einarmige Studiendaten zur Nutzen-Risiko-Abwägung akzeptiert werden, geeignete Daten für adjustierte indirekte Vergleiche bereits vorab zu erheben.

Orphan Drugs werden schon in der ersten Umsetzungsstufe des EU-HTA-Verfahrens erfasst, wenn es sich um Onkologika oder ATMPs handelt. Für alle weiteren Orphan Drugs wird ab dem 13. Januar 2028 eine gemeinsame europäische klinische Bewertung durchgeführt [25]. Das EU-HTA-Verfahren ist grundsätzlich als vergleichende Bewertung angelegt. Im Rahmen des Scoping-Prozesses wird auch für ein Orphan Drug ein vollständiges PICO mit einem Komparator zur Festlegung des Bewertungsumfanges erstellt [26].

Es bietet sich somit an, über den zukünftigen Umgang mit Orphan-Drugs im nachgelagerten nationalen AMNOG-Verfahren erneut zu diskutieren. Im Sinne einer Vereinheitlichung des Vorgehens wäre es nur konsequent, die Nutzenbewertung aller Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen unabhängig vom Orphan-Drug-Status gegenüber einer zVT transparent durchzuführen. Für eine vergleichende Bewertung kann, wie mit der Änderung der AM-

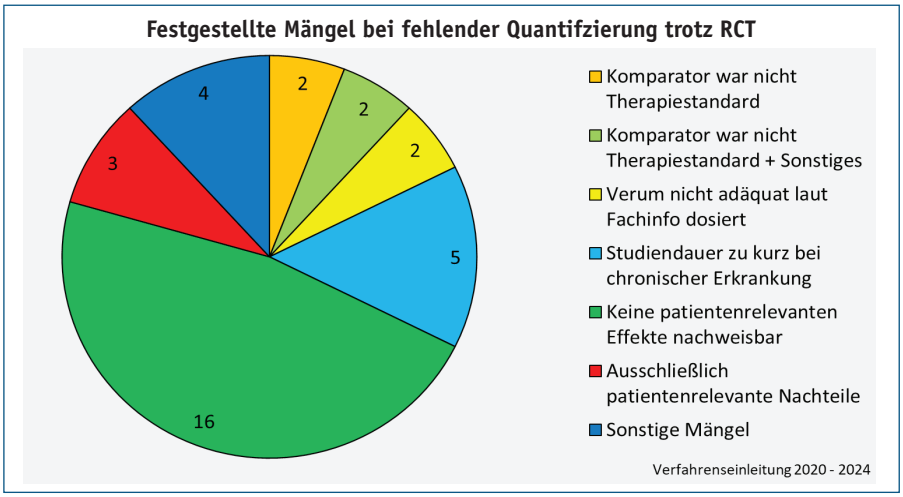


Abb. 4: Festgestellte Mängel bei fehlender Quantifzierung trotz RCT (Quelle: eigene Darstellung).

NutzenV vom 27. Juli 2023 klargestellt, auch Best-Supportive-Care, beobachtendes Abwarten oder ein Off-Label-Use infrage kommen.

Die vorhandene Evidenz wird wahrscheinlich in einer relevanten Anzahl von Bewertungsverfahren nicht zur Ableitung eines Zusatznutzen ausreichen. Entsprechende Anreize für Orphan Drugs in Therapiegebieten mit hohem medizinischem Bedarf oder wenn es aufgrund der besonders geringen Patientenzahl nicht möglich ist, adjustierte indirekte Vergleiche durchzuführen, könnten stattdessen auf der Ebene der Vereinbarungen über Erstattungsbeträge in § 130b SGB V gesetzt werden.

Bei einer regulären Nutzenbewertung von Orphan Drugs gegenüber einer zVT wäre die Doppelarbeit im Rahmen der erneuten Bewertung nach dem Überschreiten der Umsatzschwellen von 30 Mio. Euro verzichtbar und der AbD würde die gesetzliche Grundlage entzogen. Wenn der Zusatznutzen nicht nachgewiesen werden kann, besteht bereits jetzt laut § 35a Abs. 5 SGB V die Möglichkeit für den pU, auf freiwilliger Basis zusätzliche Evidenz zu schaffen und eine Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu beantragen.

Das Verfahren der AbD sollte perspektivisch eingestellt werden, da sich die vom Gesetzgeber formulierten Ziele in der Praxis nicht realisieren lassen. Es sind weder systemrelevante Einsparungen mit AbDs zu erzielen noch lässt sich durch diese die schlechte Evidenzlage zum Zeitpunkt der Zulassung von Orphan Drugs zeitnah und umfassend verbessern. Die methodischen Erkenntnisse und Erfahrungen aus der Befassung mit AbDs sollten für zukünftige Studienplanungen und Zulassungsverfahren sowie zur Qualitätsverbesserung der Registerlandschaft in Deutschland genutzt werden.

Zusammenfassung

Das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) führte im Jahr 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) als neues Instrument zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit eingeschränkter Evidenz – insbesondere Orphan Drugs – ein. Ziel war es, durch nachgelagerte Datenerhebungen in der Versorgungspraxis eine bessere Grundlage für eine erneute Nutzenbewertung zu schaffen. Trotz anfänglich hoher Erwartungen wurden seit 2020 lediglich 5 AbD-Verfahren tatsächlich umgesetzt. Die Verfahren erweisen sich als aufwendig, langwierig, administrativ komplex und methodisch oft wenig zielführend. Probleme liegen u. a. in der geringen Verfügbarkeit geeigneter Patientinnen und Patienten, dem Mangel an geeigneten Registern, hohen Anforderungen an die Datenqualität und der geringen Aussagekraft nicht-randomisierter Studien. Die erwartete Verbesserung der Evidenz und Kostenkontrolle ist unrealistisch. Stattdessen empfehlen sich auch bei seltenen Erkrankungen qualitativ hochwertige randomisierte Studien. Das Verfahren der AbD sollte daher auslaufen, da es weder effizient noch wirksam ist. Es wird vorgeschlagen, dass zukünftig auch für Orphan Drugs eine reguläre Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführt wird. Anreize für Orphan Drugs könnten auf der Ebene der Vereinbarungen

Zitationshinweis

Jantschak et al.: „Das Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung in der frühen Nutzenbewertung", in „Monitor Versorgungsforschung" (04/25), S. 34–41. http://doi.org/10.24945/MVF.04.25.1866-0533.2737

über Erstattungsbeträge in § 130b SGB V gesetzt werden. Falls randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) nicht durchführbar sind, empfiehlt es sich, vergleichende Daten zum natürlichen Verlauf der Erkrankung oder zum bisherigen Therapiestandard parallel zur Zulassungsstudie prospektiv zu erheben, um diese bereits für die Nutzenbewertung vorlegen zu können. Hierfür sollten etablierte Register gezielt angepasst und genutzt werden. Die bisherigen Erfahrungen mit AbDs können zur Verbesserung von Studiendesigns und Registerqualität beitragen. <<

von:

Dr. rer. nat. Florian Jantschak[1]
(ORCID: 0009-0007-8254-5491)
Dr. med. Katharina Wenzel-Seifert[2]
(ORCID: 0009-0005-2549-3301)
Dr. rer. nat. Tilman Broicher[3]
(ORCID: 0009-0001-0474-5339)
Dr. med. Maike Schier[4]
(ORCID: 0009-0006-1666-1323)

1: Seniorreferent der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)
2: Referentin der Abteilung Arzneimittel und Notfallmedizin bei der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG)
3: Seniorreferent der Abteilung Arzneimittel bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV)
4: Referentin der Abteilung Arzneimittel und Notfallmedizin bei der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG)

Autorenerklärung

Die Autor:innen erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Die vorliegende Publikation spiegelt die Sichtweisen und Schlussfolgerungen der Autor:innen wider.

Literatur

Alle online verfügbaren Quellen wurden am 21. April 2025 abgerufen.

1. Deutscher Bundestag (2019): Entwurf eines Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Drucksache 19/8753. Online verfügbar unter https://dserver.bundestag.de/btd/19/087/1908753.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risdiplam (Spinale Muskelatrophie); Beschränkung der Versorgungsbefugnis. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8664/2022-07-21_AM-RL-XII_Risdiplam_AbD-004_Versorgungsbeschraenkung_TrG.pdf
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Talquetamab (rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9888/2023-10-19_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Talquetamab_2023-AbD-005_TrG.pdf
4. European Medicines Agency: Medicines data table. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data
5. Niemeyer A., Kluge S., Gurisch C. et al. (2021): Positionspapier des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung (DNVF) zur anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach Sozialgesetzbuch V. Das Gesundheitswesen; 83(04): 309 - 313. DOI: 10.1055/a-1391-390
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2024): AbD-Konzept Marstacimab (Hämophilie A und B). Projekt A24-39. IQWiG-Bericht Nr. 1834. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a24-39_marstacimab_abd-konzept_v1-0.pdf
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Odronextamab (rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom, mindestens 2 Vortherapien); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11267/2025-03-06_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Odronextamab_2023-AbD-009_TrG.pdf
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Abbildung zum Verfahrensablauf einer AbD. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5444/2023-02-20_G-BA_Anwendungsbegleitende-Datenerhebung_bf.pdf
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5103/2021-11-04_AM-RL-XII_Atidarsagen-autotemcel_D-678.pdf
10. European Medicines Agency (2016): Final report on the adaptive pathways pilot. EMA/276376/2016. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/final-report-adaptive-pathways-pilot_en.pdf
11. European Medicines Agency: Conditional marketing authorisation. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V - Rapid Report. Version 1.1. Auftrag A19-43. IQWiG-Bericht Nr. 863. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf
13. Cakir M., Starke P., Nolting A. et al. (2025): Versorgungsnahe Daten zur Bewertung der vergleichenden Effektivität von medizinischen Behandlungen: eine Bestandsaufnahme der verfügbaren Datenquellen in Deutschland unter besonderer Berücksichtigung von Registern. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; Volume 194, 1 - 7. Online verfügbar unter https://doi.org/10.1016/j.zefq.2025.01.008
14. Vervölgyi V., Kaiser T. (2024): Datenerhebungen zu Arzneimitteln - eine Perspektive für die Krebsregister. Die Onkologie; Volume 30, 289 - 295. Online verfügbar unter https://doi.org/10.1007/s00761-023-01443-5
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (2025). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Loncastuximab tesirin (rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11128/2025-01-16_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Loncastuximab-tesirin_2022-AbD-004_TrG.pdf
16. Singer S., Bayer O., Schranz M. et al. (2024): „Patient-reported outcomes" in medizinischen Registern. Die Onkologie; Volume 30, 304 - 311. Online verfügbar unter https://doi.org/10.1007/s00761-024-01494-2
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024): Workshop anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) - Zusammenfassung. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5701/Zusammenfassung_AbD_Workshop_final.pdf
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse – Rapid Report. Version 1.0. Auftrag A21-37. IQWiG-Bericht Nr. 1339. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen Autoleucel (rezidivierte oder refraktäre B-Zell Vorläufer akute lymphatische Leukämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9652/2023-07-20_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008_TrG.pdf
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2025): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Epcoritamab (rezidiviertes oder refraktäres follikuläres Lymphom, mindestens 2 Vortherapien); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11272/2025-03-06_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Epcoritamab_2023-AbD-011_TrG.pdf
21. Wilken M., Berkemeier F. (2024): Machbarkeit und Praktikabilität der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (AbD). Monitor Versorgungsforschung; 02/24, 62 – 68. Online verfügbar unter http://doi.org/10.24945/MVF.02.24.1866-0533.2595
22. Bickel B., Jantschak F. (2022): Bedeutung der Anwendungsbegleitenden Datenerhebung für die KBV. Springer Medizin, Schriftenreihe „Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung"; Ausgabe 15, 52 - 62. Online verfügbar unter https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Weiterentwicklung-des-AMNOG-mit-Augenmass-u-Evidenz-d-570.pdf
23. European Medicines Agency (2025): Joint HTAb-regulatory perspectives on understanding evidence challenges, managing uncertainties and exploring potential solutions - Outcome of a workshop series between HTA bodies and regulators. EMA/115125/2025. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-htab-regulatory-perspectives-understanding-evidence-challenges-managing-uncertainties-exploring-potential-solutions_en.pdf
24. Schüßler-Lenz M., Hofner B. (2024): Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen: die europäische regulatorische Perspektive am Beispiel der Gen- und Zelltherapeutika. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; Volume 189, 73 - 81. Online verfügbar unter https://doi.org/10.1016/j.zefq.2024.08.007
25. The European Parliament and the Council of the European Union (2021): Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Online verfügbar unter https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282
26. HTA Coordination Group (2024): Guidance on the scoping process. Version 1.0. Online verfügbar unter https://health.ec.europa.eu/document/download/7be11d76-9a78-426c-8e32-79d30a115a64_en?filename=hta_jca_scoping-process_en.pdf