



Stand: 26.10.2023

Dokumentation der Rückmeldungen

zum Beschluss des Innovationsausschusses beim
Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 92b Absatz 3 SGB V
zum abgeschlossenen Projekt *PV-Monitor (01VSF16020)*

Der Innovationsausschuss berät bei geförderten Projekten der Versorgungsforschung innerhalb von drei Monaten nach Eingang der jeweiligen bewertbaren Schluss- und Ergebnisberichte über die darin dargestellten Erkenntnisse. Dabei kann er eine Empfehlung zur Überführung in die Regelversorgung beschließen. Dies kann auch eine Empfehlung zur Nutzbarmachung der Erkenntnisse zur Verbesserung der Versorgung sein. In seinem Beschluss konkretisiert der Innovationsausschuss, wie die Überführung in die Regelversorgung erfolgen soll. Zudem stellt er fest, welche Organisation der Selbstverwaltung oder welche andere Einrichtung für die Überführung zuständig ist.



Stand: 26.10.2023

A. Beschluss mit Begründung

Der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2021 zum Projekt PV-Monitor - Nutzung von Routinedaten zur Pharmakovigilanz in Deutschland: Methodenentwicklung und erste Anwendungen (01VSF16020) folgenden Beschluss gefasst:

- I. Die im Projekt erzielten Erkenntnisse werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) weitergeleitet. Das BfArM und das PEI werden gebeten, die Projekterkenntnisse ggf. im Rahmen einer Validierung zu prüfen.

Begründung

Das Projekt PV-Monitor erforschte innovative statistische Methoden und entwickelte Deep-Learning-Algorithmen (künstliche neuronale Netze) zur Anwendung in der Pharmakovigilanz.* Die explorative Weiterentwicklung bestehender Methoden und Verfahren erfolgte hierbei unter Zuhilfenahme von Analogien der genetischen Epidemiologie sowie von Ansätzen der künstlichen Intelligenz. Die entwickelten maschinellen Lernverfahren sollten hinsichtlich ihrer Fähigkeit, unbekannte seltene Ereignisse zu finden, in einer Simulationsstudie miteinander verglichen werden. Es zeigte sich, dass die Simulationsstudie nicht bei allen Fragestellungen zum Ziel führte. Für die Signalgenerierung auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten wurden erfolgreich zwei Verarbeitungsketten entwickelt und im Rahmen einer Machbarkeitsstudie am Beispiel der direkten oralen Gerinnungshemmer (DOAKs) angewandt, um potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAWs) zu identifizieren. Die Validierung der identifizierten Risikosignale (unbekannte Sicherheitsrisiken) führte das Projekt im Rahmen einer Studie unter Verwendung von GKV-Abrechnungsdaten der pharmakoepidemiologische Forschungsdatenbank (GePaRD) durch.

Das methodische Vorgehen des Projektes war insgesamt stark explorativ und die neuen statistischen Methoden und Verfahren befinden sich in einem frühen Stadium. Gleichwohl konnte das Projekt PV-Monitor neue Forschungsansätze aufzeigen und anhand der generierten Risikosignale zeigen, dass diese bereits bekannte Signale widerspiegeln. Darüber hinaus konnte ein unbekanntes Risikosignal identifiziert werden, welches noch nicht in entsprechenden pharmakoepidemiologischen Validierungsstudien verifiziert wurde. Hierzu bedarf es weiterer Expertenkonsultationen sowie für jeden Einzelfall weitere Überprüfungen mit Hilfe von weiteren pharmakoepidemiologischen Studien bevor das methodische Vorgehen praktische Anwendung findet. Daher sollten aus Sicht des Projekts unabhängig von der Wahl des statistischen Verfahrens die gefundenen Signale stets von Experten und Expertinnen begutachtet und bewertet werden. Zudem sei eine abschließende Überprüfung von potenziell interessanten Signalen mit Hilfe einer pharmakoepidemiologischen Studie in jedem Einzelfall notwendig.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss

Stand: 26.10.2023

Insgesamt konnte das Projekt anhand neu entwickelter methodischer Ansätze zeigen, dass die Anwendung der Verarbeitungsketten zur Signaldetektion auf Abrechnungsdaten der GKV das Potenzial aufweist, UAWs zu identifizieren. Folglich werden die Projektergebnisse an das BfArM sowie das PEI weitergeleitet, um die Möglichkeiten einer Validierung der Projektergebnisse sowie eine weitere Nutzbarmachung bei der datengestützten Risikosignalerkennung zu prüfen.



Stand: 26.10.2023

B. Dokumentation der Rückmeldungen

Nachfolgend aufgeführt die zur Veröffentlichung freigegeben Rückmeldungen der einzelnen Adressaten:

Adressat	Datum	Inhalt
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel	31.05.2023	<p>„Gemeinsame Stellungnahme des BfArM und des PEI zum Projekt PV-Monitor</p> <p>I. Stellungnahme zu den Ergebnissen des Projekts PV-Monitor</p> <p>Bei der vom Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS (im Folgenden als „das BIPS“ bezeichnet) durchgeführten Studie wurden verschiedene innovative statistische Verfahren weiterentwickelt, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in den Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) zu identifizieren. Diese sollten anschließend in Simulations- und Machbarkeitsstudien geprüft werden. Durch die Entwicklung dieser Methoden soll langfristig eine nachhaltige Nutzung von Routinedaten ermöglicht werden.</p> <p>In einer Machbarkeitsstudie wurde dies anhand von zwei verschiedenen Verfahren exemplarisch für die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) durchgeführt. Dabei wurden sieben Signale identifiziert, wovon ein Signal als ein valides Signal durch das BIPS angesehen wurde. Bei diesem Signal handelt es sich um das Risiko des Auftretens von Epilepsie im Zusammenhang mit der Anwendung von DOAK.</p> <p>Zur Überprüfung des o.g. Signals wurde seitens des BfArM eine komplementäre Analyse der relevanten Spontanberichte in der UAW-Datenbank EudraVigilance durchgeführt. Die Recherchestrategie und die Ergebnisse dieser Analyse sind nachfolgend beschrieben.</p>



Stand: 26.10.2023

	<p><i>Recherchestrategie der komplementären UAW-Datenbankanalyse</i></p> <p><i>Das vom PV-Monitor generierte Signal zum Risiko des Auftretens von Epilepsie wurde für die DOAK insgesamt sowie für die einzelnen Vertreter der Wirkstoffgruppe überprüft. Die Analyse umfasste alle relevanten Spontanberichte in der EudraVigilance-Datenbank, die in Deutschland in den korrespondierenden Zeiträumen (2011–2017 und 2015–2016) sowie im erweiterten Zeitraum (ab 2009) berichtet worden waren.</i></p> <p><i>Dabei wurde die Analyse soweit wie möglich an die Kriterien der Machbarkeitsstudie im Projekt PV-Monitor angepasst. Es wurden alle Spontanberichte zu DOAK, die ein epileptisches Ereignis der standardisierten Suchabfrage (Standardised MedDRA Query, SMQ) Convulsions enthielten, aus der EudraVigilance-Datenbank extrahiert. Insgesamt konnten 72 Fallberichte im Zeitraum 2011–2017 und 26 Fallberichte im Zeitraum 2015–2016 identifiziert werden. Im erweiterten Zeitraum (ab 2009) gab es insgesamt 125 relevante Fallberichte.</i></p> <p><i>Als Kontrolle wurden Spontanberichte über epileptische Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Vitamin K-Antagonisten (VKA) gewählt.</i></p> <p><i>Weiterhin wurde eine Stichprobe von ca. 30 % (40/125) der extrahierten Spontanberichte zu DOAK im erweiterten Zeitraum auf Einzelfallebene bewertet. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Fallberichte zu den einzelnen DOAK über die Jahre analysiert und mit ihren Verschreibungen aus dem Arzneiverordnungsreport ins Verhältnis gesetzt, um die Berichtsrate zu berechnen. Zusätzlich wurden Analysen für den europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt.</i></p> <p><u><i>Ergebnisse der komplementären UAW-Datenbankanalyse</i></u></p>
--	--



Stand: 26.10.2023

	<p><i>Zusammenfassend konnte das vom PV-Monitor generierte Signal zum Risiko des Auftretens von Epilepsie im Zusammenhang mit der Anwendung von DOAK durch die komplementäre Analyse der Spontanberichte in der EudraVigilance-Datenbank nicht bestätigt werden.</i></p> <p><i>Bei der Berechnung der Quotenverhältnisse (odds ratios, OR) zeigten sich nur bei Rivaroxaban diskrete Hinweise auf ein Signal, dies war insbesondere in den korrespondierenden Zeiträumen der Fall (2011–2017: OR 1,8 [KI 0,7–4,5]; 2015–2016: OR 2,3 [0,3–17,5]). Dieses diskrete Signal könnte u.a. aber auch durch ein vermehrtes Berichten aufgrund der Neuheit des Wirkstoffes entstanden sein.</i></p> <p><i>Weiterhin könnte auch die Grunderkrankung selbst und daraus resultierende Schädigungen des Gehirns Ursachen für einen epileptischen Anfall darstellen. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben (Hazard Ratio 2,30 [1,73–3,05]) [1]. Außerdem entwickeln zwischen 2% bis 4% der Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall in der Vorgeschichte eine epileptische Erkrankung. [2] Zum jetzigen Zeitpunkt kann kein biologisch plausibler Mechanismus für epileptische Krampfanfälle als ein direkter Effekt von oralen Antikoagulanzen hergeleitet werden. Eine Hirnblutung, die eine allgemein bekannte UAW bei antikoagulierten Patienten darstellt, bzw. ein ischämischer Schlaganfall auf-grund von Vorhofflimmern repräsentieren mögliche Ursachen.</i></p> <p><i>In diesem Zusammenhang sei das Ergebnis der Einzelfallbewertung einer zufällig gezogenen Stichprobe von ca. 30% (40/125) der identifizierten Fallberichte aus Deutschland für den erweiterten Zeitraum angeführt. Hier zeigte sich, dass ein großer Teil der Fallberichte eine epileptische Reaktion im Zusammenhang mit einer Hirnblutung, einem Schlaganfall oder einem voran-gegangenen traumatischen Ereignis (z.B. Sturz) meldeten. Bei diesen Berichten scheinen dem-nach andere Faktoren das Ereignis Epilepsie ausgelöst zu haben.</i></p>
--	---



Stand: 26.10.2023

		<p><i>Die Ergebnisse wurden mit dem BIPS besprochen. Das BIPS hatte ebenfalls bereits untersucht, ob es sich im weiteren Sinne um eine Verzerrung durch Indikation (confounding by indication) handeln könnte.</i></p> <p><i>Bei dieser nachfolgenden Untersuchung des BIPS wurden alle Patienten aus der Studie in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe enthielt Patienten mit der Indikation Vorhofflimmern und die zweite Gruppe enthielt Patienten mit der Indikation Thrombosen. Dabei zeigte sich ein höheres Signal für epileptische Ereignisse bei den Patienten mit der Indikation Vorhofflimmern. Das Signal bei den Patienten mit der Indikation Thrombosen war geringer und teilweise nicht mehr signifikant. Auch zeigten sich diese Zusammenhänge eher für die anderen DOAK und weniger für Rivaroxaban, was konträr zu der Analyse von Spontanberichten war.</i></p> <p><i>Basierend auf diesen zusätzlichen Auswertungen konnte eine Verzerrung durch Indikation nicht ausgeschlossen werden.</i></p> <p><i>Nach dem Austausch mit dem BIPS wurde vereinbart, dass die Analyse von Spontanberichten auf den Europäischen Wirtschaftsraum erweitert wird. Die Auswertung der europäischen Fall-berichte in der EudraVigilance-Datenbank zeigte keine Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Epilepsie im Vergleich zur Kontrolle.</i></p> <p>Bewertung</p>
--	--	--



Stand: 26.10.2023

	<p><i>Das vom PV-Monitor detektierte Signal zum Risiko des Auftretens von Epilepsie im Zusammenhang mit der Anwendung von DOAK aus den Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) konnte durch die komplementäre Analyse von Spontanberichten nicht bestätigt werden. Die Einschränkungen des Spontanberichtssystems werden an dieser Stelle als bekannt vorausgesetzt.</i></p> <p>II. Potential der datengestützten Signalerkennung in GKV-Daten</p> <p><i>In Bezug auf die Vor- und Nachteile der Analysen von GKV-Daten und Spontanberichten sei auf die Literatur verwiesen. Unsere Einschätzung in Bezug auf den Ergebnisbericht ist wie folgt: Bezogen auf das vorliegende Projekt inklusive der dort angewandten Methodik und Projektdurchführung kann die Signalerkennung von möglichen neuen oder veränderten Arzneimittelrisiken aus den GKV-Daten als ein weiterer Ansatz zum Signalmanagement nach Zulassung betrachtet werden.</i></p> <p><i>Ein wichtiger Vorteil von Analysen, die auf GKV-Daten zurückgreifen, liegt darin, dass sich die Gesamtzahl der Exponierten aus diesen Daten bestimmen lässt, was potentiell eine Quantifizierung des Risikos erlaubt. Zudem sind Diagnosen und Vor- bzw. Begleiterkrankungen eindeutig kodiert, wobei allerdings berücksichtigt werden soll, dass nicht alle Diagnosen über entsprechende ICD10-Schlüssel abgedeckt sind.</i></p> <p><i>Jedoch müssen auch gewisse Limitierungen berücksichtigt werden. Im Projekt PV-Monitor wurde gezeigt, dass eine gewisse Rechenkapazität benötigt wird, um die optimale Durchführung zu gewährleisten. Schwierigkeiten bestanden in dem Projekt bei der Identifikation sehr seltener UAW sowie bei der Verarbeitung einer großen Anzahl von Kovariablen (z.B. Risikofaktoren), insbesondere, wenn diese nicht vorbereitet (z. B. gruppiert) wurden. Diese Vorbereitung könnte bei unbekanntem Signalen durch fehlende Vorabkenntnisse jedoch schwierig werden. Zudem können</i></p>
--	---



Stand: 26.10.2023

	<p><i>sich ggf. in einzelnen Fällen die über die GKV abgerechnete ICD10-Diagnoseschlüssel von den tatsächlichen Diagnosen unterscheiden.</i></p> <p><i>Im Fazit kann die Signaldetektion in den GKV-Daten sowie auch die Signaldetektion in den Daten aus Spontanmelderegistern erste Hinweise auf ein möglicherweise vorhandenes bzw. verändertes Risiko geben, um gegebenenfalls weitere Studien zur weitergehenden Abklärung nach einer Prüfung der biologischen Plausibilität zu veranlassen.</i></p> <p><i>Zudem kann eine komplementäre Betrachtung der beiden Datenquellen sinnvoll sein, bevor über das weitere Vorgehen entschieden wird, wie es aus dem oben beschriebenen Beispiel zur Prüfung des Signals für Epilepsie unter DOAK hervorgeht.</i></p> <p><i>Angesichts der kontinuierlich steigenden Datenmengen erscheint eine weitergehende Entwicklung der maschinellen Analyse von GKV-Daten bzw. von spontanerfassten Daten als erstrebenswert.</i></p> <p>III. Referenzen</p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Hsu et al. Am J Cardiol. 2016; 118(9):1340–4.</i><i>2. Camilo O, Goldstein LB. Stroke. 2004; 35(7):1769–75.“</i>
--	---