

Anwendungsbereiche für „Real-World Evidence“

# RWE: Vom „netten Extra“ zum „absoluten Muss“

Real-World Evidence (RWE) hatte bisher einen festen Platz, wenn es darum ging, die gesetzlichen Anforderungen nach der Marktzulassung, insbesondere hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit, zu erfüllen. Doch mittlerweile findet RWE nicht mehr nur in der Pharmakovigilanz Anwendung, sondern erfährt auch breite Akzeptanz in zahlreichen anderen Anwendungsbereichen sowie bei unterschiedlichen Akteuren, unter anderem bei Aufsichtsbehörden, Agenturen für Medizintechnik-Folgenabschätzung, Kostenträgern und Ärzten. Diese Akteure haben den Mehrwert von RWE für ihre Anforderungen zu schätzen gelernt wie ein neues Whitepaper von IQVIA<sup>1</sup> aufzeigt. Nachfolgend ein Auszug aus dem Papier.

>> Das nunmehr breitere Anwendungsspektrum geht eng mit der Digitalisierung des Gesundheitswesens in Kombination mit innovativer Technologie und Analytik einher. Im Folgenden werden unterschiedliche Anwendungsbereiche für RWE seitens unterschiedlicher Akteure behandelt, wobei der Fokus auf Europa liegt. Des Weiteren interessiert, welche Trends hier auszumachen sind, wie sie sich mittelfristig entwickeln werden und welche Folgen damit für Pharmaunternehmen einhergehen.

## Erweiterte Anwendung von RWE

Während des gesamten Produktlebenszyklus gibt es mittlerweile ein breites Spektrum von RWE-Anwendungsfällen, das sowohl die Phase vor als auch die Phase nach der Marktzulassung umfasst. Die Anwendungsbereiche haben sich außerdem von ihrem anfänglichen regulatorischen Fokus vertikal verschoben, um die jeweiligen Anforderungen der unterschiedlichen Akteure im Gesundheitswesen, einschließlich Kostenträgern und Ärzten, zu erfüllen (Abb. 1). Das hohe Ausmaß und Tempo medizinischer Innovationen haben für zunehmende Komplexität und Unsicherheit bei Akteuren im Gesundheitswesen gesorgt. Sie tragen maßgeblich zur erweiterten Anwendung von RWE bei. So ist es für Aufsichtsbehörden

	RWE-Anwendungsfall	Aufsichtsbehörde (EMA)	HTA/Kostenträger	Arzt
Vor der Markteinführung	Charakterisierung von Krankheitskosten, aktuellem Behandlungsmuster und Krankheitsepidemiologie, um ...	... den natürlichen Krankheitsverlauf zu beschreiben	... ungedeckten Bedarf sowie die Größe der Patientengruppe zu ermitteln	... zu zeigen, welchen Platz mein Produkt im derzeitigen Versorgungsstandard einnimmt ... nicht diagnostizierte Patienten zu ermitteln ... ungedeckten medizinischen Bedarf aufzuzeigen
	Bestimmung der Kosten aktueller Behandlungen und Gesundheitskosten meiner Zielkrankheit, um ...		... Budgetauswirkungen und Kosteneffizienz zu modellieren und den Mehrwert zu demonstrieren	
Nach der Markteinführung	Zeigen, dass mein Medikament im Praxisumfeld genauso wirksam ist, wie es RCT gezeigt haben, um ...	... die Anforderungen von bedingten Genehmigungen zu erfüllen	... den Vorteil von RW im Vergleich von lokalen Vergleichspräparaten und/oder der breiteren Population zu belegen	... den Nutzen von RW aufzuzeigen: Allgemeiner Nutzen im Vergleich zu dem/den relevanten lokalen Vergleichspräparaten in der/den relevanten Sub-Population/en
	Zeigen, dass mein Medikament auf eine Weise angewendet wird die mit der Produktkennzeichnung übereinstimmt, um ...	... die behördlichen Anforderungen nach der Marktzulassung zu erfüllen	... einen optimalen Marktzugang zu erhalten und Preise (neu) zu verhandeln	... eine Grundlage für die Überarbeitung klinischer Leitlinien zu geben ... Ärzten bei der Anwendung des Produkts Sicherheit zu geben
	Die Sicherheit meines Arzneimittels im Praxisumfeld nachweisen, um ...	<b>Herkömmlicher RWE-Anwendungsfall</b>	... das Design und die Nutzung neuer wertbasierter Zahlungsmechanismen zu unterstützen	... überzeugende Botschaften zum Patientennutzen zu entwickeln
Produktlinien-erweiterung	PRO verwenden, um zu zeigen, dass die Behandlung die HR-QoL in der praktischen Anwendung verbessert, um ...		... den breiteren Zugang zu ermöglichen	... Ärzte bei der Anwendung des Produkts in einer neuen Patientengruppe zu bestärken
Produktlinien-erweiterung	Wirksamkeit und Akzeptanz meines Medikaments in nicht angeordneten Patientengruppen nachweisen, um ...	... eine Produktlinien-erweiterung zu unterstützen		

Abb. 1: RWE-Anwendungsspektrum für unterschiedliche Akteure; Quelle IQVIA

den und Kostenträger im Rahmen von beschleunigten oder frühen Zulassungen oft schwierig, den klinischen Mehrwert zu erkennen, wenn dieser sich auf begrenzte Evidenz stützt und Ergebnisse extrapoliert werden, z. B. das OS<sup>2</sup> (Gesamtüberleben) vom PFS<sup>3</sup> (progressionsfreien Überleben) bei onkologischen Produkten oder wenn Vergleichspräparate fehlen, etwa in einarmigen Studien. Gleichzeitig wird es für Ärzte aufgrund der steigenden Zahl an Behandlungsoptionen und der Aufteilung von Patientengruppen in immer kleinere Subsegmente zunehmend

komplizierter, Patienten genau zu identifizieren und zu charakterisieren, um die optimale Behandlungsoption für sie zu finden. Vor diesem Hintergrund kommt RWE eine immer wichtigere Rolle dabei zu, Unsicherheiten zu beseitigen und die Entscheidungen von Akteuren im Gesundheitswesen weltweit zu unterstützen.

Um das breite Spektrum heutiger RWE-Anwendungen zu illustrieren, seien drei Anwendungsfälle unterschiedlicher Akteure im Gesundheitswesen in unterschiedlichen Phasen des Produktlebenszyklus betrachtet:

### 1. Vereinfachte Regulierungswege

Ein nie erreichtes Maß an Inno-

vation führt zu vielversprechenden neuen Behandlungsoptionen in Bereichen, die bisher einen hohen ungedeckten Bedarf aufwiesen. Verständlicherweise wünschen sich Patienten und Ärzte gleichermaßen einen frühen Zugang zu diesen neuen Behandlungen. Daher müssen Aufsichtsbehörden die Zulassung bei einem hohen ungedeckten Bedarf beschleunigen und gleichzeitig die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Arzneimittel gewährleisten. Zu diesem Zweck wurden vereinfachte Regulierungswege geschaffen, unter anderem die Anerkennung als „Breakthrough“-Therapie, beschleunigte Zulassungen und das „adaptive licensing“<sup>4</sup>, die eine größere Unsicherheit zulas-

<sup>1</sup> <https://www.iqvia.com/en/library/white-papers/rwe-from-nice-to-have-to-must-have>

<sup>2</sup> OS: overall survival

<sup>3</sup> PFS: progression-free survival

<sup>4</sup> Schrittweise Arzneimittelzulassung

sen, jedoch nach der Zulassung umfangreiche Praxisdaten erfordern, um die Erstbeurteilung zu überprüfen.

RWE aus retrospektiven wie auch aus prospektiven Datenquellen unterstützt diese alternativen Regulierungswege. Durch die Erhebung von Beobachtungsdaten über Behandlungsverläufe von Patienten in der Alltagspraxis, gilt RWE als bevorzugte Evidenz für Aufsichtsbehörden, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines Medikaments zu bestätigen. Der EMA-Abschlussbericht zum Pilotprogramm über adaptive Regulierungswege betont beispielsweise, dass „alle 18 Vorschläge, die in der Phase II des Pilotprogramms akzeptiert wurden, Pläne für die Anwendung von Praxisdaten enthielten, um randomisierte klinische Studien zu ergänzen, die über die herkömmliche Anwendung eines Registers zur Untersuchung der Sicherheitsaspekte hinausgingen“. Die innovative Anwendung von EMR (elektronischen Patientenakten) ist in diesem Rahmen besonders vielversprechend, vor allem wenn sie mit verschiedenen Datenquellen und Versorgungssystemen verknüpft werden.

## 2. Früher Kontakt zu „Market Access“-Stakeholdern

Der Nutzen von RWE erstreckt sich auch auf die frühe Kontaktaufnahme mit HTA<sup>5</sup>-Agenturen und Kostenträgern. Wie IQVIA HTA Accelerator<sup>6</sup>-Daten zeigen, spielt RWE mittlerweile eine deutlich wichtigere Rolle bei Ersteinreichungen:

- In Großbritannien ist der Anteil der Ersteinreichungen beim NICE<sup>7</sup>, die RWE enthalten, in den letzten drei Jahren von 9 % im Jahr 2015 auf 22 % im Jahr

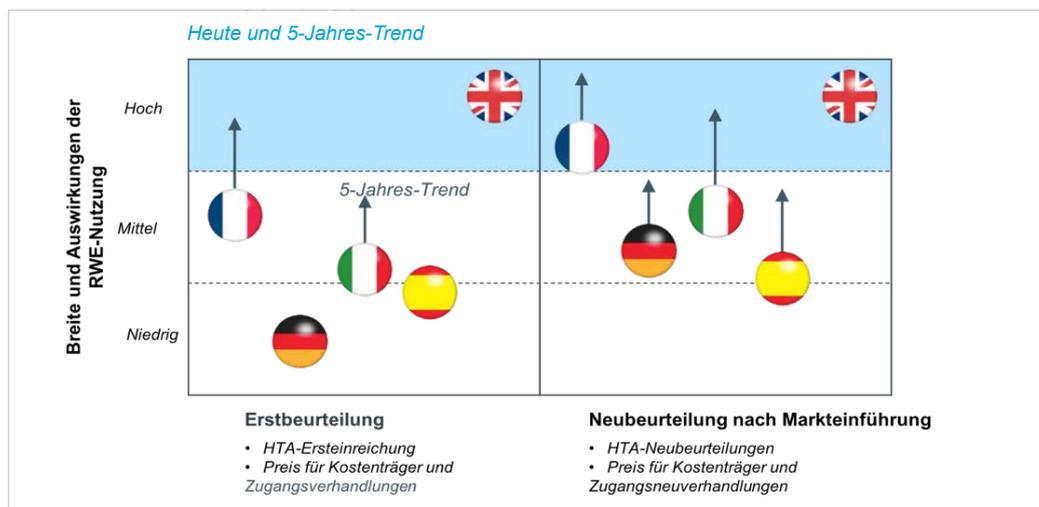


Abb. 2: Unterschiede der RWE-Nutzung bei Marktzugangsentscheidungen in EU5-Ländern; Quelle IQVIA

2016 und auf 37 % im Jahr 2017 konstant gestiegen.

- In Frankreich umfassen rund 25 % der Ersteinreichungen bei der HAS<sup>8</sup> nun RWE.
- 2017 gab es selbst im eher skeptischen Deutschland eine Ersteinreichung mit RWE, die vom G-BA eine positive Bewertung erhalten hat.

Die IQVIA-Analyse lässt zudem einen Zusammenhang zwischen der RWE-Integration und positiveren HTA-Empfehlungen vermuten. 2017 wurden nur 12 % der Ersteinreichungen in Großbritannien, die RWE enthielten, negativ beurteilt. Dem gegenüber stehen 23 % negative Beurteilungen bei Einreichungen ohne RWE. In Frankreich dagegen hat die HAS in den Jahren 2016 und 2017 bei 11 % der Einreichungen Beschränkungen auferlegt – bei Einreichungen mit RWE dagegen überhaupt keine.

In dieser frühen Kontaktphase hat sich RWE als besonders nützlich dabei erwiesen, Unsicherheiten in Bezug auf die Krank-

heitskosten, den ungedeckten Bedarf, die Größe der Patientengruppen und den klinischen Mehrwert aufzulösen. Heute geben viele europäische HTA-Agenturen Empfehlungen für spezielle RWD-Quellen („Real world data“) sowie Richtlinien zu ihrer Eignung, unterschiedliche Fragestellungen zu beantworten. Gleichmaßen erkennen Kostenträger zunehmend an, dass RWE die Unsicherheiten bezüglich des Nutzens und der Gesamtkosten neuer Behandlungen reduzieren kann.

Dies sei am Beispiel einer neuen Brustkrebstherapie verdeutlicht. Der pharmazeutische Hersteller trat frühzeitig mit lokalen HTA-Agenturen in Kontakt, um mögliche Lücken der Evidenz, die er über sein globales klinisches Studienprogramm generierte, anhand der lokalen HTA-Anforderungen zu ermitteln. Insbesondere wenn OS-Daten fehlten, waren die HTA-Agenturen daran interessiert, die Auswirkungen des PFS auf die Lebensqualität (Quality of Life, QoL) zu verstehen, um den Wert der verzögerten Progression zu bestimmen. Außerdem erfuhr der Hersteller so, welche Erwartungen in Bezug auf die Extrapolation des OS aus PFS-Daten bei bestimmten Patientengruppen bestehen. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde eine umfangreiche Strategie ent-

wickelt, um Evidenzlücken zu schließen. Unter anderem wurden RWD prospektiv erfasst und mit PRO<sup>9</sup> (von Patienten berichteten Ergebnissen) verknüpft. Darüber hinaus erfolgte in Zusammenarbeit mit relevanten Datenquellenverantwortlichen, wie zum Beispiel Brustkrebsregistern und Krebsbehandlungszentren, die EMR-Daten erheben, der Aufbau eines europäischen RWE-Netzwerkes.

## 3. Entwicklung von Leitlinien mit Akteuren des Gesundheitswesens

Laut einer aktuellen europäischen Befragung von Akteuren des Gesundheitswesens<sup>10</sup> vertraten 48 % die Meinung, dass RWE „höchstwahrscheinlich“ oder „sehr wahrscheinlich“ die Entwicklung klinischer Leitlinien verbessern wird, während weitere 33 % der Befragten dies für „wahrscheinlich“ hielten.

Der Wert von RWE liegt darin, Erkenntnisse aus der Praxis zu gewinnen. Auf diese Weise können Beschränkungen von streng kontrollierten RCT (randomized clinical trials) hinsichtlich der Repräsentativität realer Patientenpopulationen und klinisch relevanten Situationen aus dem Praxisalltag überwunden werden. Dies bietet für Hersteller eine Gelegenheit, gemeinsam mit entsprechenden

<sup>5</sup> HTA: Health Technology Assessment

<sup>6</sup> IQVIA HTA Accelerator: Online-Plattform mit Tracking-Informationen der Entscheidungen von HTA-Agenturen in verschiedenen Ländern

<sup>7</sup> NICE: National Institute for Health and Care Excellence

<sup>8</sup> HAS: Haute Autorité de santé

<sup>9</sup> PRO: Patient related outcomes

<sup>10</sup> JL Gill et al, Real World Evidence in Europe: The Results of an Expert Survey, 2017

Akteuren des Gesundheitswesens und mithilfe von RWE klinische Leitlinien zu erarbeiten.

Beispiele, die sich auf RWE stützen, sind die Leitlinien der European Respiratory Society für die Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose oder die Behandlungsrichtlinien der European Crohn's and Colitis Organization.

Neben medizinischen Fachgesellschaften nutzen auch HTA-Agenturen RWE-Erkenntnisse, wenn sie Empfehlungen zur klinischen Praxis herausgeben. In Großbritannien werden beispielsweise Real World Daten vom NHS Clinical Practice Research Datalink (CPRD) verwendet, um die sichere Anwendung des MMR-Impfstoffs zu bestätigen, die NICE-Krebsleitlinie zu formulieren und Einfluss auf die Behandlung von Bluthochdruck bei Diabetikern zu nehmen. Insoweit Akteure des Gesundheitswesens immer mehr auf RWE vertrauen, verstehen sie besser, wo und wie RWE die bisherigen RCT-Daten, Beobachtungsstudien und primäre Marktforschung ergänzt. So akzeptieren sie RWE als festen Bestandteil ihres Evidenzpakets, auf das sich ihre Entscheidungen stützen.

Obwohl RWE zunehmend Akzeptanz bei Akteuren des Gesundheitswesens findet, ist sie keineswegs einheitlich und unterscheidet sich von Land zu Land. Diese geografischen Unterschiede zeigen sich vor allem in Anwendungsfällen, die sich auf den Marktzugang beziehen (siehe Abb. 2, Seite 27).

### Geografische Unterschiede – heute und morgen

Am einen Ende des Spektrums befinden sich die Länder, die gegenüber RWE aufgeschlossener sind, z.B. Großbritannien. Sie ziehen auf RWE gestützte Behandlungseffekte in Erwägung, zum Beispiel wenn die aus RCT generierte Evidenz begrenzt ist, wie bei seltenen Erkrankungen. Am anderen Ende dagegen über-

wiegt bei einigen Marktzugangsentscheidern die Skepsis, ob RWE zuverlässig und robust genug ist, um den Behandlungsnutzen nachzuweisen, zum Beispiel in Deutschland oder Spanien. Hier setzt man bei den Wirksamkeitsdaten weiter auf RCT, während RWE eher für epidemiologische Fragen, die Abschätzung der Größe der Patientenpopulation, Bestimmung von Krankheitskosten oder das Verständnis aktueller Behandlungsstandards herangezogen wird.

Bemerkenswert ist, dass die Akzeptanz für RWE bei Neubeurteilungen nach der Marktzulassung in den EU5-Ländern im Vergleich zu den Erstbeurteilungen durchgängig höher ist.

IQVIA geht für die nächsten fünf Jahre davon aus, dass Marktzugangsakteure RWE in beiden Bereichen besser verstehen und annehmen werden, sodass sie letztendlich zu einer wesentlichen Voraussetzung, auch bei der Bestätigung des Behandlungsnutzens, wird. Bereits jetzt zeichnen sich diese Tendenzen ab. Gemäß einem von IQVIA befragten italienischen Kostenträger „werden mehrere laufende Initiativen die Qualität von RWE verbessern und vorhandene Bedenken bezüglich ihrer Zuverlässigkeit beseitigen. Demzufolge wird RWE in einem breiteren Anwendungsfeld als zuverlässige Ergänzung von klinischer wie auch ökonomischer Evidenz werden, zum Beispiel in Verhandlungen zwischen Herstellern und der AIFA“<sup>11</sup>.

Mehrere Kostenträger in Spanien, mit denen IQVIA gesprochen hat, glauben, dass „RWE eine höhere Bedeutung erlangen wird, wenn Neubeurteilungen nach der Marktzulassung verpflichtend und auch pharmakologisch-ökonomische Beurteilungen enthalten werden. Dies setzt jedoch Verbesserungen bei der Erhebung von Patientendaten voraus, z. B. über Krankheitsregister und optimierte elektronische Patientenakten, um hochwertige Evidenz zu generieren.“

In einem aktuellen Beispiel aus Deutschland spielte der aus RWE abgeleitete Behandlungsnutzen eine wichtige Rolle, um positive Empfehlungen zu bekräftigen. Ein hochpreisiges Spezialpharmazeutikum wurde im Rahmen des AMNOG-Verfahrens nach der Marktzulassung neu beurteilt. Die RWD-Analyse konzentrierte sich auf die praktische Anwendung und auf vergleichende Ergebnisse. Sie belegte den positiven Nutzen gegenüber dem Vergleichspräparat in jeder der drei Subpopulationen, die in der Produktkennzeichnung aufgeführt waren. Die Wirksamkeit des Produkts wurde positiv bewertet, sodass die weitere Anwendung des Arzneimittels in allen angezeigten Populationen gewährleistet war. Bemerkenswerterweise begannen alle Konkurrenzanbieter in diesem Therapiefeld anschließend, RWE zur Unterstützung ihrer Produkte in Deutschland zu generieren.

Währenddessen hat sich die RWE-Anwendung durch Market Access-Stakeholder in Frankreich stärker formalisiert, wie das Beispiel einer gut abgedeckten, wettbewerbsintensiven neurologischen Indikation zeigt. Hier stützten sich alle aktuellen Neubeurteilungen auf RWE, um die Wirksamkeits- und Sicherheitsansprüche zu bestätigen.

Interessanterweise sind einige kleinere europäische Staaten wie die nordischen Länder, die Niederlande und Portugal im Allgemeinen aufgeschlossener gegenüber RWE als ihre größeren Nachbarn. Für die nächsten fünf Jahre ist davon auszugehen, dass RWE zum „absoluten Muss“ als Bestandteil des Evidenzpakets wird, auf das sich

Preisfindungs- und Marktzugangsentscheidungen stützen werden.

Über den heimischen Marktzugang hinaus steht mittelfristig zu erwarten, dass RWE bei der Zulassung auf subnationaler Ebene in ganz Europa eine größere Rolle einnehmen wird. Sie wird beispielsweise zu einer wichtigen Voraussetzung für indikationsspezifische Vertragsverhandlungen mit regionalen oder lokalen Budgetverantwortlichen werden und so zum Aufbau einer relevanten RWD-Infrastruktur beitragen.

### Schlussfolgerungen

Da RWE zunehmend fester Bestandteil des Evidenzpakets und der Entscheidungsfindung von Akteuren im Gesundheitswesen ist, müssen Pharmaunternehmen eine RWE-Strategie entwickeln. Diese erfordert eine systematische, gemeinsame Planung, die Antizipation zukünftiger Bedarfe und die unternehmensseitige Bereitschaft, in langfristige RWE-Pläne zu investieren. Eine integrierte Evidenzstrategie, Flexibilität und Entschlusskraft können dann auch zu einer Steigerung des ROI aus RWE-Investitionen beitragen.

RWE ist gereift und nimmt schon vielfach einen festen Platz ein. Im Rahmen ihrer Entscheidungsfindung akzeptieren Akteure im Gesundheitswesen RWE zunehmend oder erwarten sie gar. Deshalb müssen Pharmaunternehmen RWE strategisch planen, generieren und kommunizieren. Tun sie dies adäquat, lassen sich Mehrausgaben begrenzen, Effizienzsteigerungen und Synergien schaffen und Renditen aus den RWE-Investitionen ziehen. <<

#### Autorin

**Dr. Gisela Maag** arbeitet seit 2000 bei IQVIA (vormals IMS Health, in der Folge QuintilesIMS), zunächst als Online-Redakteurin, seit 2002 als Pressesprecherin. Zuvor war sie bei AstraZeneca und SINUS in verschiedenen Positionen tätig. Die diplomierte Sozialwissenschaftlerin mit Zusatzausbildung in systemischer Beratung promovierte an der Universität Mannheim.  
Kontakt: Gisela.Maag@iqvia.com



<sup>11</sup> AIFA: Agenzia italiana del farmaco