

# Nicht Gegen-, sondern Miteinander

Klinische Studien und Real World Evidence zum Nutzen aller Akteure im Gesundheitswesen kombinieren

Stella Blackburn, Dirk Eheberg, Stefan Plantör, Matthäus Rimpler, Timo Rockel, Emile Schokker, Tim Wintermantel

IQVIA, Frankfurt/Main

Zumindest in Deutschland gelten randomisierte klinische Studien (RCT) als die bevorzugte Methode, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln zu beurteilen. Dabei kann die neuartige Anwendung von Daten aus dem Versorgungsalltag (Real World Evidence) eine sinnvolle Alternative oder Ergänzung zu klassischen Ansätzen in der Entwicklung von pharmazeutischen Produkten darstellen.

Health-Technology-Assessment (HTA)-Agenturen wie das Deutsche Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) lassen bislang wenig Zweifel daran, dass sie nahezu ausschließlich auf die Ergebnisse klassischer randomisierter klinischer Studien (RCT) mit ihrem hohen Maß an interner Validität vertrauen. Allerdings weisen diese im Bereich der externen Validität, also der Verallgemeinerungsfähigkeit ihrer Ergebnisse, schon aufgrund der ausgesprochen streng selektierten Probanden im Vergleich mit Versorgungsstudien (Real-World-Evidence-Studien) Nachteile auf. Die gerne mit „Efficacy“ beschriebene Wirksamkeit einer Behandlung in der „artificialen“ Welt kontrollierter Studien unter Idealbedingungen bildet nämlich bei Weitem nicht immer die „Effectiveness“, also die Wirksamkeit in der routinemäßigen Anwendung unter Alltagsbedingungen, angemessen ab. Hier kann die Versorgungsforschung mithilfe von Real-World-Evidence-Studien und einem breiteren methodischen Ansatz eine sinnvolle Alternative bieten. Und das bei weitaus geringeren Kosten.

## RCT bilden späteren Verordnungsalltag nicht ab

Denn obwohl RCTs eine etablierte Methode darstellen, um 2 definierte Be-

handlungsmethoden miteinander zu vergleichen, haben sie auch eindeutige Grenzen. Bisweilen werden randomisierte klinische Studien als „künstliche Experimente“ kritisiert, die keine Erkenntnisse über die Wirksamkeit (und Sicherheit) im täglichen klinischen Alltag zulassen. Zudem sind in klassischen RCTs die Probandenkohorten häufig relativ klein, sodass seltene oder unerwartete Nebenwirkungen im Rahmen der Studie überhaupt nicht auftreten, sich aber sehr wohl später in der Alltagsanwendung zeigen können.

Forschungsprojekte wie das Register der „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie“ (RABBIT) haben gezeigt, dass die Patienten, die für eine klassische RTC ausgewählt werden, oft nicht mit der breiten Patienten-Population vergleichbar sind, die nach dem Markteintritt mit dem getesteten Arzneimittel behandelt wird [1].

Die Nachteile der Versorgungsforschung, die u. a. durch die heterogenen Patientenpopulationen bedingt sind, können dagegen durch ein rasch wachsendes Portfolio analytischer Methoden ausgeglichen werden (inklusive prädiktiven Modellen auf Basis künstlicher Intelligenz). Versorgungsforschung kann dann sogar verglichen mit klassischen klinischen Studien breitere und tiefere Erkenntnisse generieren.

Abbildung 1 fasst die Vor- und Nachteile von klassischen klinischen Studien und Real-World-Evidence-Studien zusammen.

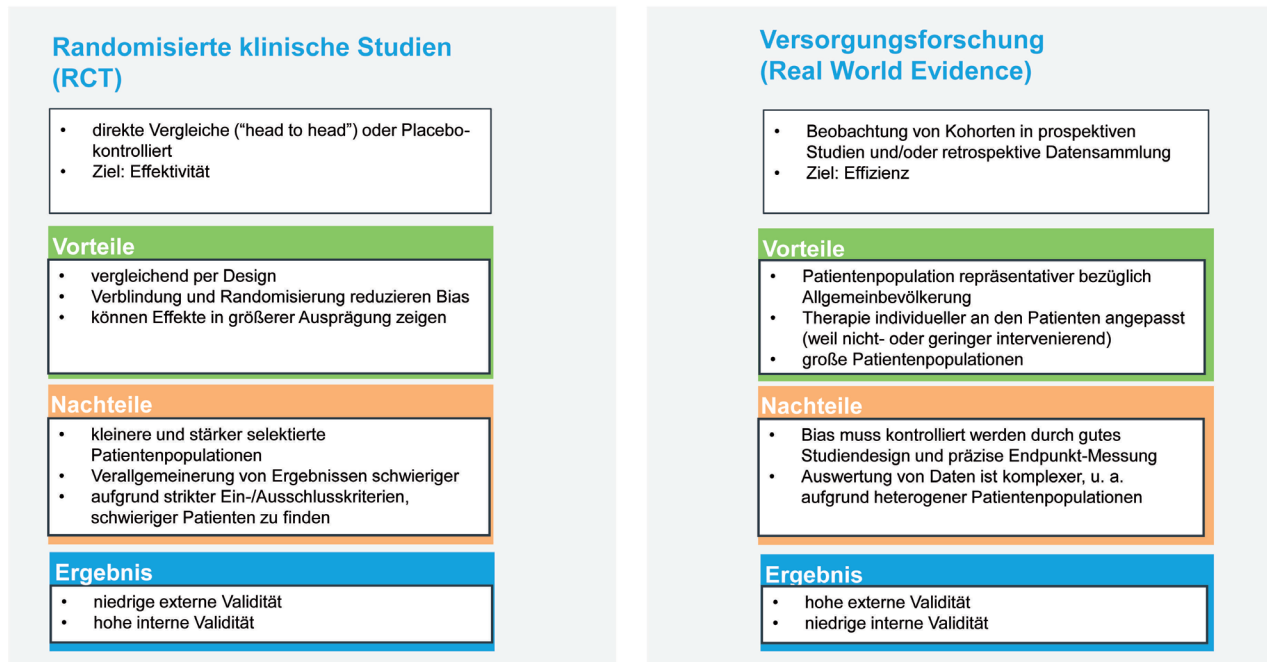
## Andere Länder sind Deutschland beim Thema RWE weit voraus

Die genannten Vorteile einer datenbasierten Versorgungsforschung werden in Deutschland sowohl vom IQWiG als auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss in ihrer Entscheidungs- und Beschlussfindung zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bisher nicht ausreichend genutzt. Dabei wird auch von den genannten Institutionen die Übertragbarkeit der RCT-Ergebnisse auf die Routinepraxis (z. T.) angezweifelt. Nur in Ausnahmefällen wird ein Zusatznutzen anerkannt, wenn dieser nicht durch Evidenz aus einem RCT belegt ist (z. B. wird bei einem Wirkstoff mit Orphan-Indikation der gesetzlich garantierte „nicht quantifizierbare Zusatznutzen“ vergeben).

Während Real-World-Daten im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden bereits breiter akzeptiert werden, sieht dies in Deutschland noch anders aus. Hier herrscht noch weitestgehend Ablehnung vor. Auf dem Herbst-Symposium 2015 des IQWiG erklärte dessen Leiter Jürgen Windeler: „dass man den Nutzen im ‚Alltag‘ mit den dafür eingesetzten Methoden nicht nur nicht ermitteln kann, sondern gar nicht ermitteln sollte“ [2]. Die Autoren halten eine kontroverse Debatte zu diesem Thema für sinnvoll und wichtig.

Gleichzeitig zeigt dieser Artikel auf, wie „Human Data Science“, also die

■ **Abbildung 1**



Vergleich von klassischen, randomisierten klinischen Studien und Versorgungsforschung (Real-World-Evidence-Studien; Quelle aller Abbildungen: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG).

Anwendung von Real-World-Daten und neuen analytischen Methoden, die pharmazeutische Forschung & Entwicklung revolutionieren kann.

Ein Wort zum Thema Datenqualität: Ein weiterer Hemmfaktor für die breitere Anwendung von Real-World-Ansätzen in Deutschland ist auch ein Mangel qualitativ hochwertiger, integrierter Daten. Sowohl auf der Anbieter- wie auch der Kostenträgerseite ist das deutsche Gesundheitssystem fragmentiert – zumindest im Vergleich zu anderen Staaten, wie dem Vereinigten Königreich oder den skandinavischen Ländern. Dort gibt es qualitativ hochwertige und standardisierte Daten aus dem stationären und ambulanten Bereich, die zudem noch anonymisiert miteinander verknüpft werden können. Eine Folge ist, dass skandinavische Länder mehr Erfahrung in der Forschung, basierend auf anonymisierten Real-World-Daten, sammeln konnten. Derartige Rahmenbedingungen finden sich hierzulande nicht. Dennoch besteht auch in der Bundesrepublik Deutschland ein großes Potenzial zur Nutzung von RWE-Daten. Dabei sollen sie randomisierte Studien

nicht ersetzen, sondern die in Letzteren gewonnen Erkenntnisse sinnvoll ergänzen – zum Nutzen von Patienten, Versorgern, Kostenträgern und den Forschungsabteilungen der pharmazeutischen Industrie.

Doch in diesem Artikel soll auch gezeigt werden, dass die Anwendung von Real-World-Daten keineswegs nur auf die Zeit vor der Zulassung beschränkt ist – im Gegenteil: Der Einsatz von Real-World-Daten ist über den gesamten Produktentwicklungszyklus sinnvoll (Abb. 2).

### Studien durch „Real World Data“ optimieren und beschleunigen

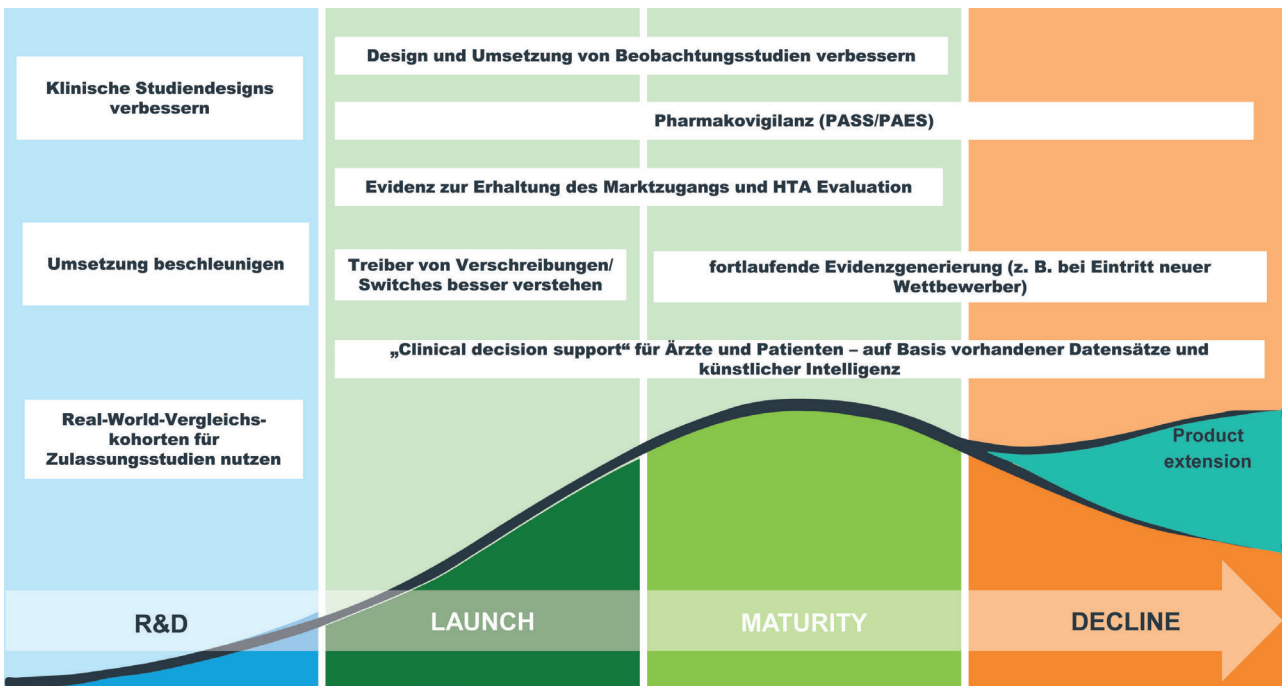
Mit der neuartigen Anwendung von Daten aus dem Praxisalltag, statistischer Analyse, selbstlernenden Verfahren und prädiktiven Modellen können Prüfzentren für klinische Studien effizienter identifiziert werden. Ferner können durch die Analyse von Qualitätsreporten von Krankenhäusern relevante anonymisierte Patientenpopulationen quantifiziert werden. Diese Erkenntnisse können dazu genutzt

werden, die Ein- und Ausschlusskriterien in Studien zu verfeinern. Andere Real-World-Daten können dazu dienen, die Größe relevanter Patientenpopulationen auch im niedergelassenen Bereich abzuschätzen.

Die Anwendung neuartiger, datenbasierter Methoden kann die Rekrutierung von Probanden für klinische Studien wesentlich beschleunigen – und (kosten)effizienter gestalten. Dies ist für Deutschland besonders interessant, zumal die Bundesrepublik der zweitgrößte Markt für klinische Studien ist (nach den USA). Zudem ist in der pharmazeutischen R&D-Pipeline eine deutliche Entwicklung hin zu mehr Krankenhaus-Produkten, Spezialpräparaten (von Facharztgruppen angewendet) und Wirkstoffen für seltene Krankheiten erkennbar. Diese Entwicklung macht es zunehmend schwieriger, die richtigen Probanden für die jeweiligen Studien zu rekrutieren. Dies wiederum verzögert nicht nur den Zugang von Patienten zu neuen und innovativen Wirkstoffen, sondern verursacht bei den Herstellern auch erhebliche Kosten. Jeder Monat Verspätung bei der Zulassung

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

■ **Abbildung 2**



Einsatz von Real World Evidence entlang des Entwicklungszyklus.

eines „Blockbuster“-Medikaments kann für ein pharmazeutisches Unternehmen Umsatzverluste von mehr als 100 Mio. US-Dollar zur Folge haben.

Erste Erfahrungen zeigen, dass die Integration von Daten aus dem Praxisalltag, moderne Analyseverfahren und Technologien in Kombination mit therapeutischer Expertise und klinischer Studienerfahrung einen messbaren, positiven Einfluss auf die Studienrekrutierung haben.

Hierbei sind u. a. zu beobachten:

- ein deutlich höherer Prozentsatz aktiver Prüfzentren in der jeweiligen Studie
- erheblich beschleunigter Studienbeginn
- schnellere Patientenrekrutierung
- Einsparungen bei den Durchführungskosten in Millionenhöhe

So konnte eine rund 20-prozentige Zunahme des Interesses in den Prüfzentren dokumentiert werden, die über datenbasierte Prozesse ausgewählt wurden. Der Zeitrahmen für Studien wurde erheblich verkürzt und den entsprechenden Prüfzentren gelang eine um 60 % höhere Patientenrekrutierungsrate (Abb. 3).

### Auswirkungen auf Arzneimittelprüfungen

Wie bereits beschrieben, stehen deutsche Regulierungs- und Zulassungsbehörden einem breiteren Einsatz der Versorgungsforschung skeptisch gegenüber. Kostenträger wiederum sind zunehmend daran interessiert, den pharmazeutischen Nutzen neuer Wirkstoffe und deren Effekt auf die Kosten im Gesundheitssystem zu verstehen. Gleichzeitig wird auf europäischer Ebene angestrebt, die Methoden für Health-Technology-Assessments zu harmonisieren – und Real World Evidence dabei einen höheren Stellenwert zuzuschreiben [3].

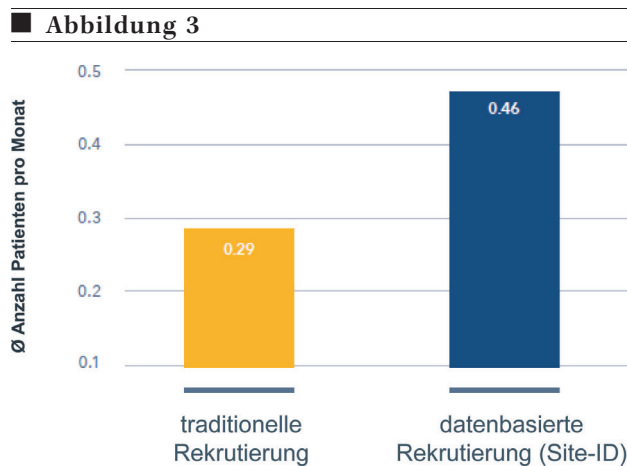
Ein anderer Treiber für den Einsatz von Real World Evidence ist das Bedürfnis, die Markteinführung und Verfügbarkeit neuer, innovativer Wirkstoffe zu beschleunigen – v. a. bei Erkrankungen mit limitierten therapeutischen Alternativen. Die Einführung des „Adaptive-Pathways“-Piloten in Europa ist ein Zeichen dieser Entwicklung. Die Idee dahinter ist, dass neue Wirkstoffe in Therapiefeldern mit wenigen therapeutischen

Alternativen beschleunigt zugelassen werden – unter der Auflage einer intensiven Nachbeobachtung der Wirkungen und Nebenwirkungen mit Ansätzen der Versorgungsforschung (z. B. mit Registerstudien – siehe unten).

Da sich dadurch auch Hinweise ergeben, wie sich neue Wirkstoffe im Markt in Bezug auf ihre Effektivität entwickeln, kommt dies den Bedürfnissen der Kostenträger entgegen, die für die spätere Nutzenbewertung auch wissen möchten, wie hoch die Behandlungskosten mit der innovativen Therapie im direkten Vergleich mit bereits bestehenden Behandlungsoptionen sind. Diese Voraussagen können RCTs i. d. R. nicht leisten.

### Adaptive Pathways für seltene Erkrankungen

Diese Adaptive Pathways basieren auf der Prämisse, dass Patienten, die bislang nicht ausreichend behandelt werden können, einen größeren Grad an Unsicherheit bezüglich Nutzen und Risiken akzeptieren, wenn sie dafür im Gegenzug einen schnelleren Zugang zu



Durchschnittliche Raten für Patientenrekrutierung mit traditionellen Methoden im Vergleich zu datenbasierten Methoden.

neuen Therapiemethoden erhalten. Das Produkt erhält eine bedingte Zulassung für eine Nischen-Indikation – und alle Patienten, denen der Wirkstoff verordnet wird, nehmen automatisch an einer Studie teil. Unternehmen, die Adaptive Pathways nutzen möchten, müssen bei ihrer Bewerbung einen detaillierten Forschungsplan zur Indikationserweiterung/Pharmakovigilanz einreichen. In einem Mix aus RCT und RWE sollen dann zusätzliche Daten gewonnen werden, auf deren Basis (ggf.) eine erweiterte Zulassung erfolgt.

Besonders bei seltenen Erkrankungen werden Adaptive Pathways genutzt, z. B. erhielt Strimvelis eine bedingte Marktzulassung auf Basis der Daten von 12 behandelten Patienten.

2017 hat der gemeinsame Bundesausschuss dem Wirkstoff Cerliponase alfa einen „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen bescheinigt – für dessen HTA-Dossier RWE-Daten herangezogen wurden. Es bleibt abzuwarten, ob dies ein Einzelfall war oder ob ein langsames Umdenken in Richtung RWE beginnt.

Real World Evidence wird zudem regelmäßig in Post Approval Safety Studies (PASS) für das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) angewendet. Sowohl die prospektive Sammlung von RWE-Daten als auch datenbasierte Studien, die elektronische Gesundheitsakten nutzen, sind mittlerweile gängige Praxis in der EU.

Eine kürzlich veröffentlichte Publikation hat gezeigt, dass von 57 PASS-Studien, die in Europa seit 2012 initiiert wurden, etwa jede Dritte vorhandene (sekundäre) Real-World-Daten genutzt hat [4]. Die verwendeten sekundären Daten waren z. B. Abrechnungsdaten von Krankenkassen, elektronische Gesundheitsakten, Chart Reviews oder vorhandene Register. Dies deutet darauf hin, dass Real-World-Daten eine zunehmend wichtige Rolle für die Messung der Arzneimittelsicherheit spielen.

Eine Möglichkeit, Vorteile des klassischen RCT mit neueren „Real-World“-Ansätzen zu vereinen, sind sog. pragmatische, randomisierte klinische Studien (prRCT). Pragmatische Studien vereinen den Vorteil der Randomisierung mit der Generierung von Daten in einer Versorgungssituation, die nahe an die Routineversorgung angelehnt ist.

### Zahlreiche Nutzen auch für die kommerzielle Anwendung

Jenseits von Zulassung und Nutzenbewertung spielen RWE-basierte Analysen auch bei der Kommerzialisierung pharmazeutischer Produkte eine wichtige Rolle. Zum Beispiel erlauben RWE-Studien die zeitnahe Betrachtung der entscheidenden Stellgrößen, die das Potenzial von Medikamenten beeinflussen und aus denen sich mögliche Handlungen zielgerichtet ableiten lassen. Real-

World-Daten sind heute das Mittel erster Wahl, wenn es darum geht, die Performance eines Produkts im Marktumfeld zu messen – mit sog. „Source-of-Business“-Analysen (Abb. 4).

Der entscheidende Vorteil dieser patientenbasierten Studien gegenüber reinen Absatz-/Umsatzbetrachtungen ist, dass Patientenprofile als „therapie-naiv“, „Therapiewechsler“ oder „therapiestabil“ kategorisiert werden können. Somit liegen Indikatoren vor, die in Vorhersagemodelle einfließen können und es frühzeitig erlauben, auf entsprechende Marktentwicklungen reagieren zu können. Abgeleitete Studien zur Therapietreue (Persistenz und Compliance) liefern – insbesondere bei chronischen Erkrankungen – wertvolle Informationen zum Einsatz einer Therapie im Alltag.

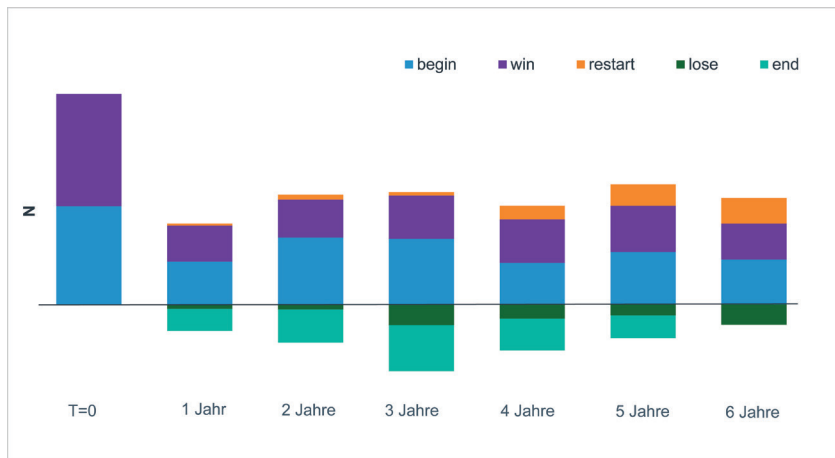
So ist bekannt, dass sich die Compliance, obwohl sie die Grundvoraussetzung für den Erfolg der Behandlung ist, für verschiedene Therapieprinzipien sehr unterschiedlich darstellen kann. Die für die Beeinflussung der Therapietreue verantwortlichen Faktoren sind vielfältig, können aber basierend auf Real-World-Daten tiefergehend untersucht werden (Abb. 5).

### Versorgungsdaten unterstützen den Arzt

Die richtige Therapiewahl ist ein entscheidender Dreh- und Angelpunkt im Gesundheitssystem. Hier können Real-World-Daten dank ihres direkten Bezugs zum Versorgungsalltag entscheidende Beiträge leisten, denn sie können helfen, die Erkenntnisse aus der klinischen Entwicklung und aus Leitlinien (die naturgemäß für den „Durchschnittspatienten“ entwickelt wurden) auf den konkreten Einzelfall zu übertragen und so Arzt und Patient helfen, die richtige Therapieentscheidung zu treffen.

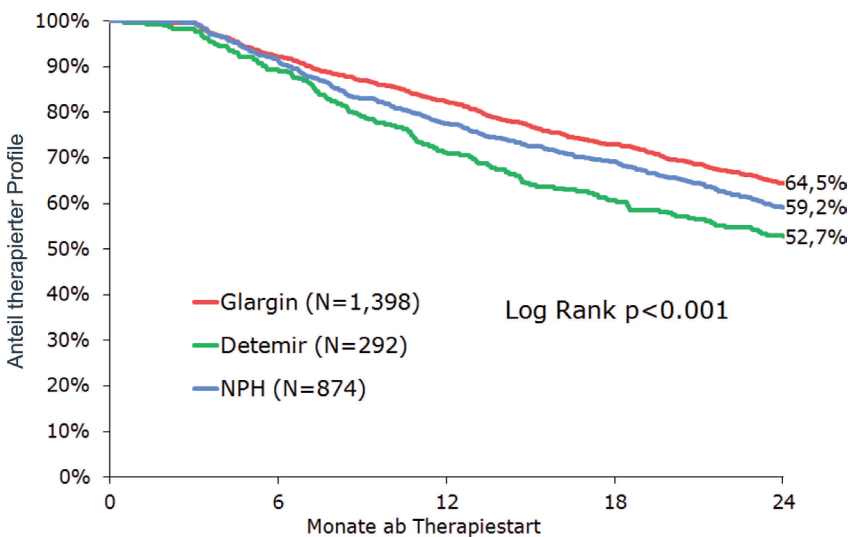
Dies bedarf neben Real-World-Daten auch moderner Technologien: Neue Algorithmen, basierend auf künstlicher Intelligenz, werden eingesetzt, um Muster in Daten zu entdecken und zu interpretieren. Dies wird auch als „Pre-

■ **Abbildung 4**



„Source-of-business“-Analyse.

■ **Abbildung 5**



Analyse zur Therapietreue (basierend auf Daten von Pscherer S. et al. Persistenz unter langwirksamen Insulinen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in primärärztlichen Praxen in Deutschland – eine retrospektive Datenbankanalyse. DDG 2014).

dictive Analytics“ bezeichnet. Diese Technologien gewinnen auch in anderen Lebensbereichen – Stichwort „Big Data“ – zunehmend an Bedeutung. So basieren z. B. Online-Empfehlungen und Datenauswertung im Marketing auf ähnlichen, muster-erkennenden Algorithmen.

Mit einer Kombination aus Real-World-Daten und muster-erkennenden Technologien kann das Wissen sowohl aus klinischen Studien als auch aus Real-World-Studien im Moment der Therapieentscheidung bes-

ser verfügbar gemacht werden. Dies gilt für das Erkennen seltener Erkrankungen ebenso wie für die Voraussage des Therapieerfolgs.

Bis eine *seltene Erkrankung* korrekt diagnostiziert wird, haben Patienten häufig eine Odyssee über durchschnittlich 4,8 Jahre und 7,3 Arztbesuche, oft mit fehlerhaften Diagnosen, hinter sich [5]. Auf Basis von Real-World-Daten, die den Weg der Patienten über mehrere Jahre erfassen, wurden Algorithmen entwickelt, die „Warnsignale“ in elektronischen Ge-

sundheitsakten erkennen und darauf hinweisen, dass ein Patient z. B. an einer seltenen Erkrankung leiden könnte (Abb. 6). In entsprechenden Anwendungen konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz einer seltenen Erkrankung auf Basis der Diagnose deutlich unterschätzt wurde – und so konnte die Bewertung einer Therapie unter genaueren Voraussetzungen erfolgen.

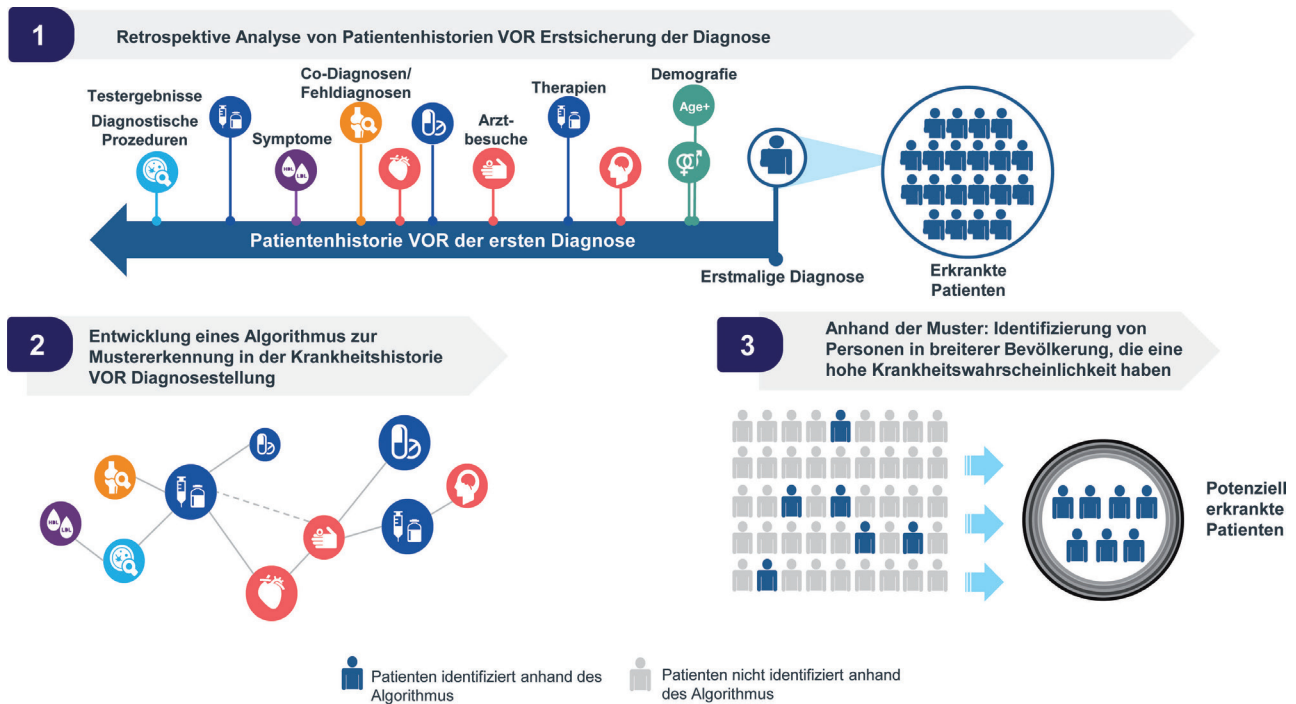
Chronische Erkrankungen gehen oft einher mit einer Vielzahl von Arztbesuchen und aufwendigen und teuren Therapien – auf die Patienten unterschiedlich ansprechen. Auf Basis von Real-World-Daten wurde ein Modell entwickelt, anhand dessen dem Patienten bei Therapiebeginn mit hoher Genauigkeit vorausgesagt werden kann, mit welcher Intensität der Behandlung welches Ergebnis erzielt werden kann – ein solches Modell hilft Ärzten, das beste Therapieschema auszuwählen, und es hilft Patienten, den Zusammenhang zwischen Behandlung und Ergebnis besser zu verstehen.

Die Technologie, diese Algorithmen z. B. in mobile Anwendungen mit Schnittstellen zur elektronischen Gesundheitsakte zu integrieren, besteht bereits. Predictive Analytics und Real-World-Daten haben somit das Potenzial, im Moment der Therapieentscheidung das gesamte Wissen um die Erkrankung verwertbar zu machen, eine personalisierte Medizin zu ermöglichen und so die Gesundheitsversorgung nachhaltig zu verbessern. Hier kommen die Revolution in „Big Data“ und personalisierte Medizin zusammen.

### Erhebliche Potenziale, die es zu nutzen gilt

Zusammenfassend gehen die Autoren davon aus, dass Real-World-Daten, kombiniert mit neuen analytischen Verfahren und unterstützenden Technologien, viel ungenutztes Potenzial innehaben. Zum einen für die Verbesserung der Versorgung von Patienten im Gesundheitssystem, zum anderen auch in der Optimierung der klinischen Entwicklung in der pharmazeutische Industrie. Führende Unternehmen, die

■ Abbildung 6



### Detektion seltener Erkrankungen mit Predictive Analytics.

frühzeitig und strategisch in RWE investieren, haben erkannt, dass kompetitive Differenzierung gerade hier vorschreiten wird. In diesem Zusammenhang fällt die Aussage des neuen Novartis-CEO auf, der das Unternehmen in Richtung einer „*medicines and data science company*“ entwickeln will. Auch die kürzlich angekündigte Akquisition von Flatiron durch Roche zeigt, das „big pharma“ sich strategisch in diesem Feld positioniert (Flatiron ist ein US-basiertes Unternehmen mit reichhaltigen klinischen Datensätzen in der Onkologie).

Auch Regulierungsbehörden erkennen immer häufiger, dass Real-World-Daten und Versorgungsforschung die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien ergänzen und somit die Qualität der medizinischen Forschung und Entwicklung verbessern können. Dieser Prozess könnte noch beschleunigt werden, wenn bei allen Beteiligten

ein Umdenken beginnt. Eine Herangehensweise, die allein die „Unvollkommenheit“ der RWE-Daten in den Vordergrund stellt, ohne dabei die ebenfalls vorhandene „Unvollkommenheit“ klinischer Studien zu berücksichtigen, ist nicht zielführend. Andere Länder haben es vorgemacht: Die Kombination beider Methoden führt auf den Königsweg – auch in Deutschland!

### ■ LITERATUR

- [1] Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona L, Dixon W, et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Aug.;40(1):2–14. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.03.003>
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Herbst-Symposium 2015. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/veranstaltungen/herbst-symposium/symposium-2015.6883.html>

- [3] Q&A: Commission proposal on Health Technology Assessment. Brussels, 31 January 2018.
- [4] Engel P, Almas MF, De Bruin ML, Starzyk K, Blackburn S, Dreyer NA. Lessons learned on the design and conduct of Post-Authorization Safety Studies: review of three years of PRAC oversight. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Apr.;83(4):884–93.
- [5] Engel P, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: the need for stronger educational initiatives for physicians. *Journal of Rare Disorders.* 2013 Dez.;1(2):1–15.

Alle Links wurden zuletzt am 25. April 2018 abgerufen.

### Korrespondenz:

Emile Schokker  
Vice President, Real World Insights,  
Central, East and South Europe  
IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG  
Unterschweinstiege 2–14  
Main Airport Center  
60549 Frankfurt/Main (Germany)  
e-mail: emile.schokker@iqvia.com