

Randomisierte versorgungnahe Studien

Gesetzliche Hürden abbauen

Um neue Arzneimittel in das Therapiespektrum einordnen zu können, sind Vergleiche mit den bestehenden Therapieoptionen notwendig. Anhand der Behandlung der Multiplen Sklerose lässt sich zeigen, wie registerbasierte RCT dabei helfen können.

Beate Wieseler, Arnfin Bergmann, Refik Pul, Stefan Lange

weile eine Vielzahl immunmodulatorischer Therapien zur Verfügung steht (*siehe Grafik*). Seit der Zulassung von Interferon-beta im Jahr 1995 wurden Substanzen mit neun weiteren Wirkprinzipien in die Versorgung eingeführt. Weitere sind in der klinischen Prüfung. Die Zulassungsstudien vieler dieser Präparate waren placebokontrolliert oder verglichen das neue Arzneimittel ausschließlich mit Interferon-beta. Sie können also Fragen zum Vergleich des Nutzens nicht klären (1). Insbesondere bleibt für die verschiedenen Verlaufsformen der MS unklar, wann und in welcher Sequenz innerhalb des Stufentherapieschemas die Präparate eingesetzt werden sollten.

Um einen Teil der Wissenslücken zu schließen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Dr. rer. nat. Wieseler, PD Dr. med. Lange

NeuroTransData (NTD), Neuburg: Dr. med. Bergmann
Neurologische Universitätsklinik Essen: Dr. med. Pul

Um einen Teil der Wissenslücken zu schließen, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer vergleichenden Nutzenbewertung der Wirkstoffe Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid bei hochaktiver schubförmig remittierender Multipler Sklerose beauftragt (2). Dabei wird das IQWiG die Wirkstoffe im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse indirekt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) miteinander vergleichen. Die Qualität eines solchen Vergleichs hängt ganz wesentlich von den verfügbaren Studien ab. Sie ist umso höher, je mehr direkte Vergleiche zwischen den jeweiligen Wirkstoffen vorliegen. Stehen primär placebokontrollierte Studien zur Ver-

fügung, bleibt die Aussagekraft der Analyse eingeschränkt (3).

Neben einem indirekten Vergleich wäre auch der Vergleich mehrerer aktiver Therapieoptionen innerhalb einer RCT eine Möglichkeit, Therapiefade zu optimieren (4, 5). Idealerweise würden dabei die Patientenpopulationen untersucht, die auch im klinischen Alltag mit den Wirkstoffen behandelt werden sollen – und zwar unter den Bedingungen des klinischen Alltags. Solche Studien werden als pragmatische RCT bezeichnet (6). Sie verbinden die Relevanz versorgungsnaher Daten mit der internen Validität der Ergebnisse randomisierter Studien.

Registerbasierte Studien

Pragmatische RCT sind für die Versorgung hochrelevant. Zudem steht ein Instrument zur Verfügung, mit dem sie schnell und in ausreichender Zahl durchgeführt werden können: registerbasierte RCT. Dabei werden in Registern vorliegende Datenstrukturen herangezogen, um die richtigen Patientinnen und Patienten für die Studie zu rekrutieren. Außerdem wird für die Studie auf die Dokumentation im Register zurückgegriffen. Durch minimale Eingriffe in das Register (im Idealfall ist die einzige Abweichung vom Behandlungsalltag die randomisierte Zuweisung der Behandlung) werden hochwertige versorgungsnaher Erkenntnisse generiert (7). Registerbasierte RCT können Patientenpopulationen mit Relevanz für den Versorgungsalltag einschlie-



Foto: picture alliance/SP ASTIER

Der Entwicklung neuer Therapieoptionen wird im Kampf gegen schwere Erkrankungen ein hoher Stellenwert eingeräumt. Die verbreitete Überzeugung ist dabei, dass neue Arzneimittel besser seien als die Medikamente, die sich bereits auf dem Markt befinden. Diese Formel geht jedoch in der Realität nicht immer auf. Insbesondere, wenn in einem Anwendungsgebiet mehrere neue Arzneimittel auf den Markt kommen, fehlen häufig vergleichende Studien, um die neuen Präparate in das verfügbare Therapiespektrum einzuordnen beziehungsweise den Nutzen der neuen Therapieoptionen untereinander zu vergleichen. Oft bleiben Fragen zum optimalen Einsatz offen, zum Beispiel zur Dauer oder zur Sequenz der Therapie oder zu deren Stellenwert bei spezifischen Patientengruppen. Der anhaltende Trend zur beschleunigten Zulassung auf Basis eingeschränkter Evidenz verstärkt dieses Problem.

Ein Beispiel für eine Therapielandschaft mit zahlreichen Therapieoptionen ist die Multiple Sklerose (MS), für deren Behandlung mittler-

Zur Behandlung von Multipler Sklerose stehen eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Dr. rer. nat. Wieseler, PD Dr. med. Lange

NeuroTransData (NTD), Neuburg: Dr. med. Bergmann
Neurologische Universitätsklinik Essen: Dr. med. Pul

Ben, die Studiendurchführung beschleunigen und die Kosten für die Generierung hochwertiger Evidenz verringern (8). In einem weiteren Entwicklungsschritt wäre denkbar, randomisierte Registerstudien als platform trials durchzuführen, die niederschwellig weitere Interventionen aufnehmen können (9). So könnten neue Arzneimittel in wesentlichen Therapiefeldern regelhafte geprüft und in die Therapielandschaft eingeordnet werden. Das Potenzial registerbasierter RCT wird auch im aktuellen Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen beschrieben (10). In der internationalen Diskussion wird randomisierten versorgungsnahen Studien als Instrument zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung ebenfalls ein hoher Stellenwert eingeräumt (11, 12).

Registerbasierte RCT wären auch im deutschen Gesundheitswesen bereits heute grundsätzlich in existierenden MS-Krankheitsregistern möglich. Ein solches Register ist beispielsweise das NeuroTransData-Register, in dem ein Ärztenetzwerk im Bereich der Neurologie und Psychiatrie Daten des Behandlungsalltags sammelt. Schwerpunkt des Registers ist die MS-Datenbank, in der derzeit 22 843 MS-Patienten (darunter 18 618 RRMS-Patienten) mit einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von mehr als acht Jahren dokumentiert sind. Die Eingabe der Daten und deren Analyse folgen einem standardisierten Verfahren, das bereits seit Jahren etabliert ist und das routinemäßig im klinischen Alltag eingesetzt wird (13).

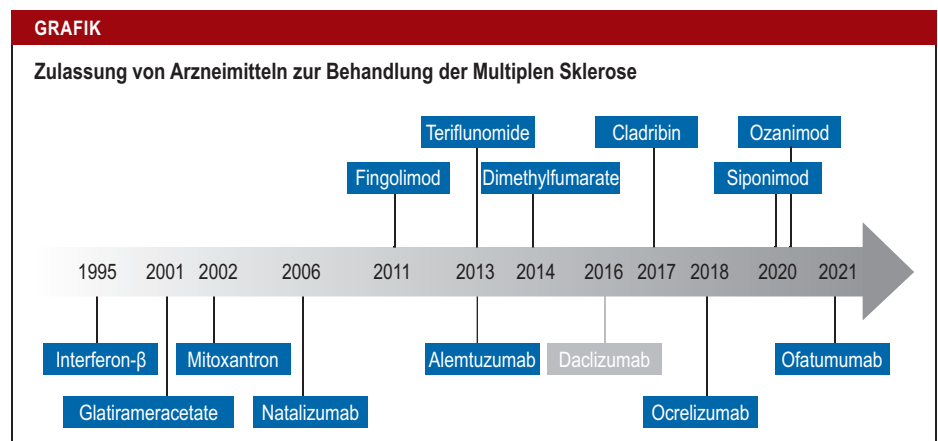
Hohe Hürden

Die Durchführung registerbasierter RCT wird im deutschen Gesundheitssystem aktuell jedoch durch hohe Hürden verhindert. Ein Problem ist die Finanzierung der Studienmedikation: Durch die randomisierte Zuweisung der Behandlung wird die Studie zu einer Interventionsstudie. Deshalb erstattet die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) die in der Studie eingesetzte Medikation nicht – obwohl ihr dadurch keine wesentlichen zusätzli-

chen Kosten entstehen würden, denn die Patienten würden ja auch außerhalb der Studie versorgt. Die Studienmedikation muss also von den Studiendurchführenden finanziert werden. Bei Behandlungskosten von 11 000 Euro für Dimethylfumarat oder 52 000 Euro für Alemtuzumab pro Patient im ersten Jahr bedeutet das in der Regel das Aus für eine solche Studie. Fördermöglichkeiten für klinische Studien sind in der Regel nicht ausreichend für die Finanzierung von Studien mit hochpreisigen Medikamenten. Und Sponsoren aus der pharmazeutischen Industrie werden mangels Interesse an den Fragestellungen,

in klinischen Studien zu Off-Label-Anwendungen bereits zugelassener Medikamente erstatten. Dieses Modell könnte ausgeweitet werden, um klinische Studien zu anwendungsrelevanten Fragen zu ermöglichen. Natürlich sollte die Finanzierung aus Mitteln der GKV nicht unreguliert erfolgen. Hier wäre ein Antragsverfahren zur Identifizierung von registerbasierten RCT, die relevante Fragen für das Gesundheitssystem klären können, denkbar. Mit dem Verfahren zu § 35 c im G-BA besteht auch bereits eine Blaupause, die ausgebaut werden könnte.

Die evidenzbasierte Unterstützung individueller Therapieentschei-



die zwar für das Gesundheitssystem relevant sind, sich gegebenenfalls aber nicht mit den Interessen der Unternehmen decken, die Finanzierung nicht übernehmen. Neben der Medikation müssen auch die Kosten für die praktische Durchführung der registerbasierten RCT abgebildet werden. Dazu gehören zum Beispiel der Aufbau und Betrieb eines Registers sowie Kosten für die wissenschaftliche Begleitung der Studie.

Da die Generierung von Evidenz aus aussagekräftigen RCT im Versorgungsalltag zur Optimierung der individuellen Therapie und zur Steuerung des Gesundheitswesens insgesamt beiträgt, erscheint eine Finanzierung der ohnehin zu leistenden Versorgung durch die GKV gerechtfertigt. Bereits heute gibt es eine Möglichkeit für die GKV, zur Finanzierung relevanter Studien beizutragen. Gemäß § 35 c Abs. 2 SGB V kann die GKV Arzneimittel-

lungen benötigt mehr aussagekräftige versorgungsnahen Studien, die für die hier diskutierten Fragestellungen derzeit fehlen. Durch Register sind Strukturen für diese Studien zum Teil etabliert. Registerbasierte RCT können relevante Informationen für die verschiedenen Entscheidungsebenen zur Verfügung stellen. Die Hürden, die diesem Studientyp aktuell entgegenstehen, sollten im Interesse eines lernenden Gesundheitssystems abgebaut werden.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2021; 118 (38): A 1694–6

Anschrift für die Verfasser:

Dr. rer. nat. Beate Wieseler
Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ressort Arzneimittelbewertung
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit3821
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 38/2021, zu:

Randomisierte versorgungsnahe Studien

Gesetzliche Hürden abbauen

Um neue Arzneimittel in das Therapiespektrum einordnen zu können, sind Vergleiche mit den bestehenden Therapieoptionen notwendig. Anhand der Behandlung der Multiplen Sklerose lässt sich zeigen, wie registerbasierte RCT dabei helfen können.

Beate Wieseler, Arnfin Bergmann, Refik Pul, Stefan Lange

Literatur

- Gehr S, Kaiser T, Kreutz R, Ludwig WD, Paul F: Suggestions for improving the design of clinical trials in multiple sclerosis: results of a systematic analysis of completed phase III trials. *EPMA J* 2019; 10: 425–36.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Cladribin, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Teriflunomid zur Behandlung Erwachsener mit hochaktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose; Berichtsplan. https://www.iqwig.de/download/a20-60_multiple-sklerose_berichtsplan_v1-0.pdf (last accessed on 25 May 2021).
- Janke K, Biester K, Krause D, et al.: Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ* 2020; 370: m2288.
- Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, et al.: Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. *BMJ* 2020; 371: m4328.
- Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al.: A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 695–703.
- Zuidgeest MGP, Goetz I, Groenwold RHH, et al.: Series: Pragmatic trials and real world evidence: Paper 1. Introduction. *J Clin Epidemiol* 2017; 88: 7–13.
- Lauer MS, D'Agostino RB Sr: The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? *N Engl J Med* 2013; 369: 1579–81.
- Windeler J, Lauterberg J, Wieseler B, Sauerland S, Lange S: Patientenregister für die Nutzenbewertung – Kein Ersatz für randomisierte Studien. *Dtsch Arztebl* 2017; 114: A783.
- Berry SM, Connor JT, Lewis RJ: The platform trial: an efficient strategy for evaluating multiple treatments. *JAMA* 2015; 313: 1619–20.
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Digitalisierung für Gesundheit – Ziele und Rahmenbedingungen eines dynamisch lernenden Gesundheitssystems. <https://www.svr-gesundheit.de/gutachten/gutachten-2021/> (last accessed on 25 May 2021).
- Angus DC: Fusing Randomized Trials With Big Data: The Key to Self-learning Health Care Systems? *JAMA* 2015; 314: 767–8.
- Horwitz LI, Kuznetsova M, Jones SA: Creating a Learning Health System through Rapid-Cycle, Randomized Testing. *N Engl J Med* 2019; 381: 1175–9.
- Bergmann A, Stangel M, Weih M, et al.: Development of Registry Data to Create Interactive Doctor-Patient Platforms for Personalized Patient Care, Taking the Example of the DESTINY System. *Front Digit Health* 2021; 3.