Im Interview: Dr. Dorothee Brakmann, Leitung Gesundheitsökonomie, Marktzugang und Erstattung bei Janssen Deutschland

„Es geht einzig und allein um gut gemachte Studien“

Für Dr. Dorothee Brakmann, Leitung Gesundheitsökonomie, Marktzugang und Erstattung bei Janssen Deutschland, geht es nicht um die Frage „RCT oder Nicht-RCT“, sondern nur um die Unterscheidung zwischen „gut gemachten“ und „schlecht gemachten“ Studien. Dazu bräuchte es ihrer Meinung nach einfach nur den Mut, „mehr Pragmatismus zu wagen“.

>> Frau Dr. Brakmann, in Deutschland scheint der wissenschaftliche Appendix unserer HTA-Behörde die Annahme zu vertreten, dass Real Word Data unnötig, quasi des Teufels seien. Das scheint sich mit der aktuellen Gesetzgebung ändern zu müssen, die explizit eine „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ vorsieht. Was hat dazu geführt?

Wir erleben in der medizinischen Forschung derzeit eine schleichende Revolution. Die massiven Erkenntnisgewinne der vergangenen Jahre über die biomolekularen Ursachen von Erkrankungen führen dazu, dass bislang als homogene Entitäten wahrgenommene Krankheiten wie etwa das Lungenkarzinom gleichsam in eine Vielzahl bislang unbekannter Sub-Typen unterschiedlichen genetischen Ursprungs zersplittern. Diese Differenzierung erfordert zielgerichtete, individuelle Therapien, die wir als Präzisionsmedizin bezeichnen. Präzisionsmedizin ist nicht nur in der Onkologie, sondern zum Beispiel auch im Bereich Diabetes von besonderer Bedeutung. Angesichts der angesprochenen Zersplitterung wird es immer schwieriger, klassische konfirmatorische Phase-III Studien mit vielen hundert Patienten durchzuführen. Wir müssen also neue, pragmatische Wege finden, um moderne Arzneimittel zeitnah in die Versorgung zu bringen. Natürlich müssen wir dabei Unsicherheiten der Zulassungsbehörden und Kostenträger im Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit, adressieren. Die EMA hat auf diese Entwicklung reagiert und ermöglicht angepasste Zulassungswege. Das wiederum führt dazu, dass zunehmend Arzneimittel ohne RCT in der AMNOG-Nutzenbewertung sind und aufgrund der IQWiG Bewertungsmethodik i.d.R. mit einem nicht belegten Zusatznutzen bewertet werden. Damit Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin zügig Zugang zu diesen Arzneimitteln erhalten und zugleich eine bessere Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens generiert werden kann, hat der Gesetzgeber mit dem GSAV die sog. „anwendungsbegleitenden Datenerhebung” eingeführt. Wir bei Janssen begrüßen diese Regelung ausdrücklich, denn sie zeigt, dass sich in Deutschland zunehmend die Erkenntnis durchsetzt, dass es nicht um die Frage RCT versus nicht-RCT geht, sondern um gute versus schlechte Studien. Die „anwendungsbegleitenden Datenerhebung” ist ein wichtiger Schritt, um die Akzeptanz von RWE im Rahmen der AMNOG Nutzenbewertung zu erhöhen. Die in der Neuregelung enthaltenen Sanktionsmechanismen dagegen sind aus unserer Sicht nicht im Sinne einer innovationsfreundlichen Patientenversorgung, denn sie ermöglichen einen unkalkulierbaren Interpretationsspielraum.

An dieser „anwendungsbegleitenden Erhebung“ sollen Ärzte und Krankenhäuser verstärkt mitwirken. Falls sie das nicht tun, darf das entsprechende Arzneimittel nicht eingesetzt werden. Was halten Sie davon?

Bei dem entsprechenden Passus im Gesetz handelt es sich um eine „Kann-Regelung”. Für eine abschließende Bewertung wird es entscheidend darauf ankommen, in welcher Form und in welchen Fällen der G-BA künftig von dieser Möglichkeit Gebrauch macht. Grundsätzlich stellt die Regelung natürlich einen Anreiz dar, um Leistungserbringer zur Teilnahme an der Datenerhebung zu bewegen. Das ist erst einmal positiv, schließlich brauchen wir die Bereitschaft der Leistungserbringer, um aussagekräftige Daten erheben zu können. Laut der Gesetzesbegründung zum GSAV soll die Datenerhebung durch Verzicht auf Randomisierung oder Studienvorgaben „anwendungsbegleitend“ gestaltet werden, damit sie eben nicht nur von (Studien-)Experten durchgeführt werden kann. Der Gesetzgeber hat in seiner Begründung deutlich gemacht, dass diese Regelung keine generelle Beschränkung der Verordnungsfähigkeit ist. Wie wir alle wissen, sind Gesetzesbegründung und Gesetzestext allerdings zwei Paar Schuhe. Es wird im Detail darauf ankommen, wie der G-BA die konkreten Anforderungen an die Datenerhebung festlegt.

Aus unserer Sicht sollte der G-BA die Möglichkeit der „anwendungsbegleitenden Datenerhebung“ zudem auf Sonderfälle beschränken, etwa auf onkologische CAR-T-Zelltherapien. Die Anwendung dieser Therapien ist aufgrund der Anforderungen auf bestimmte Krankenhäuser beschränkt. Eine Datenerhebung würde also zu keiner zusätzlichen Beschränkung führen. Denn so sehr wir bei Janssen die Generierung von Evidenz durch eine „anwendungsbegleitende Datenerhebung” auch begrüßen und fördern – sie darf den Zugang der Patientinnen und Patienten zu den entsprechenden Therapien nicht erschweren.

Nun ist es so, dass klinische Studien (meist RCT) zwar eine hohe interne Validität haben, ihre Ergebnisse aufgrund oft sehr hoher Ein- und Ausschlussklauseln nur in bisher unbekanntem Maße auf die Realversorgung übertragbar sind. Gibt es hierzu Ihres Wissens eine Art Gesetzmäßigkeit oder gar Algorithmus?

Wie sich herausgestellt hat, sind die Unterschiede zwischen RCTs und observationellen Studien gerade nicht so groß, was dafür spricht, offener gegenüber RWE zu sein. Dies legen jedenfalls die Ergebnisse einer Cochrane-Studie aus dem Jahr 2014 nahe: Das Cochrane Institut schreibt: „On average, there is little evidence for significant effect estimate differences between observational studies and RCTs, regardless of specific observational study design, heterogeneity, or inclusion of studies of pharmacological interventions.“* Das bedeutet, dass RWE-Studien ihren Platz in der medizinischen Forschung haben sollten, weil sie gegenüber klassischen klinischen Studien viele Vorteile haben: Zu nennen wären hier vor allem die hohe Relevanz für die Versorgung sowie die Zeitersparnis bei Planung und Auswertung. In Zeiten schnellen technischen Fortschritts und neuer Therapiealternativen ist das nicht zu unterschätzen. Was nützt die beste klinische Studie, wenn sich der Komparator aufgrund langer Planungszeiten letztendlich als obsolet herausstellt. Nicht vergessen dürfen wir auch, dass es gerade im Bereich von potenziell heilenden Sprunginnovationen mitunter ethisch nicht möglich ist, Patienten in eine schlecht wirksame Therapie zu randomisieren.

Beispielsweise haben Cheung et al. 2017 mit Hilfe von in Asien verfügbaren Real-World-Datenbanken herausgefunden, dass knapp 30%

*Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 29;(4):MR000034.)

der Schizophreniepatienten in Japan eine Demenz Ko-Diagnose haben und mit Antipsychotika behandelt werden, obwohl dies mit einer Demenzdiagnose kontraindiziert ist, weil es Hinweise auf eine erhöhte Mortalität gibt (Schneider et al. 2005). Werden solche Erkenntnisse durch die Nicht-Nutzung von Real-World-Evidenz deutschen Patienten vorenthalten?

In der Tat wird man so etwas nie in einer RCT sehen, da solche Patienten erst gar nicht eingeschlossen werden. Die Tatsache, dass die Ergebnisse klassischer klinischer Studien nur eingeschränkt auf den Versorgungsalltag übertragbar sind, halte ich für eine entscheidende Schwachstelle. Ideal wäre ein ausgewogener Mix aus guten RCT und RWE-Studien. In dem von Ihnen genannten Beispiel geht es jedoch nicht um die Beurteilung von Interventionen, so dass deskriptive Methoden hier mitunter ausreichen.

Nun ist es nicht so einfach, gute Daten von schlechten zu unterscheiden, worauf auch nicht zu Unrecht ein Großteil der im deutschen HTA-Umfeld vorherrschenden Übervorsicht beruht. Welche Anforderungen müssen denn an Datenqualität und statistische Methoden gestellt werden, um ein möglichst hohes Evidenzlevel zu erreichen?

Neben der Erhebung und Dokumentation von Nebenwirkungen nach internationalem Standard ist wichtig, dass Daten zu möglichen „confoundern" erhoben werden, also potenziell verzerrenden Faktoren, die in klassischen RCTs durch Randomisierung kontrolliert werden. Bei RWE-Daten müssen diese „confounder" mit geeigneten statistischen Methoden kontrolliert werden, um den reinen Behandlungseffekt zu berechnen. „Propensity score matching" ist hier ein Stichwort, aber es gibt auch andere qualitativ hochwertige Verfahren. Hier wünschen wir uns vom IQWiG und letztlich auch vom G-BA eine gründlichere Auseinandersetzung mit Kriterien, die helfen können, gute von schlechten Real-World-Studien zu unterscheiden. Gleichzeitig hoffen wir auf einen Dialog auf Augenhöhe über die abschließende Bewertungsmethodik. Der G-BA hat das IQWiG mit einem Methodenentwurf beauftragt. Wir erarbeiten aktuell mit dem Netzwerk Versorgungsforschung und anderen Akteuren ein Memorandum zu diesem Thema.

Nun wird es wahrscheinlich nicht so schnell dazu kommen, dass RW-Evidenz auf der gleichen Stufe wie RCT-Evidenz ankommen wird. Wann reicht das mit RWD erreichte Evidenzlevel aus?

Welches Evidenzlevel mit RWE erreicht werden kann, hängt schlussendlich von der Qualität der entsprechenden Studien ab. Grundsätzlich hat eine gut gemachte RWE-Studie schon heute das Potenzial, Rückschlüsse auf die komparative Effektivität und Sicherheit von Arzneimitteln zuzulassen, sowohl in Zulassungsverfahren als auch im Kontext von frühen Nutzenbewertungen. Entscheidend ist aus unserer Sicht ein Konsens über einen methodischen Kriterienkatalog, der es erlaubt, die Qualität der Evidenz objektiv und transparent zu bewerten. Wir sind deshalb sehr gespannt auf den entsprechenden Methodenentwurf des IQWiG. Wichtig wäre es, im Anschluss die fachliche Debatte mit anderen Stakeholdern wie bspw. der Industrie zu führen, damit hier ein breiter Konsens hergestellt werden kann.

Wo und wie setzt Ihr Unternehmen RWD und RWE ein?

Wir bei Janssen setzen RWD und RWE bislang vorrangig in zwei Bereichen ein: in der Versorgungsforschung und bei epidemiologischen Fragestellungen. So haben wir etwa mit Kassendaten gezeigt, dass eine Behandlung mit Biologika bei Patienten mit Psoriasis zu einem Rückgang der Arbeitsunfähigkeit führen kann. Neben dem klinischen Effekt gibt es offenbar Produktivitätseffekte, die für ein Gesundheitssystem



relevant sind, in klassischen klinischen Studien jedoch oftmals nicht erhoben werden, auch weil sie sehr stark vom Kontext des Gesundheits- und Wirtschaftssystems abhängig sind. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wird regelhaft eine epidemiologische Herleitung der Größe der Zielpopulation in einem betreffenden Anwendungsgebiet gefordert. Hierfür greifen wir häufig auf Registerdaten zurück. Daten des Robert Koch-Instituts nennen zwar allgemeine Inzidenzen und Prävalenzen zu Erkrankungen. Zu ermitteln, wie viele Patienten in Deutschland bspw. ein metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom haben, ist nicht trivial. Diese Daten sind aber hochrelevant, da sie letztlich im Rahmen des Mischpreissystems direkte Auswirkungen auf den Erstattungsbetrag eines Arzneimittels haben können. Hier spielt RWE bereits heute eine wichtige Rolle.

Welche Erfahrungen haben Sie damit gemacht? Und wie werden diese Erkenntnisse von welchen HTA-Behörden angenommen?

In den gerade genannten Bereichen ist RWE breit etabliert und akzeptiert. Der entscheidende nächste Schritt ist unserer Auffassung nach die Heranziehung von Real-World-Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens, etwa durch die Verwendung historischer Kontrollgruppen bei einarmigen Zulassungsstudien. Hier waren IQWiG und G-BA bislang zögerlich. Wir hoffen, dass sich das bald, auch im Zuge des GSAV, ändert.

Was muss in Deutschland getan werden, um RWD und RWE die Chance geben zu können, die sie im Patientensinne erfüllen könnte?

Meiner Meinung nach brauchen wir dafür in erster Linie zwei Dinge: den Mut, mehr Pragmatismus zu wagen, und die Bereitschaft, die bisherige Abgrenzung zwischen RCT versus Non-RCT zu ersetzen durch „gut gemachte Studie" versus „schlecht gemachte Studie". <<

Zitationshinweis

Brakmann, D., Stegmaier, P.: „Es geht einzig und allein um gut gemachte Studien", in „Monitor Versorgungsforschung" (05/19), S. 16-17; doi: 10.24945/MVF.05.19.1866-0533.2169

Dr. Dorothee Brakmann

hat die Leitung Gesundheitsökonomie, Marktzugang und Erstattung bei Janssen inne. Ihre Karriere begann 2008 bei Janssen als Leiterin Gesundheitspolitik. Ab 2013 arbeitete die Pharmazeutin als Leiterin der Abteilung Preisgestaltung, Erstattung und Verträge. Zuvor war sie unter anderem als Krankenhausapothekerin in Großbritannien sowie für Kostenträger im Gesundheitswesen tätig und entwickelte pharmakoökonomische Softwarelösungen für Apotheken.