RCT versus Versorgungsforschung

Wertvolle Evidenz zum Therapienutzen

Der Ruf nach mehr und besserer Evidenz zur Bewertung des Therapie-Nutzens ist allgegenwärtig. Kein Wunder, denn der Nutzen-Nachweis hat zunehmend Auswirkungen auf die Erstattung von Therapien im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung. Deshalb ist es an der Zeit festzustellen, was die Versorgungsforschung im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Diagnostika und Medizin-Produkten in der Therapie leisten kann. Und vor allem, welche Anforderungen an den Stellenwert der Versorgungsforschung sich daraus aus der Sicht der Hersteller ergeben. Anhand von Beispielen aus dem Bereich Diabetes wird schnell klar, dass Versorgungsforschung eine wesentliche patienten- und versorgungszentrierte Ergänzung liefern kann.

>> Lange Zeit war die Zulassung die letzte große Hürde, die ein Pharma- oder Medizinprodukt als Zutritt zum Gesundheitssystem überwinden musste. Für die Zulassung sind festgelegte Kriterien bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität zu erfüllen. Zu diesem Zweck werden in der Regel randomisierte kontrollierte Therapiestudien (RCT) in hoher wissenschaftlichen Güte (Evidenzklasse 1) erstellt. Primär stehen das Produkt und das Wohl des Patienten im Fokus – die Wirkung im Versorgungskontext („Effectiveness") oder die Wirtschaftlichkeit fehlen indes oder haben bislang nur eine eher untergeordnete Bedeutung.

Doch stetig wachsende Gesundheitsausgaben zwingen zunehmend zur Priorisierung und Rationierung. Maßstab sollen zum einen der jeweils erzielbare (Zusatz-)Nutzen einer Therapie für die Gesundheits-Versorgung sein, andererseits aber auch deren Wirtschaftlichkeit, um eine Verhältnismäßigkeit von zusätzlichem Nutzen und zusätzlichen Kosten sicher zu stellen. Die dadurch anstehende Bewertung ausgewählter Therapien übernehmen nationale Einrichtungen wie das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, seit 1999 in Großbritannien) oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, seit 2004 in Deutschland).

Die Schwierigkeit der Nutzenbewertung zeigt sich jedoch bereits beim Methoden-Vergleich der Institute zur Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung. Auch bezüglich Akzeptanz und Bewertung von Ergebnissen aus der Versorgungsforschung zeigen sich unterschiedliche Sichtweisen: Das NICE sieht hier eine wertvolle Ergänzung klassischer klinischer Forschung, während das IQWiG auf die methodische Strenge der RCTs besteht.

Was wird überhaupt durch eine Studie bewiesen?

Die von NICE geschätzte Ergänzung bringt vor allem die Sichtweise: Nicht umsonst beschreibt die Bundesärztekammer Versorgungsforschung als ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das mit wissenschaftlichen Methoden Zusammenhänge zwischen Einflüssen, Prozessen und Ergebnissen von Kranken- und Gesundheitsversorgung unter Alltagsbedingungen beschreibt und dabei Bedingungszusammenhänge soweit möglich kausal erklärt.

Diese Methodik lässt sich auf Arzneimittel, Diagnostika und Medizinprodukte gleichermaßen anwenden, denn alle leisten ihren Beitrag zur Therapie. Die Bedeutung dieser holistischen Betrachtungsweise (Produkte als Teil eines Versorgungsprozesses) bei der Nutzen-Bewertung kann anhand der Blutzucker-Selbstkontrolle (BZSK) bei Diabetes mellitus beispielhaft verdeutlicht werden. Die Kernfrage lautet: Welchen Beitrag leistet das Produkt selbst? Und welcher Beitrag wird durch den Patienten beziehungsweise durch die Versorgungsstrukturen geleistet?

Klar ist, dass ein System zur BZSK im Rahmen der Zulassung sicherstellen muss, dass die Blutglukosekonzentration aus einem Blutstropfen möglichst exakt und zuverlässig ermittelt wird. Doch dies ist nur ein Schritt eines Prozesses, wie die Abbildung verdeutlicht: Viele Schritte vor und beim Gewinnen des Blutstropfens bzw. nach Vorliegen des Messergebnisses entscheiden mit über den Nutzen der BZSK. Sie sind maßgeblich durch den Patienten und nur zum Teil durch das Messsystem bestimmt. Auch die Versorgungsinfrastruktur muss einen Beitrag leisten: Dem Patienten das erforderliche Wissen vermitteln, ihn durch Einsicht zu Eigenverantwortung motivieren und diese über ein regelmäßiges Feedback weiterentwickeln.

Sicher nicht zu unrecht hat das NICE jüngst die DiGEM-Studie (eine RCT) aus der Bewertung des Nutzens der BZSK ausgeschlossen, weil diese die Blutzuckermessung lediglich isoliert und nicht im Rahmen eines integrierten Therapiekonzeptes bewertete – und auf diesem Wege keinen Nutzen finden konnte. Dem gegenüber steht beispielsweise die Versorgungsforschungsstudie ROSSO, durchgeführt von den Sana-Kliniken in Düsseldorf (Prof. Dr. Stephan Martin), die als retroelektive Studie („Self-monitoring of Blood Glucose (SMBG) and Outcome in Patients with Type 2 Diabetes") vom IQWiG nicht anerkannt wird. ROSSO zeigte immerhin bei 3.268 Diabetes-Patienten aus 192 repräsentativen Hausarztpraxen im gesamten Bundesgebiet, die ohne jeglichen Einfluss von Studienprotokollen über durchschnittlich 6,5 Jahre behandelt wurden, eine deutlich verringerte Morbidität und Mortalität, wenn diese eine BZSK durchführten.

Analog kann auch die Insulin-Therapie, ob unter Verwendung eines Pens oder einer Insulinpumpe, als Prozess bewertet werden. NICE misst hier explizit auch Register-Studien einen Stellenwert bei, da diese Form der Versorgungsforschung den Nutzen einer Therapie im Versorgungsalltag widerspiegelt: Es werden Patienten dokumentiert, die sich – gemeinsam mit dem behandelnden Arzt – aktiv für eine spezifische Therapieform entschieden haben, und dieser nicht (nur) in Folge einer Randomisierung zugeordnet wurden. Patienten mit Insulinpumpentherapie im Register – also unter Regelversorgung – zeigten einen größeren Nutzen, als in der klinischen Prüfung mittels RCTs festgestellt wurde. Der Faktor „Mensch" spielt auch bei vielen Pharmakotherapien jenseits des Diabetes eine tragende Rolle. Dies zeigt sich unter anderem an der wachsenden Zahl an Publikationen zum Thema Compliance und zur Verhaltensmedizin.

Ergänzung zur klassischen RCT

RCTs schaffen durch Kontrollgruppe und Randomisierung eine „künstliche“ experimentelle Behandlungs-Situation. Ergebnis: hohe interne Validität – zu Lasten der externen Validität, sprich der Nähe am Versorgungsprozess unter Alltagsbedingungen. Genau dies hat die Versorgungsforschung im Fokus: die Übertragbarkeit klinischer Forschung in die typischen Versorgungssituationen – unter Berücksichtigung spezifischer Stärken und Schwächen eines Gesundheitssystems. Somit stellt die Versorgungsforschung eine wertvolle Ergänzung der klassischen RCTs dar.

PMS-Studien finden noch kaum Eingang

Ein Nutzen-Nachweis von Arzneimitteln, Diagnostika und Medizinprodukten in der Therapie ist dabei im gemeinsamen Interesse aller Seiten:

- der Patient erwartet in seinem Behandlungsumfeld Heilung, Linderung oder Prävention,
- der Kostenträger erwartet einen Zusatz-Nutzen von zusätzlichen Gesundheitsausgaben und
- die Industrie erwartet einen breiten Zugang zum Versorgungssystem und wertorientierte Preise.

Da die Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertung zunehmend Einfluss auf die Verbreitung einer Therapie hat, ist es im Interesse der Hersteller, dass eine möglichst breite Evidenzbasis in solche Bewertungen einfließt. Dazu tragen mit höchster Evidenzklasse die Zulassungs-RCTs bei – sie bestimmen maßgeblich das vorhandene „Evidenzspektrum“.

Mit dem Markteintritt sind Hersteller dann zur Post Marketing Surveillance (PMS) verpflichtet, um primär Daten zur Produkt-Sicherheit bei der Anwendung unter Routine-Bedingungen zu sammeln. PMS-Studien werden auch der Versorgungsforschung zugerechnet, finden jedoch bis dato kaum Eingang in die Nutzenbewertung. Dabei könnte diese Studienform bei entsprechender Studienplanung einen zusätzlichen Beitrag zur Nutzenbewertung leisten. Dies gilt insbesondere für Medizinprodukte, deren „Wirkung“ häufig weit mehr vom Behandlungsprozess mitbestimmt wird, als dies bei Arzneimitteln der Fall ist.

Doch bei jedem Ruf nach noch mehr Studien, insbesondere nach RCTs, muss auch berücksichtigt werden, dass diese Studien bereits heute maßgebliche Kostentreiber der Produktentwicklung sind und damit Einfluss auf die Preise der Produkte haben. Deshalb wurden seitens der Zulassung bereits europäische Standards und gegenseitige Anerkennung beschlossen. Im nächsten Schritt müsste dies auch für die Nutzen-Bewertung erreicht werden.

Um Planbarkeit zu schaffen, müssen einheitliche Kriterien für RCTs festgelegt werden, die über europäische Ländergrenzen hinweg als Nutzen- bzw. „Effectiveness“-Nachweis anerkannt werden sollen; zudem sind verbindliche Anforderungen bezüglich (nationaler) Produkt-Versorgungsforschungsstudien, z. B. im Rahmen der PMS, nötig. Denn damit könnte auch das bestehende Instrumentarium der PMS gezielt zur besseren Bewertung des Nutzens von Therapien weiter entwickelt werden.

Dies geschieht vor dem Hintergrund einer zunehmenden Anzahl von Gesundheitssystemen, die jenseits der Produkt-Zulassung („3. Hürde“) zusätzliche Nutzen-Nachweise fordern, bevor Therapien empfohlen bzw. erstattet werden („4. Hürde“). Denn letztere entscheiden für die Industrie über den Zugang bzw. den Umfang des Zugangs zu einem Gesundheitssystem.

Wichtig wäre des Weiteren, dass Versorgungsforschung auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und Diagnostika als Chance begriffen wird und unter Einbeziehung der Hersteller weiter entwickelt wird.

Entschieden wird über den Zugang zu Therapien

Letztlich wird damit auch für den Patienten über dessen Zugang entschieden: den Zugang zu Therapien. So könnte die Versorgungsforschung insbesondere für Diagnostika- und Medizinprodukte-Hersteller, aber auch für Patienten eine ganze Reihe von Chancen beinhalten. Denn der Nutzen dieser Produkte in der Therapie hängt nicht nur von einer hohen Produkt-Qualität und Funktionalität ab, sondern auch maßgeblich von den Menschen, die sie nutzen: Wissen, Eigenverantwortung und Disziplin sind dabei die bestimmenden Größen.

Die klassische klinische Forschung versucht, diese Größen in RCTs zu standardisieren, was per se nicht gelingen kann. Die Versorgungsforschung dagegen lässt dem Faktor „Mensch“ breiteren Raum und beschränkt sich auf die wissenschaftliche Beobachtung. Damit hilft sie, Schwachstellen in vielschichtigen Versorgungsprozessen zu erkennen und diese systematisch zu optimieren. <<

Prozess-Kette einer BZSK

Aufmerksamkeit
Wird ans Messen gedacht?

»

Situation
Kann zum Mess-Zeitpunkt ein kritischer Zustand entdeckt werden?

»

Option
Kann man auf Basis der Messung etwas zur Verbesserung der Situation tun?
Sofort durch den Patienten (z. B. bei einer Hypoglykämie) und/oder allgemein durch eine Therapieanpassung seitens des Arztes?

»

Durchführung
Wurde richtig gemessen?

»

Wissen
Sind die erforderlichen Kenntnisse vorhanden?
Wird der Messwert richtig bewertet und wird richtig darauf reagiert?

Prozess-Schritte, die Voraussetzung dafür sind, dass eine BZSK zu einem Nutzen führt, z.B. Verhinderung einer Hypoglykämie oder Verkürzung einer Hyperglykämie.