

Neue Studiendesigns zur Evidenz-Synthese im Versorgungsalltag:

Die Nutzung von *Enriched* Datenmodellen

Bei diversen Fragestellungen im Gesundheitsbereich gewinnen Daten aus dem ärztlichen Versorgungsalltag und aus Studien, in denen primäre und sekundäre Datenquellen kombiniert werden, an Bedeutung. COVID-19 hat diese Entwicklung hin zur Digitalisierung katalytisch beschleunigt, auch in der medizinischen Forschung. Ein Blick auf Theorie und Praxis.

>> Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sind der Goldstandard evidenzbasierter Medizin. Sie erlauben Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von neuen Therapien für Patienten mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien mit einer hohen internen Validität. Die sehr aufwendigen Studien beantworten dennoch nicht alle Fragen der Regelversorgung im medizinischen Alltag. So wird beispielsweise bei der Übertragung von RCT-Ergebnissen in die „Real World“, also der externen Validierung bzw. der Generalisierbarkeit der klinischen Studienergebnisse, der Versorgungsalltag, nicht abgebildet.

In Zulassungsstudien werden z.B. kaum ältere oder Patienten mit multiplem Krankheitsgeschehen eingeschlossen. Und statistisch signifikante Ergebnisse oder Outcome-Unterschiede zwischen den komparativen Studienarmen bedeuten nicht zwangsläufig klinisch relevante Verbesserungen des individuellen Krankheitszustandes mit einem klar messbarem patienten-relevanten Nutzen in der Regelversorgung.

Weiterhin steht die pharmazeutische Forschung unter hohem Wettbewerbsdruck. Derzeit führen ca. 80% der TOP 20 Pharmaunternehmen klinische Studien in den Phase 2 und 3 durch, die sich den 20 umsatzstärksten Indikationen widmen mit teils überschneidenden Patientengruppen. Infolge ist eine Differenzierung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von unterschiedlichen Interventionen in der gleichen Indikation in den Zulassungsstudien teilweise nur schwer abzubilden.

Hinzu kommt, dass die ...

- ... Forschungs- & Entwicklungskosten in den Jahren 2015-2020 mit +44% deutlich schneller gestiegen sind als die realisierten Produktumsätze mit +23% (1). Damit sinkt die Kapitalrendite (Return on Investment, ROI) für die Entwicklung neuer, erfolgreicher Wirkstoffe.
- ... neuen Wirkstoffe immer öfter auf Basis weniger umfangreicher Studienprogramme zur Zulassung kommen. So basierten 70% der FDA Oncology Approvals in 2020

auf einer einarmigen Studie, d.h. ohne einem Vergleichsarm mit Vergleichswirkstoff (1). Die Gründe hierfür sind u.a. die Zunahme von Therapie-Zulassungen im Bereich der seltenen Erkrankungen (Orphan Drugs), die beschleunigten Zulassungen aufgrund eines hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs oder aufgrund ethischer Anforderungen, wenn z.B. eine Randomisierung nicht möglich ist.

Für all diese Herausforderungen in der klinischen und pharmazeutischen Forschung und Entwicklung können Sekundärdatenquellen, wie zum Beispiel die elektronische Krankenakte (Electronical Health Medical Records, EMRs) und weitere, im Alltag erhobene Falldaten zusätzlich wertvolle Hinweise zur Optimierung des Therapiepfades liefern.

Erkenntnisgewinn durch Beobachtungsstudien aus dem Versorgungsalltag

So ist es nachvollziehbar, dass in den letzten Jahren pharmazeutische Industrie, Zulassungsbehörden und Institutionen, die Gesundheitstechnologien bewerten (Health Technology Assessment, HTA) sowie die Krankenkassen, das Potenzial von Daten aus der Routineversorgung (Real World Data, RWD) als komplementäre Quelle der Evidenzgenerierung nutzen.

Mit RWD können Effektivität und Sicherheit von Substanzen in der ärztlichen Routine besser beurteilt werden. RWD gewinnen somit auch zunehmend

bei strategischen Entscheidungen pharmazeutischer Unternehmen entlang des gesamten Produktlebenszyklus an Bedeutung. Hier unterstützen sie insbesondere den hohen Bedarf an Produktdifferenzierung in Patientensubpopulationen und gestatten einen 360-Grad-Blick auf die Effektivität und das Sicherheitsprofil neuer Medikamente auf Basis größerer und heterogenerer Stichproben in der Patientenpopulation unter Routinebedingungen. Idealerweise können auch Evidenzlücken der kostenintensiven RCTs durch diese RWD verkleinert oder sogar geschlossen werden.

Typische Fragestellungen, welche mit RWD aus dem Versorgungsalltag beantwortet werden können, sind:

- Welchen Mehrwert (Benefit)/Nutzen für den Patienten zeigt das Präparat in der Routineversorgung?
- Welchen Mehrwert hat das Produkt in der Therapie von Subpopulationen?
- Welche Langzeitwirkung zeigt das Produkt?
- Welches Sicherheitsprofil charakterisiert das Produkt im Versorgungsalltag?
- Wie wird das Produkt in der ärztlichen Routine im Vergleich zur Zulassungsstudie oder auch im therapeutischen Wettbewerb eingesetzt?

Die hierfür erhobenen RWD sind fallbezogene Daten und können aus den verschiedensten Quellen stammen (Abbildung 1). Sie werden bereits heute in Zulassungsverfahren, in Post Authorization Safety Studien, in klinischen Leitlinien sowie bei Marktzugangsentscheidungen verstärkt genutzt.

Bei der Auswahl der Datenquel-

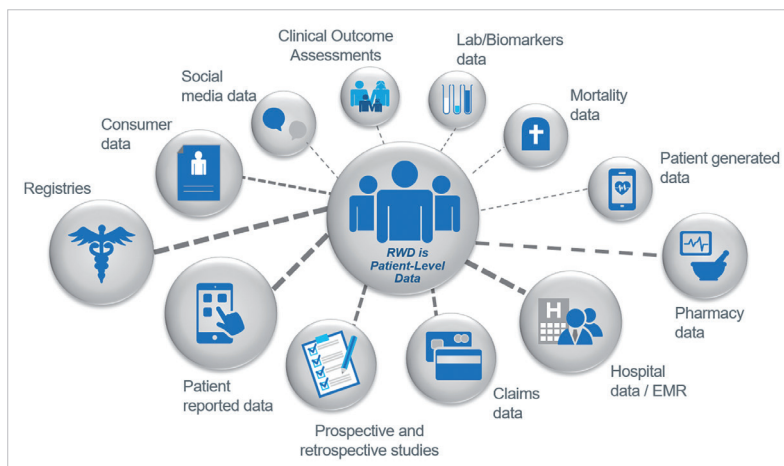


Abbildung 1: Real World Daten (RWD) aus ganz unterschiedlichen Quellen reichern das Wissen über ein Arzneimittel im Versorgungsalltag deutlich an und verbessern dessen Evidenz. Quelle: IQVIA

le und des methodischen Ansatzes sind der jeweilige Verwendungszweck und die unterschiedlichen Interessen, Bedarfe und Evidenzanforderungen der Entscheidungsträger im Gesundheitswesen zu reflektieren (2).

COVID-19 als Motor für innovative Real World Studiendesigns am Beispiel der Nutzung von Enriched Datenmodellen

Die Pandemie hat die Durchführung klinischer Studien erschwert. Typische Probleme ergeben sich u.a. aus der erschwerten Rekrutierung von Patienten, verspäteten Studienstarts, Lockdown-induzierter, reduzierter Kontakte zwischen Studienzentrum und Patient oder den Zugangsbeschränkungen in die Studienzentren für das Monitoring, dem Anstieg der Nachfragen (Queries) aufgrund fehlender Datensätze. Infolge mussten Studiendauer und Patientenanzahl, auch aufgrund der wachsenden Anzahl an vorzeitigen Studienabbruchern, oftmals angepasst werden.

Bis Anfang Juni 2020 hatten Regulierungsbehörden in 51 Ländern sodann pandemiebezogene Leitlinien veröffentlicht, um Sponsoren klinischer Studien zu unterstützen und um eine angemessene Sicherheit und Datenintegrität zu gewährleisten (3). Die Akzeptanz von Real World Daten und daraus ableitbarer Evidenz aus der realen Welt (RWE) wurde erheblich festgelegt.

Die durch COVID-19 verursachten Probleme in der Durchführung von Studien stellen somit einen Wendepunkt in der klinischen Entwicklung dar und sind als Katalysator für innovative Real World Data Studiendesigns anzusehen.

Bisherige Studiendesigns, die durch Pandemie-bedingte Einschränkungen plötzlich nicht mehr umsetzbar waren, werden durch innovative Lösungen ergänzt oder ersetzt (4):

1. Die Studiendurchführbarkeit kann durch Nutzung von Real World Vergleichsarmen erleichtert werden. Der im ursprünglichen Studienprotokoll definierte Vergleichsarm wird durch Daten aus

- dem Versorgungsalltag ersetzt.
2. Moderne Strategien der Datenerhebung, wie z.B. dezentralisierte, Direct-to-Patient und Enriched Methoden reduzieren Ressourcen- und Zeitaufwand für Studienzentren.
3. Nutzung vorhandener, historischer Daten, um den Einfluss von COVID-19 auf die Studie zu bewerten
4. Komprimierung der Studienprogrammmlänge durch Surrogatmarker und Generierung von Evidenz durch Erhebung von Real World Daten in der Post Authorization Phase

Gerade Studiendesigns mit alternativen Methoden der Datenerhebung, wie zum Beispiel das Enriched Datenmodell, profitieren im Vergleich zu traditionellen randomisierten, kontrollierten Studien

von dieser Entwicklung.

Eine zunehmend wachsende Zahl von Forschungsprojekten verwendet diese Datenerhebungsmethodik: vorhandene Sekundärdaten aus elektronischen Krankenakten (EMRs), Krankenkassendaten (Claims Data) oder Registerdaten werden mit speziell für die klinische Fragestellung dokumentierten Primärdaten aus dem Versorgungsalltag auf Patientenebene verknüpft und somit – enriched – angereichert.

Durch die Kombination von speziell für die medizinische Fragestellung erhobenen Primärdaten mit Sekundärdaten können in einer einzigen Studie deutlich mehr wissenschaftliche Fragen adressiert und die Anzahl auswertbarer Datenpunkte erhöht werden. Primärdaten stammen dabei direkt von Patienten als Patient Reported Outcome (PRO) oder werden von ärztlichem oder

anderem medizinischem Personal der Studienzentren in Form eines klinischen Dokumentationsbogens (Case Report Form, CRF) gesammelt, die über eine elektronische Datenplattform (EDC-System) weiterverarbeitet werden. Die Sekundärdaten, wie bereits existierende elektronische Krankenakten (Electronic Medical Records, EMR) oder Krankenkassendaten (Claims Data) stellen ein bislang noch zu wenig genutzte Ressource für klinische Fragestellungen dar (Abbildung 2).

Letztendlich sind bei der Verknüpfung von Primär- und Sekundärdaten auf Patientenebene Überlegungen zur eingesetzten Technologie, zum Datenschutz und zur Datenintegration entsprechend der lokalen Datenschutzgesetze zu berücksichtigen.

Vier primäre Modelle der Datenverknüpfung können derzeit be-

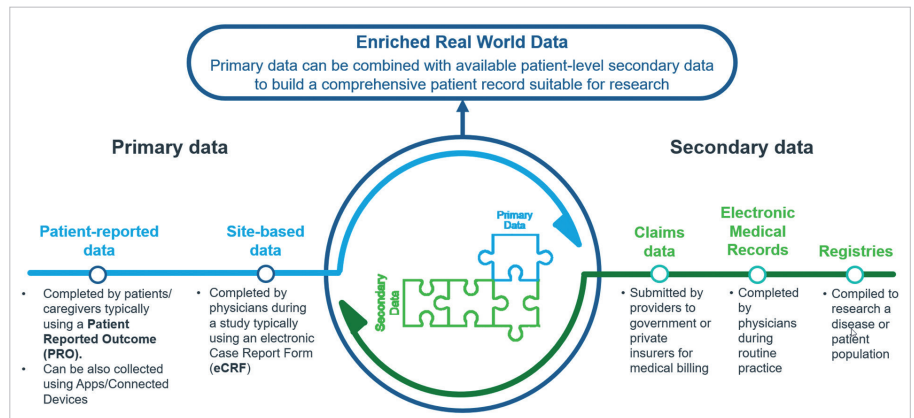


Abbildung 2: Datenquellen im Enriched Modell: Primär- und Sekundärdaten werden kombiniert und ergänzen sich zu einem patientenzentrierten Gesamtbild. Quelle: IQVIA

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Secondary data	EMR panel	EMR 1, EMR 2	CLAIMS Data	Registry
Primary data	PRO, eCRF	PRO, eCRF	PRO, eCRF	PRO, eCRF
Needs				
Primary data	XX		XX	XXX
Disease profiling		X	X	XXX
Drug therapies		XXX	XXX	XX
Medical history		XXX	XX	X
Clinical outcomes		XX	X	XXX
HCRU		X	XXX	X

Abbildung 3: Modellvorhersagen auf Basis von KI/ML helfen Zielgruppensegmente präzise zu bestimmen. Quelle: IQVIA

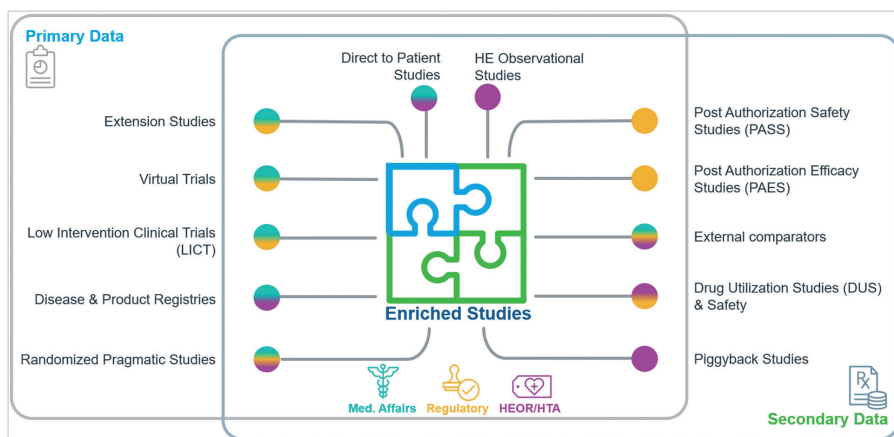


Abbildung 4: Enriched Datenmodelle finden Einsatz in unterschiedlichen Formen nicht-interventioneller Beobachtungs- und minimal-interventioneller Studien sowie Evidenzanforderungen (5). Quelle: IQVIA

geschrieben werden, die die nachgelagerten Datenverwaltungsaufgaben zur Integration der gesammelten Primär- und Sekundärdaten vereinfachen (Abbildung 3). Die jeweils gewählte Sekundärquelle stellt den dabei modell-differenzierenden Faktor dar.

Welches dieser vier Enriched Modelle der Datenverknüpfung zur Anwendung kommen kann, wird maßgeblich durch die zugrundeliegende wissenschaftliche Fragestellung, Zielsetzung und Verwendungszweck bestimmt.

Anwendbar sind die verschiedenen Enriched Datenmodelle für ganz unterschiedliche Studiendesigns und Evidenzanforderungen. Der jeweilige Evidenzbedarf wird durch jeweilige Zielgruppe bestimmt (Abbildung 4):

- **Medical Affairs/Patienten:** Was ist der klinische Nutzen des Produktes und wie kann dieser optimal in der Routineversorgung erreicht werden?/Welche Vorteile besitzt das Produkt im Vergleich zu anderen Therapien?
- **Zulassungsbehörden:** Ist das Produkt effektiv und sicher?
- **HEOR/HTA/Payer:** Was ist der Produktwert mit Blick auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis?

So können klassische Studienendpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität über ein Studiendesign mit Enriched Datenmodell durch zusätzliche Endpunkte, wie z.B.

Adhärenz der Therapiemedikation oder die Allokation von Ressourcen und Kosten, angereichert werden. Beispielsweise ist die Anreicherung von retrospektiven Sekundärdaten (z.B. Krankenkassendaten) mit einem prospektiven Follow-up von Patient Related Outcome-Daten und Krankenkassendaten vorstellbar, um longitudinal den Gesundheitsstatus von COVID-19-Patienten zu beobachten.

Neben größerer Variabilität in Design und Evidenzlevel sind Studien mit Enriched Datenmodell durch eine effizientere Erhebung von Studiendaten mit Blick auf Ressourcen und Zeitbindung für Studienzentrum und Patient, sowie Rekrutierung von Studienzentren charakterisierbar.

In diesem Kontext hat IQVIA eine primäre Marktforschung mit 210 Ärzten (USA, Deutschland, Großbritannien, Frankreich) zur Arbeitsbelastung in Beobachtungsstudien durchgeführt. Ziel war, die Bereitschaft zur Teilnahme an Beobachtungsstudien besser zu verstehen und in Erfahrung zu bringen, welche Bedeutung der Dokumentationsaufwand oder auch die Arzthonorierung besitzen. Dem Panel wurden zwei Szenarien einer fiktiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie vorgelegt: Non-Enriched und Enriched.

Die Szenarien lassen sich wie folgt charakterisieren:

- **Für Non-Enriched und Enriched gilt**
 - Rekrutierung von je 25 Patienten

durch das Studienzentrum

- Studienlaufzeit 2 Jahre
- Grundlage des CRF bilden die im Beobachtungsplan definierten Variablen und Datenpunkte pro Patient
- Datendokumentation aller 6 Monate pro Patient
- Durchführung von Monitoring On-Site und Remote-Visiten an den Zentren

- **Nur für Non-Enriched gilt**

- Datensammlung erfolgt über einen Web-basierten Fragebogen (CRF)
- 60 Minuten Dokumentationsaufwand pro eCRF pro Patient

- **Für Enriched gilt**

- Datensammlung erfolgt über einen Web-basierten Fragebogen (eCRF) und Nutzung existierender elektronischer Krankenakten
- 30 Minuten Dokumentationsaufwand pro eCRF pro Patient
- Reduktion des Monitoringaufwandes pro Patient und eCRF um 50%

Bei dem Non-Enriched Szenario wurde davon ausgegangen, dass alle Studienvariablen durch eine manuelle Überprüfung der Krankenakten erhoben werden. Das Enriched Szenario ging davon aus, dass ein kürzeres klinisches Berichtsblatt (CRF) entwickelt werden könnte, da die in der elektronischen Krankenakte vorhandenen Variablen nicht im eCRF dokumentiert werden müssen,

was zu einem um die Hälfte kürzeren eCRF als im Non-Enriched Szenario führt. Das Panel schätzte daraufhin eine 50%-ige Verringerung der manuellen Dateneingabezeit der Ärzte.

Werden die Ergebnisse der primären Marktforschung auf die Kostenstruktur von nicht-interventionellen Studien übertragen, ergeben sich für das Enriched im Vergleich zum Non-Enriched Szenario Einsparpotenziale in den Bereichen

- Monitoring von ca. 10%
- Datenmanagement von ca. 8%
- Projektmanagement von ca. 10%.

Zudem waren 66% der befragten Ärzte der Meinung, dass eine Reduzierung des Zeitaufwands für die Datenerfassung während einer Beobachtungsstudie durch die Einbeziehung von Sekundärdaten ihre Entscheidung zur Teilnahme positiv beeinflussen würden.

Was heißt das konkret in der Praxis – Können die Ergebnisse der primären Marktforschung in real durchgeführten Beobachtungsstudien reproduziert werden?

Erste Erkenntnisse aus einer multinationalen Registerstudie zu Hyperkaliämie bei Herzinsuffizienz weisen in diese Richtung:

Hyperkaliämie tritt bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig auf, vor allem bei Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz. Zu Beginn verursachen Hyperkaliämien keine Beschwerden; sie sind jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.

Ziel der vierjährigen Studie ist es, dass Patientenmanagement und die Behandlungsmuster mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Hemmern (RAASi) bei Herzinsuffizienz (HF) - Patienten mit erhöhtem Risiko einer Hyperkaliämie (HK) im Versorgungsalltag zu verstehen.

Für die multinationale, prospektive Studie sollten ca. 250 Patienten in 12 Zentren (niedergelassene Kardiologen und Allgemeinärzte) in Deutschland eingeschlossen werden.

Die Datensammlung erfolgt mehrmodulig mit Hilfe eines klinischen Dokumentationsbogens

(elektronischer Case Reports (eCRF)), Extrakten elektronischer Krankenakten (Elektronical Health Medical Record (EMR)), durch Patienten selbst dokumentierte Therapieerfolge (Patienten-Reported Outcome (PRO)) sowie NLP-basiertem Textminingverfahren (Natural Language Processing (NLP)) ein.

Speziell in Deutschland wird dabei ein standortbasierter Ansatz mit einer enriched Datendokumentation kombiniert, um retrospektive und prospektive Daten zu sammeln.

Primärdaten in Form eines eCRFs werden in anonymisierter Form mit ohnehin verfügbaren Extrakten aus Sekundärdaten der elektronischen Patientenakten, hier konkret aus dem IQVIA™ Disease Analyzer® verknüpft, um einen umfassenden Behandlungsdatenpool zu erstellen und gleichzeitig den Aufwand vor Ort zu reduzieren.

Die teilnehmenden Patienten speisen in diesem Enriched Ansatz ihre dokumentierten Therapieerfolge ebenfalls direkt über eine elektronische PRO-Version oder eine App in die Studiendatenbank ein.

Für Deutschland konnte mit Hilfe des Enriched Datenmodelles in der beschriebenen prospektiven Beobachtungsstudie der CRF-Datenbogen um 30% verkürzt werden. Darüber hinaus zeigt das Monitoring bereits eine höhere Datenqualität und Abdeckung der Datenpunkte im Vergleich zur herkömmlichen Primärdatensammlung, was sich z.B. in ca. 3 Mal mehr distinkte Co-Diagnosen und ca. 2 Mal mehr distinkten Medikationseingaben pro Patient widerspiegelt.

Mit Abschluss des Studienprojektes ist eine tiefergehende Analyse des Enriched Datenmodelles im Hinblick auf die Kostenstruktur von prospektiven Beobachtungsstudien geplant.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Praxisbeispiel zeigt, dass enriched Studiendesigns mit der Nutzung von Real World Data in unterschiedlicher Form einen

wichtigen Beitrag zur Evidenzschaffung und Durchführung von Studien der Zukunft leisten. Es darf aber nicht vergessen werden, dass Medizinische Kommunikation eine zentrale Rolle spielt, um unterschiedliche Grade an Wahrnehmung, Kenntnisstand über Real World Daten und deren Quellen sowie Barrieren der Akzeptanz bei Ärzten, Patienten oder Entscheidern aufzunehmen. Zielgruppen- und Kommunikationskanal-adaptierte, begleitende medizinische Kommunikation für Studienprojekte helfen das Vertrauen in die Aussagekraft von Daten aus der ärztlichen Routine und deren Akzeptanz in Bewertungs- und Entscheidungsprozessen zu erhöhen.

Mit Blick in die Zukunft der „neuen Normalität“ nach der Pandemie werden Strategien, um die zeitliche Belastung von Ärzten und Patienten zu verringern, weiter an Bedeutung gewinnen. Das kann durch intensivere Nutzung von Sekundärdaten aus der ärztlichen Routine kombiniert mit Machine Learning, Natural Language Processing, oder unterstützt durch Anwendungen mit künstlicher Intelligenz-Technologien erfolgen. Mit einer breiteren Akzeptanz von RWE für Regulierungs-, Preis- und Marktzugangszwecke ist zu rechnen. In absehbarer Zukunft erwartet IQVIA auch, dass die Anzahl laufender Studien unter Nutzung des Enriched Ansatzes steigen wird (4). <<

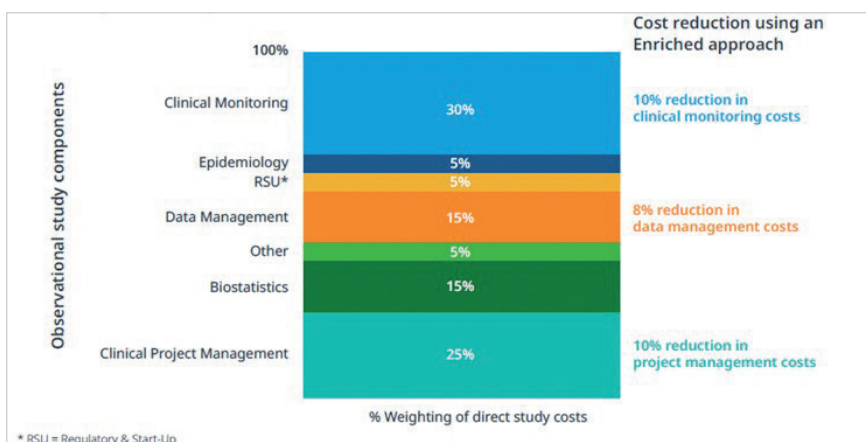


Abbildung 5: Studien mit einem Enriched Datenmodell reduzieren deutlich die Projektzeit und -kosten für bestimmte Tätigkeiten im Rahmen der Studie (IQVIA: eigene Berechnung auf Basis der IQVIA Physician Burden Analysis).

Quellen

- (1) Company Financial Reports; FDA; IQVIA Pipeline Intelligence; IQVIA Thought Leadership Analysis
- (2): Galbraith R, Gores M. Making Real-World Evidence Meaningful and Actionable. Embedding communications strategies in RWE initiatives. Reading, UK: IQVIA; 2021. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/making-real-world-evidence-meaningful-and-actionable> (accessed 11 Juli 2022).
- (3): European Medicines Agency A vision for use of real-world evidence in EU medicines regulation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/vision-use-real-world-evidence-eu-medicines-regulation> (accessed 11 Juli 2022)
- (4): Spannheimer A. The Growing Value of RWE. Harnessing new possibilities for more agile clinical development in the wake of COVID-19. Reading, UK: IQVIA; 2020. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-growing-value-of-rwe> (accessed 11. Juli 2022)
- (5): Brime LV et al. Efficient Real World Evidence Generation with Enriched Methods. Bringing primary and secondary data together for real world studies and trials. Reading, UK: IQVIA; 2021. <https://www.iqvia.com/library/white-papers/efficient-real-world-evidence-generation-with-enriched-methods> (letzter Download 11 Juli 2022)

Autoren

Dr. Kristina von der Maßen verfügt über 10 Jahre Erfahrung im Healthcare Business Development und damit über ein vertieftes Verständnis der Entwicklungen im Pharmamarkt. Bei IQVIA verantwortet sie den Bereich Business Development Outcomes Research Studies, der Real World Data aus unterschiedlichsten Quellen nutzt (EMR, claims and prescription data, primary collected clinical data, CoAs, PROs).
Kontakt: kristina.vonderMassen@iqvia.com



Dr. Stefan Plantör leitet bei IQVIA den gesundheitspolitischen und -ökonomischen Bereich in Deutschland und arbeitet seit dem vorherigen Jahrhundert in und für die Pharmaindustrie. Er hat eine Vielzahl von Beratungsprojekten im Rx und MedTech Bereich durchgeführt. Schwerpunkte sind neben HTA Projekten die Beantwortung gesundheitspolitischer Fragestellungen und die Unterstützung an der Schnittstelle zwischen klinischer Entwicklung und Markteinführung.
Kontakt: stefan.plantoer@iqvia.com

