

Helene Hense, Dr. Thomas Birkner
Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV)

Target Trial Emulation und registerbasierte RCT am Beispiel des Neurodermitisregisters TREATgermany: Hürden und Umsetzungsmöglichkeiten

3. Konferenz für registerbasierte Forschung // 18.06.2025

Agenda

Hintergrund:

- Registerbasierte Studien in der Arzneimittelregulation und Nutzenbewertung
- Das Neurodermitisregister TREATgermany

Hürden und Umsetzungsmöglichkeiten für registerbasierte Studien

- Teil 1: Qualitative Befragung der Stakeholder des Neurodermitisregisters TREATgermany
- Teil 2: Erprobung einer Target Trial Emulation

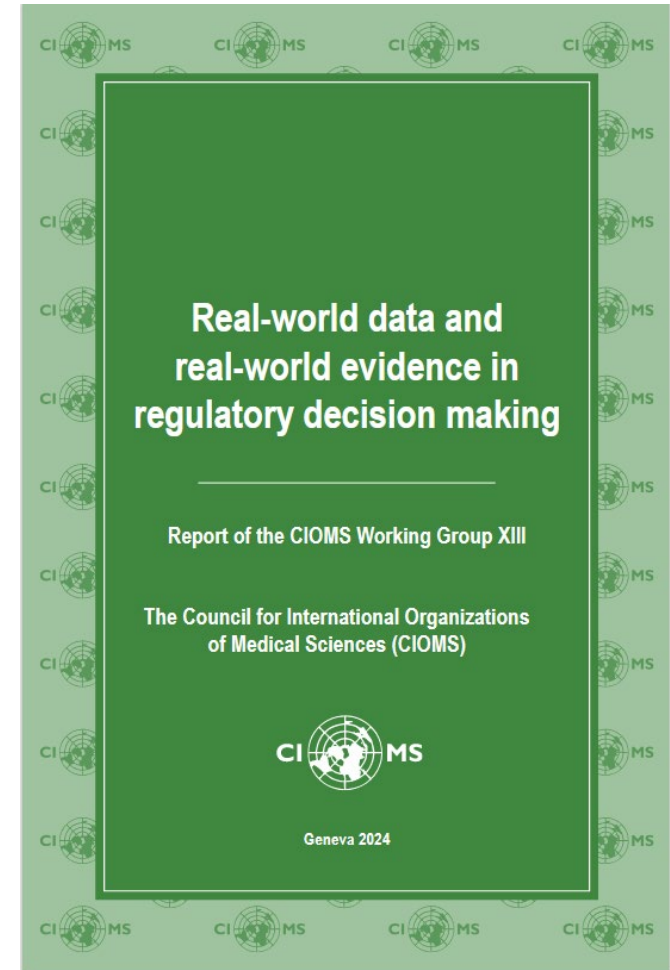
Hintergrund

Versorgungsnahe Daten in der Arzneimittelregulation

- RCTs können eine hohe interne Validität haben
- Kombination von RCT mit anderen Methoden sinnvoll (Deaton & Cartwright, 2018)¹
- Versorgungsnahe Daten (wie zum Beispiel Registerdaten) liefern uns Informationen zur Versorgungspraxis
- Studien mit versorgungsnahen Daten sind insbesondere geeignet für die Beantwortung von Fragen zur **vergleichenden Wirksamkeit** und **Sicherheit** von zugelassenen Medikamenten, die in der Routineversorgung eingesetzt werden²

¹ Deaton A, Cartwright N (2018): Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.12.005>

² Real-world data and real-world evidence in regulatory decision making. CIOMS Working Group report. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2024. <https://doi.org/10.56759/kfxh6213>. Licence: CC BY-NC-SA 4.0



Arzneimittelbehörden

US FDA (US Food and Drug Administration)

Dezember 2018: Framework for FDA's Real World Evidence Program

August 2023, US FDA: “Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products”

EMA (European Medicines Agency)

September 2021: guideline on registry-based studies

→ Checklist for evaluating the suitability of registries for registry-based studies

Versorgungsnahe Daten für Nutzenbewertung

- Frühe Nutzenbewertung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Anwendungsbegleitende Datenerhebung
- Zukunft: Sachverständigenrat Gesundheit & Pflege, Gutachten 2025: Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem
 - Preise innovativer Arzneimittel sollten noch konsequenter an den Zusatznutzen gekoppelt werden → der dem Preis zugrunde liegende Zusatznutzen sollte durch regelmäßige Reevaluationen überprüft und ggf. neu bestimmt werden

Wie könnten registerbasierte Studien durchgeführt werden?

Target Trial Emulation:

Prüfung eines *kausalen* Zusammenhangs (Testen einer Hypothese) anhand von Beobachtungsdaten (Abrechnungsdaten, Registerdaten,...)

Registerbasierte RCTs

“[...] and patient registries have been used to support registry-based randomised controlled trials (RRCTs) for **patient recruitment** (e.g., to identify patients meeting inclusion/exclusion criteria), **randomisation allocation, sample size calculation, endpoints identification, data collection and study follow-up.**” (EMA, 2021)

TTE und rRCT werden bisher selten umgesetzt

Forschungsfragen:

Welche Hürden existieren für die Umsetzung von TTE und rRCT?

Wie könnte die Durchführung von TTE und rRCT erleichtert werden?

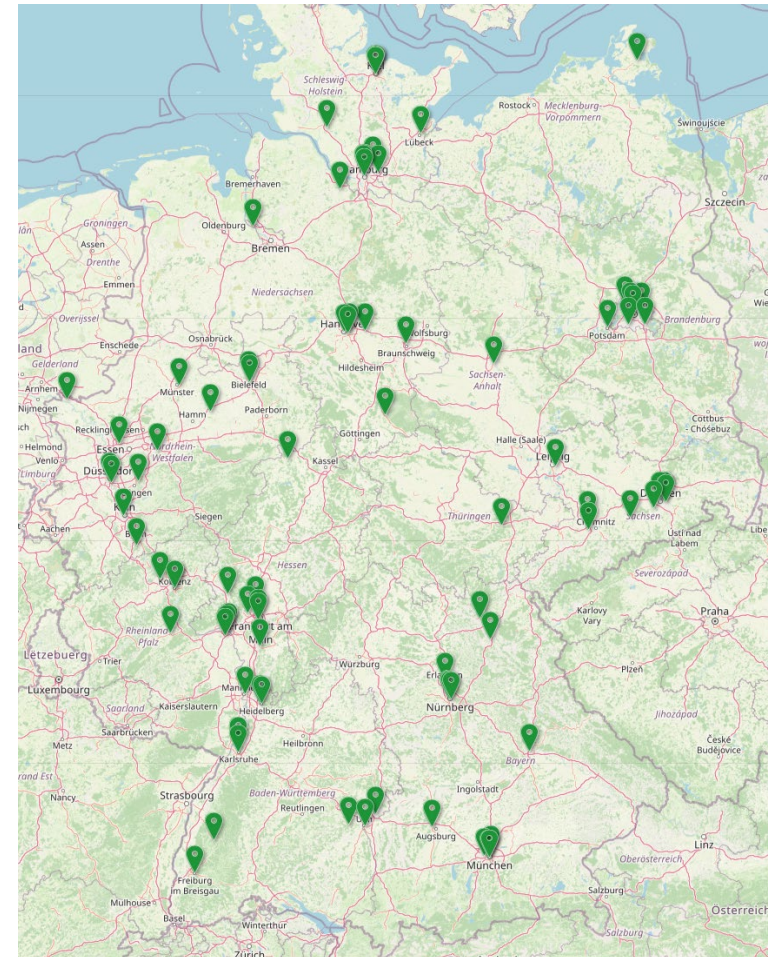
Am Beispiel des deutschen Neurodermitisregisters TREATgermany → in den letzten 10 Jahren Zulassung mehrerer moderner systemischer Therapien für die Behandlung von Neurodermitis

Das deutsche Neurodermitisregister TREATgermany



TREATgermany ...

- ist ein **nicht-interventionelles, krankheitsbezogenes, multizentrisches**, wissenschaftlich geleitetes Register zur Langzeitbeobachtung von Patient:innen mit moderater bis schwerer Atopischer Dermatitis
- besteht seit **2016** / für Kinder u. Jugendliche seit 2020
- dokumentiert **Patient: innen-Charakteristika, Therapieverläufe, klinische und patientenberichtete Outcomes** (Core-Outcome Set), **Nebenwirkungen**
- dokumentiert **Visiten**, die im Rahmen der **Routineversorgung** stattfinden (alle 3-6 Monate)
- etwa **80** Kliniken und Praxen beteiligen sich deutschlandweit
- **2,549** Patienten mit 15,726 Visiten
- 50% der Patienten sind mind. 2,5 Jahre im Register



Qualitative Befragung der Stakeholder des Neurodermitisregisters **TREAT**germany (Helene Hense)

Qualitative Stakeholder-Befragung: Hürden und Umsetzungsmöglichkeiten von TTE und rRCT in TREAT

Expert:inneninterviews zu : n=13

- N=5 Vertretung der pharmazeutischen Sponsoren
- N=6 Mitglieder des wissenschaftlichen TREATgermany-Beirates
- N=2 Wissenschaftler:innen

Durchführungszeitraum: November 2024 bis Februar 2025

Durchschnittliche **Interviewdauer:** 37min

Auswertungsmethode: Inhaltlich-strukturierende qualitative Inhaltsanalyse nach Kuckartz (2018) auf der Grundlage des Business Model Canvas

Online-Workshop am 09.05.2025 (n=6/13)

Ausgewählte Ergebnisse aus den Expert:inneninterviews/Workshop

Priorisierte Hürden für TTE

1. Qualität/ Heterogenität der Registerdaten
2. Ergebnisse weniger robust als RCTs
3. Abwehrhaltung ggü. Methodik (Anzweiflung der Validität durch Nicht-Wissenschaftler:innen)
4. Bias, z. Bsp. Rekrutierungsbias
5. Niedrige Fallzahlen im Register
6. Eingeschränkter Mehrwert einer TTE für Pharmasponsoren

Ausgewählte Ergebnisse aus den Expert:inneninterviews/Workshop

Priorisierte Hürden für rRCT

1. Zu wenige Patient:innen im Register, die für klinische Studie infrage kommen
2. Gesetzliche Rahmenbedingungen: hohe Anforderungen an prospektive Arzneimittelstudien, Einholung EWE und Ethikvoten
3. Konkurrenz der Registersponsoren um Registerpatient:innen für rRCT
4. Erhöhter Aufwand für Rekrutierungszentren, nicht geschult für klinische Studien, kein Interesse an klinischen Studien
5. Finanzierbarkeit des Mehraufwandes
6. Randomisierung nicht vereinbar mit Entscheidungsfindung in der Routine
7. Mehraufwand/Belastung der Patient:innen
8. unbekannte Anerkennung der Studienergebnisse von Behörden

Ausgewählte Ergebnisse aus den Expert:inneninterviews/Workshop

Sicht der pharmazeutischen Sponsoren:

- TTE vorstellbar für Indikationserweiterung und Preisverhandlung
- Sponsoren bräuchten Zugriff auf die Daten
- Proof-of-concept für TTE notwendig
- Möglichkeit, Patienten aus RCT weiter im Register für Follow-Up laufen zu lassen
- Regulatorische Hürden für rRCT sehr hoch – eher im akademischen Kontext belassen
- Wenig Interesse an direkten Vergleichsstudien

Ausgewählte Ergebnisse aus den Expert:inneninterviews/Workshop

Sicht der „Wissenschaftler:innen“:

- Direkte Vergleichsstudien sind für die Versorgung hoch relevant und sollten aus öffentlicher Hand gefördert werden
- Finanzierung der Registerinfrastruktur z. Bsp. über einen Fonds (öffentliche Mittel, Industrie, Krankenkassen, Fachgesellschaften,...)
- Qualifikation des Teams notwendig: Studienärzt:innen, study nurses, GCP-Schulung
- Datenhoheit sollte bei dem Register liegen
- Strukturierte und standardisierte Datenerhebung: core data set
- Es werden möglicherweise nicht alle Rekrutierungszentren mitmachen → Identifikation von Schwerpunktpraxen / ambulante Versorgungszentren
- Einbindung von Patientenvertretern, die auch über eingereichte Analysen entscheiden könnten
- Transparenz bzgl. Datenerhebung, Ziele der Studie ...
- Transparente und verständliche Kommunikation der Ergebnisse auch an Rekrutierungszentren und Patientenorganisationen

Target Trial Emulation im Neurodermitisregister TREATgermany

(Dr. Thomas Birkner)

Target Trial Emulation (TTE)

Ziel: Prüfung eines *kausalen* Zusammenhangs (Testen einer Hypothese) anhand von Beobachtungsdaten; z.B. Therapie A ist besser als Therapie B im Outcome X bei Zeitpunkt Y mit Registerdaten als Grundlage

Randomized Controlled Trial (RCT) ist der Referenzpunkt für TTE

TTE ist 2-stufiger Prozess:

1. Ausarbeitung der kausalen Fragestellung in Form eines **Protokolls** des (hypothetischen) RCT (Kernelemente: Einschlusskriterien, Behandlungsstrategien, Zuordnung zur Behandlungsgruppe, Beginn und Ende des follow-up, Outcomes, kausaler Kontrast) <= **target trial** (pragmatic trial, registriert)
2. Emulation sämtlicher Protokollkomponenten mit den Beobachtungsdaten (plus Adjustierung für Baseline Confounders) <= **emulated trial**

RCT-Duplicate Initiative

Wang SV, Schneeweiss S; RCT-DUPLICATE Initiative; Franklin JM, Desai RJ, Feldman W, Garry EM, Glynn RJ, Lin KJ, Paik J, Paterno E, Suissa S, D'Andrea E, Jawaaid D, Lee H, Pawar A, Sreedhara SK, Tesfaye H, Bessette LG, Zabolka L, Lee SB, Gautam N, York C, Zakoul H, Concato J, Martin D, Paraoan D, Quinto K. Emulation of Randomized Clinical Trials With Nonrandomized Database Analyses: Results of 32 Clinical Trials. JAMA. 2023 Apr 25;329(16):1376-1385. doi: 10.1001/jama.2023.4221.

Warum TTE? Ein mögliches Anwendungsfeld: IQWiG - Nutzenbewertung

„**Frühe**“ **Nutzenbewertung** <= Grundlage für Verhandlungen mit Krankenkassen re Erstattungsbetrag

Gemeinsamer Bundesausschuss legt „**zweckmäßige Vergleichstherapie** (zVT)“ fest

zVT für Atopische Dermatitis (AD): Dupilumab

- AD Systemische Therapien Gruppe 1: ~4 Medikamente <= IQWiG: **Zusatznutzen nicht belegt**, da kein Vergleich zu Dupilumab in RCTs
- AD Therapien Gruppe 2: ~2 Medikamente (z.B. Upadacitinib) <= IQWiG: **Zusatznutzen belegt**; RCTs mit Dupilumab-Vergleichsgruppe existieren
- TTE Option 1) hypothetischer „target“ trial (head-to-head Vergleich/RCT existiert bisher nicht)
- TTE Option 2) „target“ trial existiert

Flintrop, J. (2024): Zweckmäßige Vergleichstherapie. Deutsches Ärzteblatt, 121:15

Heads Up Studie

JAMA Dermatology | **Original Investigation**

Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis A Randomized Clinical Trial

Andrew Blauvelt, MD, MBA; Henrique D. Teixeira, PhD, MBA; Eric L. Simpson, MD, MCR; Antonio Costanzo, MD; Marjolein De Bruin-Weller, MD; Sebastien Barbarot, MD, PhD; Vimal H. Prajapati, MD; Peter Lio, MD; Xiaofei Hu, PhD; Tianshuang Wu, PhD; John Liu, MD, MS; Barry Ladizinski, MD, MPH, MBA; Alvina D. Chu, MD; Kilian Eyerich, MD

- Phase 3b: zusätzlich zu Zulassungsstudien durchgeführt
- Upa 30 mg täglich versus Dupi 300 mg jede zweite Woche
- Überlegenheitshypothese
- primärer Endpunkt: EASI-75 bei 16 Wochen
- Ergebnis: Upa „schlägt“ Dupi

Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J, Ladizinski B, Chu AD, Eyerich K. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.

Heads Up Studie als target trial cont.

Q: *added value* einer „1:1“ Emulation?

- proof of concept des TTE Ansatzes für uns (RCT Ergebnisse als Benchmark)

HEADS UP Studie:

- Patient reported outcomes (PROs) in Liste der Outcomes unterrepräsentiert
- primärer Endpunkt gemessen nach 16 Wochen ⇔ long term effectiveness

⇒ *added value* einer/unserer „pragmatischen Emulation“:

- Berücksichtigung verschiedener PROs (Empfehlung der HOME Initiative)
- Berücksichtigung Outcomes nach längerem follow-up (6 Monate, evtl. 12 Monate)

Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME): <https://www.homeforeczema.org/>

Heads Up Studie als target trial cont.

Status unserer TTE:

- Protokoll Skizze erstellt, bei clinicaltrials.gov registriert (NCT06937788)

Fallzahlplanung:

- Benötigte Fallzahlen für primären Vergleich (EASI-75) in HEADS UP: 325 Patienten pro Gruppe illusorisch für die vorliegenden Registerdaten in TREATgermany
- Fokus auf PROs: Patient Oriented Eczema Measure (POEM) als primärer Endpunkt
 - 180 Dupi, 60 Upa erforderlich um 3,4 Punkte („minimal clinically important difference“) Unterschied im POEM zu zeigen (80% Power, Signif. level 0.05)
 - Primärer Endpunkt von Heads Up wird als sekundärer Endpunkt mitgeführt

Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):99-106. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21951293.

Herausforderung - Fallzahlen

Fallzahlen im TREATgermany Datensatz (Ende 2024) unter Berücksichtigung der Haupteinschlusskriterien der Heads Up Studie (feasibility assessment)

Dupi Kohorte

1042 Patienten im Register auf Dupi eingestellt



958 Patienten mit Einstellung auf Dupi bis 14 Tage vor bzw. 28 Tage nach Visite



440 Dupi Patienten, die seit Zulassungsdatum von Upa, auf Dupi eingestellt wurden



435 Dupi Patienten (5 spätere Dupi Patienten, hatten frühere Einstellung auf Upa, werden Upa Kohorte zugeordnet)



Einschlusskriterien

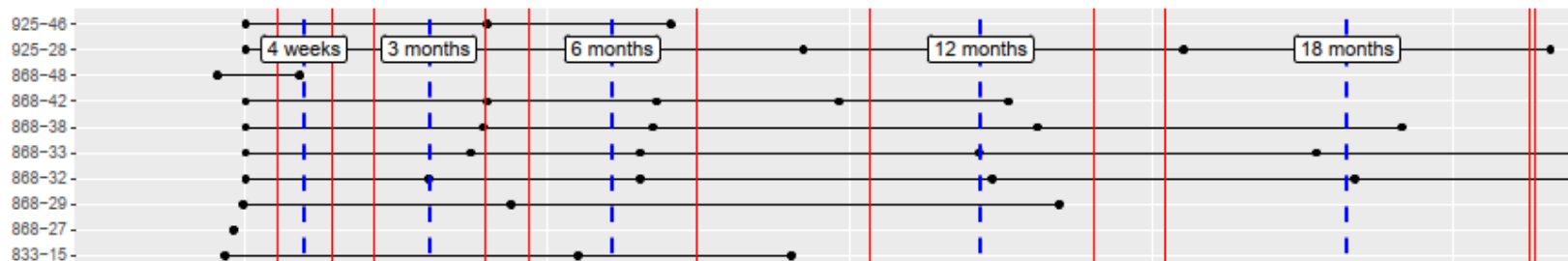
202 Dupi Patienten mit EASI score ≥ 16 bei Dupi Einstellung



197 Dupi Patienten mit BSA $\geq 10\%$ bei Dupi Einstellung

Reduktion von 1042 auf
197 Patienten in Dupi
Kohorte

Fallzahlen im Verlauf (Zeitpunkte plus Toleranzfenster)



Monat	Start	3 (+/- 4 weeks)	6 (+/- 6 weeks) primary time point in emulated trial	12 (+/- 8 weeks)
N Upa (15+30 mg)	69	37	35	22
N Dupi	197	126	102	68

=> **Unser Plan:** Analyse des Datenstandes zum 31.12.2025 (gute Chance, Fallzahlen innerhalb Projektzeitraum von REGINT zu erreichen)

Take aways

- Go pragmatic: pragmatic target trial of interest definieren => pragmatic trial emulieren
 - Nicht verzweifeln, wenn man mit 25 Ein-/Ausschlusskriterien aus klinischer Studie konfrontiert ist <= klinische Expertise zur Auswahl der essentiellen Kriterien heranziehen
- Je spezifischer Fragestellung in RCT/target trial, desto mehr Patienten sind als Grundgesamtheit im Register erforderlich

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Kontakt:

Dr. Thomas Birkner
E-Mail: thomas.birkner@ukdd.de

Helene Hense
E-Mail: helene.hense@ukdd.de

Das deutsche Neurodermitisregister TREATgermany

Reifegrad für Nutzungsdimension „Abbildung der Versorgung“ nach dem **Bewertungskatalog/Reifegradmodell (BQS-TMF Registergutachten)**

	Erfüllungsgrad
Governance	100%
ELSI	86%
GWP	100%
Datenmanagement	100%
Datenqualität	100%
IT-Betrieb	93%
ID & Consentmanagement	80%
Partizipation	33%
Finanzierung	100%