



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss

01VSF23047

Registerbasierte Studien als Evidenz in der Arzneimittelbewertung?

3. Konferenz für registerbasierten Forschung

Paula Starke, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für medizinische Statistik

Tim Mathes, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Universitätsmedizin Göttingen, Institut für medizinische Statistik



Möglichkeiten der Nutzung für HTA

- **Registerbasierte Auswertung ergänzt RCT**
 - Pragmatische registerbasierte randomisierte Studie (rRCT)
 - Nicht-randomisierte registerbasierte Studie (rbNRS, z. B. AMTS)

- **Registerbasierte Auswertung ersetzt RCT vollständig oder teilweise**
 - rRCT; Register als Plattform für Studien
 - rbNRS
 - ⇒ sehr hohe Anforderung an Auswertung und Daten
 - ⇒ Wenn möglich Verknüpfung mit (kleiner) RCT

Target-Trial-Emulation-Framework

2-Schritte:

1. Formulierung der kausalen Fragestellung in Form des Protokolls einer **hypothetischen** (in der Praxis u.U. weder durchführbar noch ethisch vertretbar) randomisierten Studie (RCT).
2. Explizite Nachbildung der Komponenten dieses Protokolls anhand der Beobachtungsdaten.

	Target Trial	Emulation
Eligibility criteria		
Treatment strategies		
Treatment assignment		
Follow-up period		
Outcomes		
Causal contrast of interest		
Analysis plan		

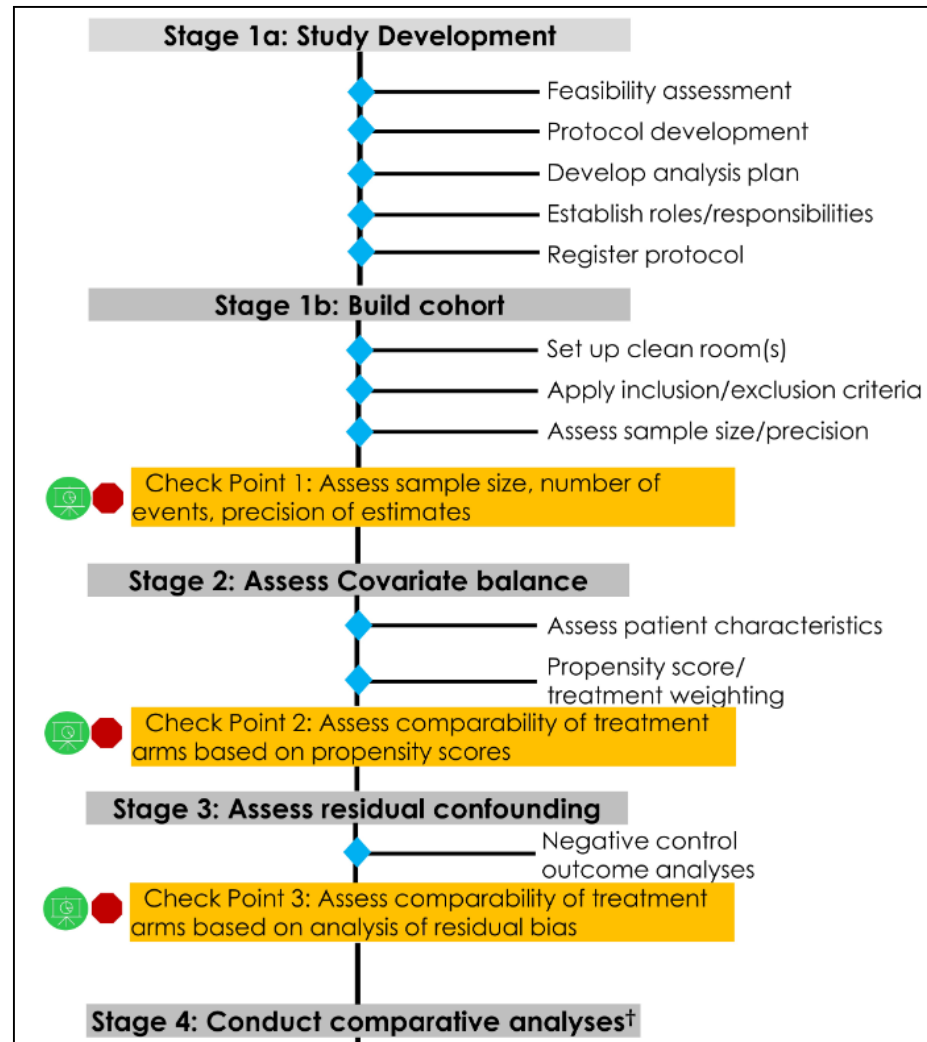
⇒ Vermeidung von Self-inflected Bias

⇒ Objektivierte und transparente Einschätzung des Bias

Anforderung an Register für Target-Trial-Emulation

- Emulation der Fragestellung möglich: Patienten, Intervention, Kontrolle, Endpunkte
- Daten für den notwendigen Effektschätzer z. B. Intention-to-Treat
- Repräsentativ für die Zielpopulation
- Verzerrungsquellen können vermieden werden
 - Confounding Bias: Alle notwendigen Confounder vorhanden
 - Time-related Bias: notwendige Angaben zur exakten Bestimmung der Beobachtungsdauer
 - Bias aufgrund von fehlenden Werten: wenig (systematisch) fehlende Werte, Unterscheidung zwischen wirklich fehlend und nicht aufgetreten

„Staging and Clean Room“ Konzept



⇒ Replizierbarkeit der Analyse

⇒ Vermeidung von „unnötigen“ Auswertungen

Projekt NANA

- Ziele:
 - Eignung der derzeit in Deutschland verfügbaren Register für die Durchführung von nicht-randomisierten Studien (rbNRS) evaluieren
 - Weiterentwicklung sowohl der Methodik als auch der Qualität der Register
- Planung und Durchführung von 10-12 Studien mit "state-of-the-art"-Methodik
 - Gesamter Arbeitsprozess in Masterprotokoll
 - Templates für alle Schritte

RCT und Pragmatisches Trial

	RCT <u>RADIANCE B</u> und <u>SUNBEAM</u>	Emulation of RCT Aspects that cannot be perfectly emulated are commented using red colour. Aspects that cannot be emulated at all are marked in red and crossed out.	Pragmatic target trial of interest All adjustments that are meant to improve relevance for HTA decision making or external validity (compared to RCT) are marked in blue	Emulation of pragmatic trial
Population (key inclusion-exclusion criteria):	<ul style="list-style-type: none"> relapse history : at least one relapse within 12 months before screening or at least one relapse within 24 months before screening plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before randomisation no relapses from 30 days before screening until randomization 	<ul style="list-style-type: none"> relapse history: at least one relapse within 12 months before inclusion or at least one relapse within 24 months before inclusion plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before inclusion no relapses from 30 days before screening until inclusion → excludes patients who start or switch treatment because of current relapse 	<ul style="list-style-type: none"> relapse history: at least one relapse within 24 months before inclusion or at least one relapse within 24 months before inclusion plus at least one gadolinium-enhancing lesion within the 12 months before inclusion no relapses from 30 days before screening until randomization 	<ul style="list-style-type: none"> relapse history: at least one relapse within 24 months before inclusion

Welche Fragestellungen sind umsetzbar?

Vorgehen:

- Welche Evidenz fehlt genau?
- Welche Ein- und Ausschlusskriterien sind notwendig?
 - Abgrenzung von sowohl für Intervention und Vergleich in Frage kommender Population
 - Ausschluss absoluter Kontraindikationen
- Was ist der relevanteste Vergleich für genau unsere Population?
- Welche Faktoren sind wichtig für die Therapieentscheidung (Confounding)?
- Haben wir zuverlässig dokumentierte Endpunkte mit ausreichender Zeitauflösung?

Anforderungen von verschiedenen Fragentypen

- 2 Medikamente ähnlicher Wirkklasse: Welches ist besser?
 - Zulassung für beide Medikamente muss vorhanden sein oder ggf. „Off-Label-Use“ in nennenswertem Umfang
 - Einschlusskriterien: z.B. Krankheitsstadium, Genvariante
 - Ausschlusskriterien: absolute Kontraindikationen für eins der Vergleichsmedikamente
 - Wichtigste Confounder: offizielle und vermutete relative Kontraindikationen
- Add-on + Standard vs. Standardtherapie
 - klarer Einschlusszeitpunkt für Vergleichsgruppe (time zero) muss gefunden werden z.B. Start Add-on= Start Standardtherapie (+x Tage/Wochen) oder Auftreten bestimmtes Symptom/Krankenhauseinweisung (Eskalation)
 - „Präferenz“ des Behandlers oder Verfügbarkeit des Medikaments sind u.U. wichtige Entscheidungsfaktoren

Anforderungen von verschiedenen Fragentypen

- Neue Therapie vs. bisherige Standardtherapie: Sollten PatientInnen wechseln?
 - Genaue Abgrenzung der für die neue Therapie in Frage kommenden Population wichtig
 - Prevalent-User- Bias (alle erhielten vorher Standard) → spezielles Design
 - Bei schneller Umstellung geringe zeitliche Überschneidung der Gruppen → Confounding durch im Zeitverlauf veränderte Bedingungen?
 - „Präferenz“ des Behandlers und Verfügbarkeit sind u.U. wichtigste Faktoren für Zeitpunkt des Therapiewechsels
- Neues Medikament in seltener Indikation ohne existierende zugelassene Therapie: Wie viel besser ist neue Therapie wirklich?
 - Nachbildung eines Placebovergleichs ohne Placebo
 - Wenn überhaupt nur möglich mit ganz klarer time zero
 - Vergleichbarkeit der Gruppen schwer überprüfbar und zweifelhaft durch zeitliche Einflüsse und Fehlen des Behandlungskontexts in der Placebogruppe (weniger Arztkontakte etc.)

Templates

Target Trial

Objective:	What do you want to know (in non-technical words)? What knowledge do you need to make a better treatment decision?	
Assumed direction of effect:	What do you expect to find out? What is your best guess based on the existing knowledge?	
Population (key inclusion-exclusion criteria):	<p>Which patients are you interested in? The results of the trial only apply to the included population, so you should describe the relevant patients as precisely as possible.</p> <p>List all patient characteristics in the form of criteria a patient has to fulfill to be included in the trial. Only consider characteristics that <u>are known</u> before the trial begins or that can be measured at the day of recruitment. Apart from this <u>prerequisite</u> you do not need to pay attention to the feasibility of the inclusion</p>	

Expertenbefragung

Variable	How relevant is this factor to the therapy decision if considered individually?	How strongly do you think this factor, considered individually, influences the relapse rate?
age	1... irrelevant 2... little relevant 3... moderately relevant 4... rather relevant 5... very relevant	1... irrelevant 2... little relevant 3... moderately relevant 4... rather relevant 5... very relevant
sex		
brain MRI lesions at time of therapy decision		
number of T2 lesions		
volume of T2 lesions		

R-Code

```

# Use rnorm(n) for continuous outcomes and rpois(n, lambda) for
y <- rbinom(10000, 1, 0.5)

```

Define trials and select the eligible cohort

We allow for a new trial emulation to occur at each day within the defined inclusion period, hereafter referred to as 'trial starts', and identify all individuals v at that day. Individuals will usually be included in many emulations (each day the registry). All emulations are then pooled together while keeping the trial start as

```

{r message = FALSE, warning = FALSE, echo = TRUE, results = "hid
#define inclusion period
incl_start<-ymd("2020-07-15")
incl_end<-ymd("2020-07-31")

#loop through all days, include all individuals who were in regi
and pool all emulations together into one dataframe df
dates<-seq.Date(ymd(incl_start), ymd(incl_end), by = "day")

```

Intercurrent events

Event during follow-up	might occur in study	ends follow-up	is observable in registry	event observed in registry
Date of outcome (relapse)	yes	no	yes	no
Date of death	yes	yes	yes	yes
Patient drops out of registry	yes	yes	yes	yes
Date of add to/switch from intervention	yes	no	yes	no

Referenzen

Hernán, M. A., & Robins, J. M. (2016). Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *American journal of epidemiology*, 183(8), 758-764.

Mathes, T. (2023). Anforderung an die Daten für die Target-Trial-Emulation: Eine Diskussion unter Betrachtung von Patientenregistern. *GMS Med Inform Biom Epidemiol* 2024;20:Doc03

Muntner, P., Hernandez, R. K., Kent, S. T., Browning, J. E., Gilbertson, D. T., Hurwitz, K. E., ... & Brookhart, M. A. (2024). Staging and clean room: constructs designed to facilitate transparency and reduce bias in comparative analyses of real-world data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 33(3), e5770.