



# Beurteilung von Treatment Switching in Bewertungen des Instituts

IQWiG im Dialog

27.06.2014



V.Vervölgyi, L. Beckmann



# Treatment Switching in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

- Wie häufig und in welcher Form begegnete uns das?
- Welche Probleme bereitete uns das?
- Wie sind wir in der Bewertung damit umgegangen?
  - 2 Beispiele aus der Dossierbewertung
- Was lernen wir daraus?

# Abgeschlossene Dossierbewertungen zu Onkologika

- Bisher 22 abgeschlossene Dossierbewertungen zu Onkologika (ohne Addenda)
  - davon 2 mal auch ein neues Anwendungsgebiet (Abirateron, Ipilimumab)
  - davon 2 Wirkstoffe im gleichen Anwendungsgebiet erneut bewertet (Vemurafenib, Vandetanib)
  - → insgesamt 20 Bewertungen (von 18 Wirkstoffen)
  
- **Studienlage**
  - keine direkte Vergleichsstudie mit der zVT: 2 Bewertungen
    - Vismodegib
    - Ipilimumab (neues AWG)
  - vom pU eingeschlossene Studie nicht relevant: 1 Bewertung
    - Pixantron
  - → demnach in 17 (85%) Bewertungen mind. eine relevante direktvergleichende Studie (alles RCTs) eingeschlossen

## Abgeschlossene Dossierbewertungen zu Onkologika - Übersicht -

Indikation	Wirkstoffe	Relevante Studie
Prostatakrebs	Abirateron (A11-20) Cabazitaxel (A11-24) Abirateron [neues AWG] (A13-06) Enzalutamid (A13-33) Radium-223 (A14-02)	COU-AA-301 TROPIC COU-AA-302 AFFIRM BC1-06
Brustkrebs	Eribulin (A11-26) Trastuzumab (A13-10) Lapatinib (A14-01)	EMBRACE CLEOPATRA EMILIA
Melanom	Vemurafenib (A13-07) Dabrafenib (A13-08) Ipilimumab [neues AWG] (A13-09)	MDX010-20 BRIM-3 IPASS-3
Nierenzellkrebs	Axitinib (A12-14)	
Lungenkrebs	Crizotinib (A12-15) Afatinib (A13-41)	PROFILE 1007 LUX-Lung 3
Lymphom	Pixantron (A12-17)	-
Darmkrebs	Aflibercept (A13-08) Regorafenib (A13-37)	VELOUR CORRECT
Schilddrüsenkrebs	Vandetanib (A12-09/A13-09)	D4200C00058
Basalzellkarzinom	Vismodegib (A13-27)	-

**Treatment Switching?**

# Formen des Treatment Switching

## Mögliche Arten des Behandlungswechsels

- Beispiele:
  - Folgebehandlung (z.B. nach Progression) in beiden Gruppen (ohne Wechsel von Kontrolle auf die Intervention)
  - Wechsel von der Interventions- auf die Kontrollbehandlung (I→C)
  - Wechsel von der Kontroll- auf die Interventionsbehandlung (C→I)

## Kriterien für Möglichkeit des Treatment Switchings (C→I)

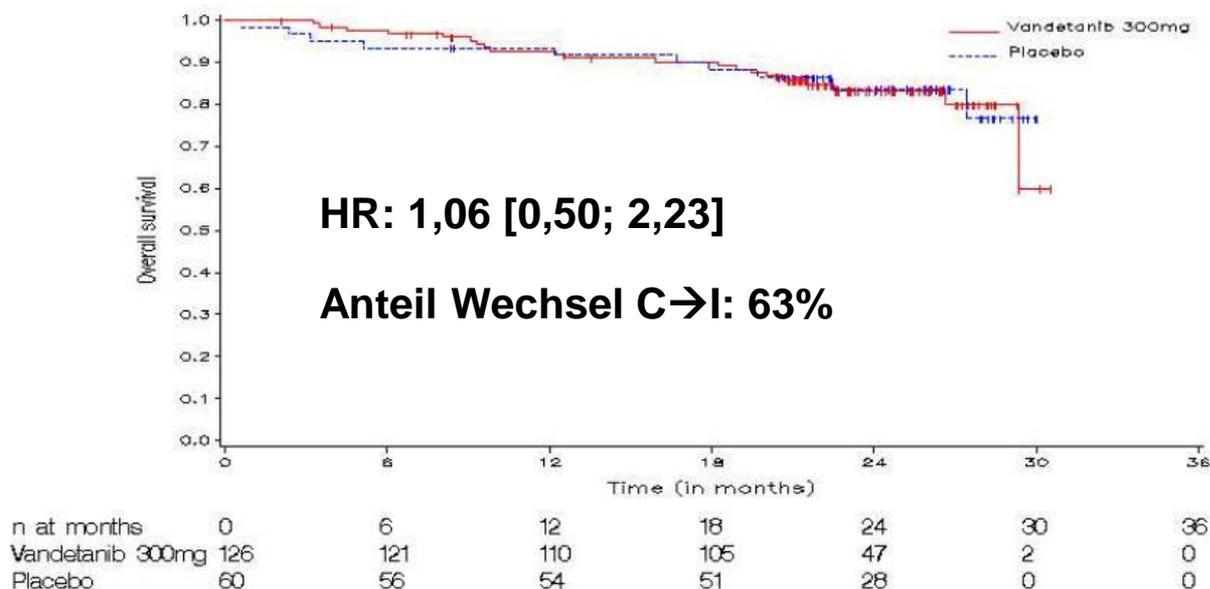
- Protokollgemäß nach festgelegten Kriterien
  - z.B. Progression der Erkrankung
- Nach Erreichen des primären Ziels der Studie
  - z.B. beim PFS, beim Gesamtüberleben

# Treatment Switching von Kontrolle zu Intervention (C→I)

- insgesamt 10 der 17 Studien
- **von Beginn der Studie an** (jeweils [zunächst] nach Krankheitsprogression): **3 Studien**
  - Vandetanib (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
  - Crizotinib (Lungenkrebs)
    - Begründung: jeweils nicht explizit genannt
  - Dabrafenib (malignes Melanom)
    - Begründung: ethische Gründe (auch Ergebnisse zu Vemurafenib)
- **im Verlauf der Studie eingeführt: 7 Studien**
  - Gründe: Erreichen der vorgegebenen Grenzen zum Gesamtüberleben, deshalb zumeist vorzeitige Beendigung der Studie und Einführung der Möglichkeit des Cross-overs

## Probleme durch Treatment Switching (C→I)

- Studie D4200C00058: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben:



- Aussagen des Herstellers im Dossier:
  - Ergebnisse der Placebo-Gruppe systematisch verzerrt, der geschätzte Behandlungseffekt ist kaum interpretierbar.
  - Finale Auswertung des Gesamtüberlebens für 2014 erwartet, Aussagekraft dieses Endpunktes durch die Möglichkeit des *Cross-Overs* wird eingeschränkt sein

# Treatment Switching in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

- Wie häufig begegnete uns das?
- Welche Probleme bereitete uns das?
- Wie sind wir in der Bewertung damit umgegangen?
  - 2 Beispiele aus der Dossierbewertung
- Was lernen wir daraus?

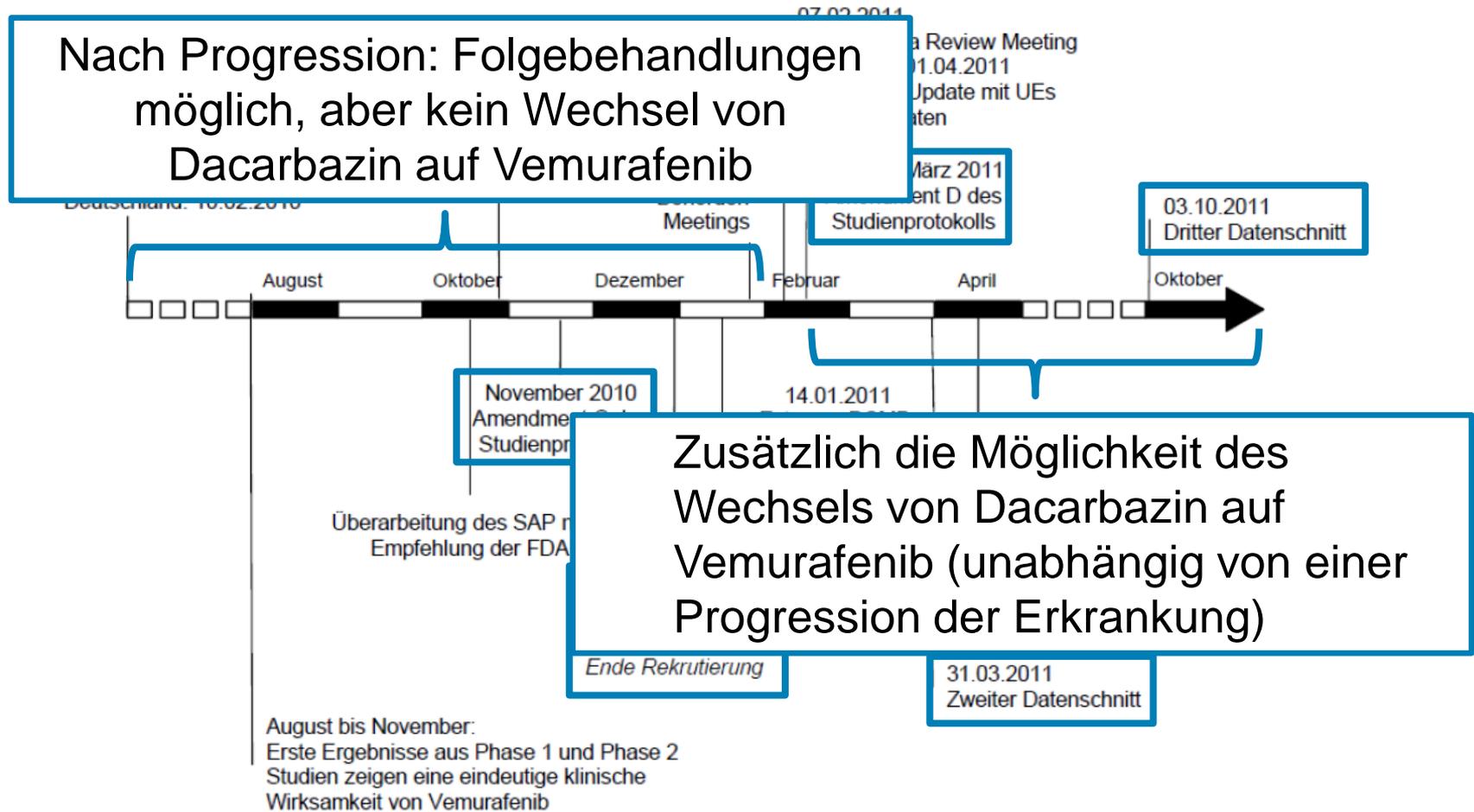
## Beispiel 1: Vemurafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

- Wirkstoff aus der Gruppe der BRAF-Kinasehemmer
- Zugelassenes Anwendungsgebiet:
  - Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: **Dacarbazin**

## Relevante Studie: BRIM3

- Offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie (Phase III)
- Vergleich Vemurafenib (N = 337) vs. Dacarbazin (N = 338)
- Ko-primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, PFS
- Sekundäre Endpunkte: Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
  
- Population:
  - Patienten mit histologisch gesichertem fortgeschrittenem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation
  - Nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelt

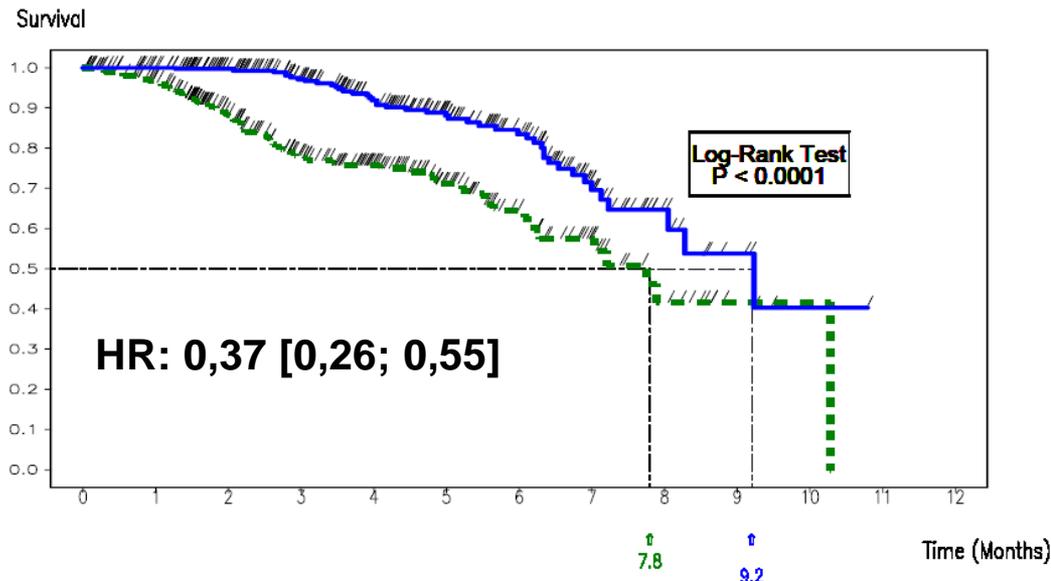
## BRIM3: Studienablauf



### BRIM3: Nachbeobachtung der für die Bewertung (patientenrelevanten) Endpunkte

- Gesamtüberleben: bis Tod oder Abbruch, ausgewertet in weiteren Datenschnitten
- Bis zum ersten Datenschnitt:
  - Schmerz (VAS): bis 28 Tage nach Krankheitsprogression
  - Lebensqualität (FACT-M): bis 28 Tage nach Krankheitsprogression
  - Unerwünschte Ereignisse: inklusive begrenztem Follow-up nach Behandlungsende
- → potenzieller Einfluss des Treatment Switchings (C→I) ausschließlich auf das Gesamtüberleben, weil Beobachtung der anderen Endpunkte beendet wurde

# BRIM3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben: 1. Datenschnitt (30.12.2010)



n at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
DTIC	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
RO5185426	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

- Dossierbewertung (A12-08):
  - Bis hierhin noch kein Behandlungswechsel von Dacarbazin auf Vemurafenib möglich, deshalb am wenigsten verzerrt
  - aufgrund der kurzen Beobachtungszeit (max. 11 Monate) und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte

## **BRIM3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – ITT-Analyse (Erstbewertung)**

	<b>Daten- schnitt</b>	<b>Anteil Patienten mit Wechsel von Dacarbazin auf Vemurafenib</b>	<b>Effekt OS HR [95%-KI]</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene</b>
A12-08	30.12.2010	0	0,37 [0,26; 0,55]	erheblich
	31.03.2011	50 (15%)	0,47 [0,35; 0,62]	erheblich
	03.10.2011	81 (24%)	0,67 [0,54; 0,84]	erheblich

# BRIM3: Sensitivitätsanalysen des Herstellers zum Gesamtüberleben

- Zensierung der Wechsler zum Zeitpunkt des Wechsels („per protocol“)
  - Verbunden mit Bias, falls der Wechsel von Confoundern abhängt (Morden 2011, Watkins 2013, oder Latimer 2014)
    - → Selektionsbias, informative Zensierung

## BRIM3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Vergleich der Auswertungen

	Daten- schnitt	Anteil Patienten mit Wechsel von Dacarbazin auf Vemurafenib	Effekt OS HR [95%-KI] (ITT)	Effekt OS HR [95%-KI] (Zensierung der Patienten mit Wechsel)
A12-08	30.12.2010	0	0,37 [0,26; 0,55]	-
	31.03.2011	50 (15%)	0,47 [0,35; 0,62]	0,44 [0,33; 0,59]
	03.10.2011	81 (24%)	0,67 [0,54; 0,84]	0,62 [0,49; 0,77]

## Umgang in der Bewertung A12-08: Gesamtüberleben

	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> , Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Vemurafenib vs. Dacarbazin p-Wert Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<p><b>1. Datenschnitt (30.12.2010)</b> HR: 0,37 [0,26; 0,55] Median 9,23 vs. 7,75 Monate</p> <p><b>2. Datenschnitt (31.03.2011)</b> ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten<sup>b</sup>: HR: 0,47 [0,35; 0,62] Median: nicht erreicht vs. 8,80 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten<sup>b</sup>: HR: 0,44 [0,33; 0,59] Median: nicht erreicht vs. 7,89</p> <p><b>3. Datenschnitt (03.10.2011)</b> ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten<sup>b</sup>: HR: 0,67 [0,54; 0,84] Median: 13,2 vs. 9,9 mit Zensierung der „cross-over“-Patienten<sup>b</sup>: HR: 0,62 [0,49; 0,77] Median: 13,2 vs. 9,6</p> <p>p-Wert (für alle Datenschnitte) &lt; 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>	<p>Endpunktkategorie Überlebensdauer KI<sub>0</sub> &lt; 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich</p>

## Umgang in der Bewertung A12-08

<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen – UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ )
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen - SUE)
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

➔ **Gesamtbewertung: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**

## BRIM3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Vergleich der Auswertungen

	Daten- schnitt	Anteil Patienten mit Wechsel von Dacarbazin auf Vemurafenib	Effekt OS HR [95%-KI] (ITT)	Effekt OS HR [95%-KI] (Zensierung der Patienten mit Wechsel)
A12-08	30.12.2010	0	0,37 [0,26; 0,55]	-
	31.03.2011	50 (15%)	0,47 [0,35; 0,62]	0,44 [0,33; 0,59]
	03.10.2011	81 (24%)	0,67 [0,54; 0,84]	0,62 [0,49; 0,77]
A13-34	01.02.2012	83 (25%)	0,76 [0,63; 0,93]	0,70 [0,57; 0,87]
	20.12.2012	84 (25%)	0,79 [0,66; 0,95]	0,78 [0,64; 0,94]

- Frage: gibt es Situationen, in denen auf Basis dieser Analysen trotz Bias ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann?
  - Ggf. Aussagen zur Richtung der Verzerrung möglich?
  - Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein?

## Beispiel 2: Dabrafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

- Ebenfalls Wirkstoff aus der Gruppe der BRAF-Kinasehemmer
- Zugelassenes Anwendungsgebiet:
  - Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
- Zweckmäßige Vergleichstherapie (zum Zeitpunkt der Bewertung):  
**Dacarbazin**

### Relevante Studie: BREAK-3

- Offene, randomisierte kontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie (Phase III)
- Vergleich Dabrafenib (N = 187) vs. Dacarbazin (N = 63) (Zuteilung 3:1)
- Primärer Endpunkt: PFS
- Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Lebensqualität, Symptomatik, UE
- Behandlung geplant bis zur Krankheitsprogression, Tod, Abbruch oder intolerabler Toxizität
  
- Population:
  - Patienten mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem) oder metastasiertem BRAF-V600E Mutation-positivem Melanom
  - Behandlungsnaiv für fortgeschrittenes nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom außer IL-2, OP und Radiotherapie

### **BREAK-3: Methodik des Treatment Switchings (C→I)**

- Patienten im Dacarbazinarm mit bestätigter radiologischer Krankheitsprogression konnten zu Behandlung mit Dabrafenib wechseln.
- Änderungen durch Amendments:
  - Amendment 5 (14.11.2011) – vor der 1. Interimsanalyse: Patienten im Dabrafenibarm konnten nach radiologischer Progression mit Dabrafenib weiterbehandelt werden, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes ein klinischer Vorteil von der Weiterbehandlung für die Patienten möglich
  - Amendment 6 (20.04.2012) – vor der 2. Interimsanalyse: Patienten im Dacarbazinarm konnten nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor der Progression auf Therapie mit Dabrafenib wechseln

## Relevante Studie: BREAK-3 Verfügbarkeit von Ergebnissen zu den einzelnen Endpunkten

Studie	Endpunkte							
	Überlebenszeit <sup>a,b,c</sup>	symptomatik <sup>a,b,d</sup>	gesundheitliche Lebensqualität (kranke spezifisches Instrument) <sup>a,b,e</sup>	gesundheitliche Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D) <sup>a,b</sup>	Schwere unerwünschte Ereignisse	Abbruch unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse $\geq 3^a$	Häufige unerwünschte Ereignisse <sup>a,f</sup>
	Gesamtüberlebenszeit	Morbidity	Gesundheitliche Lebensqualität (kranke spezifisches Instrument)	Gesundheitliche Lebensqualität (generisches Instrument EQ-5D)	Schwere unerwünschte Ereignisse	Abbruch unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse $\geq 3^a$	Häufige unerwünschte Ereignisse
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

**Alle Endpunkte von Treatment Switching (C→I) betroffen**

a: 1. Datenschnitt 19.12.2011  
 b: 2. Datenschnitt 25.06.2012  
 c: 3. Datenschnitt 18.12.2012

## Relevante Studie: BREAK-3

### Verfügbarkeit von Ergebnissen zu den einzelnen Endpunkten

Studie	Endpunkte								
	at	at							
BRF113683 (BREAK-3)	hoch	hoch	hoch	hoch	-	-	hoch	-	-

- **Verzerrungspotenzial der für die Bewertung relevanten Endpunkte**
  - „Für alle Endpunkte, zu denen im Dossier auswertbare Ergebnisse vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials ist der hohe Anteil von Patienten, die aus dem Dacarbazinarm in den Dabrafenibarm wechselten (Cross-over-Patienten). **Der Therapiewechsel kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer aller untersuchten Endpunkte ausüben.**“

a: aufgrund des hohen Anteils von Patienten im Dacarbazinarm, die nach der Krankheitsprogression in den Dabrafenibarm wechselten (44% der Patienten zum 1.Datenschnitt 19.12.2011; im Verlauf weiterer 2 Datenschnitte steigt dieser Anteil an)

### BREAK-3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – ITT-Analyse

Daten-schnitt	Anteil Patienten mit Wechsel von Dacarbazin auf Dabrafenib	Effekt OS HR [95%-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
19.12.2011	28 (44%)	0,61 [0,25; 1,48]	nicht belegt
25.06.2012	35 (56%)	0,75 [0,44; 1,29]	nicht belegt
18.12.2012	36 (57%)	0,76 [0,48; 1,21]	nicht belegt

## **BREAK-3: Zusätzliche vom Hersteller geplante Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben**

- Zensierung der Patienten mit Therapiewechsel zum Zeitpunkt des Wechsels
- Ausschluss der Patienten mit Therapiewechsel zum Zeitpunkt des Wechsels
- Verwendung der Behandlung bzw. eines Crossover Indikators als zeitabhängige Kovariate
- Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) (nicht angewendet)
- Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM)
- Iterative Parameter Estimation (IPE)
- → Zusammenfassend: viele der wesentlichen vorgeschlagenen Methoden zur Berücksichtigung von Treatment Switching (C→I)

## **BREAK-3: Zusätzliche vom Hersteller geplante Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben**

- Allen Methoden liegen bestimmte Annahmen zugrunde (Beispiele):
  - Keine Confounder (z.B. Zensierung bei Wechsel)
  - Keine unbeobachteten Confounder (z.B. IPCW)
    - → Situation jeweils wie in nichtrandomisierten Studien
  - „Common treatment effect“ (z.B. RPFSTM)
  
- Vorgehen des Herstellers im Dossier:
  - Narrative Zusammenfassung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen
  - Nicht für alle Datenschnitte durchgeführt
  - → Keine verwertbare Information für die Nutzenbewertung

## BREAK-3: Ergebnisse zum Gesamtüberleben - Sensitivitätsanalysen

Studie	Datenschnitt:	Anzahl Crossover Patienten / Anzahl der zur Kontrollgruppe randomisierten Patienten (%)	Methode	HR	95% KI
BRF113683 (BREAK-3)	25. Juni 2012	35/63 (55,6)	ITT-Analyse	0,75	(0,44; 1,29)
			RPSFTM "on treatment observed"	0,57	(0,22; 1,50)
			RPSFTM "treatment group"	0,52	(0,17; 1,61)
			IPE "on treatment observed"	0,60	(0,26; 1,41)
			IPE "treatment group"	0,52	(0,18; 1,55)
	18. Dezember 2012	36/63 (57,1)*	ITT-Analyse	0,76	(0,49; 1,18)
			RPSFTM "treatment group"	0,55	(0,21; 1,43)
			RPSFTM "on treatment"	0,27	(0,03; 2,19)
			RPSFTM "on treatment observed"	0,55	(0,21; 1,43)
			IPE "treatment group"	0,50	(0,15; 1,64)
			IPE "on treatment"	0,22	(0,02; 2,90)
			IPE "on treatment observed"	0,50	(0,15; 1,63)

### Zusammenfassende Bewertung zu Dabrafenib (A13-35)

Tabelle 14: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dabrafenib

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Dacarbazin	Zusatznutzen nicht belegt
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

## Schlussfolgerungen I

- Treatment Switching (C→I) kann die Ergebnisse **aller** untersuchten Endpunkte beeinflussen (mit Ausnahme solcher, die mit dem Wechsel zusammenhängen)
- Dadurch Nutzenbewertung auf allen Ebenen erschwert
  - Interpretation der Ergebnisse auf Endpunktebene
  - Abwägung der Ergebnisse
- Methoden werden zwar teilweise in Dossiers angewendet, aber nicht hinreichend beschrieben oder begründet

## Schlussfolgerungen II: Anforderungen an Treatment Switching (C→I)

- Notwendige Voraussetzung: Belastbare Antworten zur Fragestellung der Studie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte müssen möglich sein
- Deshalb Treatment Switching (C→I) erst nach mindestens einer aussagekräftigen Interimsanalyse zu patientenrelevanten Endpunkten.
- Die verwendeten Methoden zur Berücksichtigung des Treatment Switching (C→I) möglichst umfassend beschreiben und begründen
- Anzahl der Patienten mit Treatment Switch (C→I) pro Auswertungszeitpunkt (ggf. einschließlich der Gründe)
- Beschreibung, ob und warum die für die Verfahren zugrundeliegenden Annahmen als erfüllt angesehen werden können

## Literatur

- 1. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP et al. Adjusting Survival Time Estimates to Account for Treatment Switching in Randomized Controlled Trials--an Economic Evaluation Context: Methods, Limitations, and Recommendations. *Med Decis Making* 2014; 34(3): 387-402.
- 2. Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 4.
- 3. Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. *Pharm Stat* 2013; 12(6): 348-357.

## Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Im Mediapark 8
- D-50670 Köln
- Telefon +49-221/3 56 85-0
- Telefax +49-221/3 56 85-1
- [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)
- [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

