

Gibt es einen Zusatznutzen durch die Einführung der Kategorie „Anhaltspunkt“ zur Beschreibung der Ergebnissicherheit?

Dr. Carsten Schwenke

Zeltinger Str. 58g

D-13465 Berlin

+49-30-60409712

[consult@scossis.de](mailto:consult@scossis.de)

[www.scossis.de](http://www.scossis.de)

[www.scossis.com](http://www.scossis.com)



# Übersicht

- Ergebnissicherheit
  - Definition der Kategorien
  - Gegenüberstellung der Kategorien
- Bisherige Bewertungen mit Ausgang „Anhaltspunkt“
- Wann wird ein „Anhaltspunkt“ vergeben
  - Surrogate
  - Schwerwiegende Designmängel klinischer Studien
  - Ergebnisse aus Metaanalysen
- Diskussion
- Offene Fragen



# Definition Ergebnissicherheit

- Das IQWiG verwendet die folgenden drei Kategorien zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene:
  - **hohe Ergebnissicherheit:** Ergebnis eines RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
  - **mäßige Ergebnissicherheit:** Ergebnis eines RCT mit hohem Verzerrungspotenzial.
  - **geringe Ergebnissicherheit:** Ergebnis einer nicht randomisierten Studie.
- In der frühen Nutzenbewertung liegt für viele Indikationen im Regelfall eine Phase III Studie mit dem zugelassenen Label vor, zudem gibt es (eher selten) zusätzliche Untersuchungen (nicht-RCT).

# Definition Ergebnissicherheit

Tabelle 2: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage

Aussage	Anforderung		
	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	$\geq 2$	mehrheitlich hoch	„gleichgerichtet“ <sup>a</sup>
Hinweis	$\geq 2$	mehrheitlich mäßig	„gleichgerichtet“ <sup>a</sup>
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	$\geq 2$	mehrheitlich gering	„gleichgerichtet“ <sup>a</sup>
	1	mäßig	statistisch signifikant

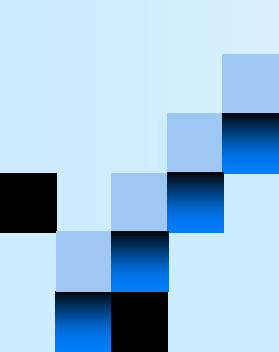
<sup>a</sup>: Zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text.

- In vielen Indikationen entscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen Hinweis und Anhaltspunkt (wenn adäquate Daten vorliegen)



# Anhaltspunkt

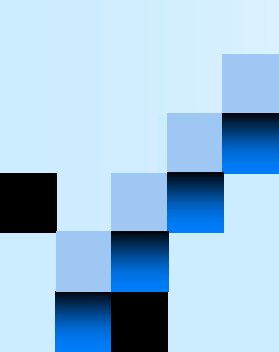
- „Die neue Kategorie "Anhaltspunkt,, drückt aus, dass bestimmte Mindestanforderungen an die vorliegenden Studien zwar erfüllt sind, Aussagen zu Nutzen und Schaden aber dennoch nur mit niedriger Sicherheit möglich sind.“ (IQWiG-Pressemitteilung, 23.09.2011)



# Bisherige Bewertungen mit Ausgang „Anhaltspunkt“

## ■ Onkologie

- CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2 : „Frequently, only one single study is foreseen for a specific indication.“
- Capazitaxel (hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom (mHRPC) )
  - Eine pivotale Studie als Basis für die regulatorische Zulassung
  - „Bei Patienten < 65 Jahre ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC über die gesamte Beobachtungsdauer zwar auch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC, jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Anhand dieser Datenlage wird der Hinweis auf Interaktion für diese Subgruppe so interpretiert, dass das Vorliegen eines Zusatznutzens bei Patienten < 65 Jahre mit Unsicherheit behaftet ist. Es erfolgt eine Herabstufung der Ergebnissicherheit des statistisch signifikanten Resultats der Gesamtpopulation (Hinweis zu Anhaltspunkt).“ (IQWiG Report)

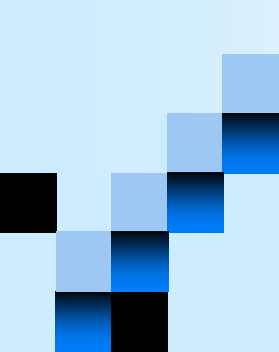


# Bisherige Bewertungen mit Ausgang „Anhaltspunkt“

- Onkologie

- Eribulin (Brustkrebs)

- Eine pivotale Studie als Basis für die regulatorische Zulassung
    - „Für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, ergab sich zum 1. Auswertzeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Eribulin, zum 2. Auswertzeitpunkt war das Ergebnis hingegen nicht mehr statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Eribulin für die Untergruppe der Patientinnen, die nicht mehr mit einem Taxan oder Anthrazyklin behandelt werden können.“ (IQWiG Report)



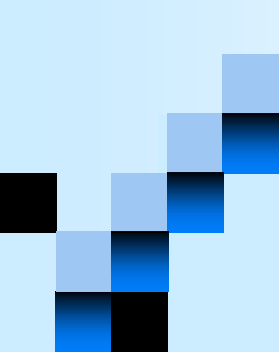
# Bisherige Bewertungen mit Ausgang „Anhaltspunkt“

- Andere Indikationen

- Fingolimod (Multiple-Sklerose)

- Abwägung des Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen und der „unsicheren Datenlage bei anderen Endpunkten [...], da aufgrund der kleinen Patientenpopulation die Schätzungen unpräzise sind.“ (IQWiG Report)
    - „Darüber hinaus besteht auch aufgrund der beschriebenen Problematik der Abgrenzung der Patientengruppe gemäß Zulassung eine höhere Unsicherheit. Diese unsichere Datenlage führt insgesamt zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit der Aussage zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt.“ (IQWiG Report)





# Bisherige Bewertungen mit Ausgang „Anhaltspunkt“

- Andere Indikationen

- Telaprevir (chronische Hepatitis C (cHCV))

- „Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Telaprevir im SVR. Dabei ergab sich ein Hinweis darauf, dass die Ergebnisse je nach Zirrhose-Status (Zirrhose; keine Zirrhose) unterschiedlich sind (Interaktionstest). Das Ergebnis war bei Patienten ohne Zirrhose statistisch signifikant, bei Patienten mit Zirrhose nicht. Letzteres führte zu einer Abschwächung der Ergebnissicherheit, nicht aber zu einer gänzlichen Negierung eines möglichen Effekts, da der Interaktionstest selbst nur einen Hinweis auf eine Effektmodifikation lieferte.“ (IQWiG Report)
    - „Für vorbehandelte Patienten (Non-Responder) mit Zirrhose ergibt sich [...] ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Telaprevir.“ (IQWiG Report)



# Wann wird ein „Anhaltspunkt“ vergeben?

- RCTs mit gewichtigem Verzerrungspotential = mäßige Ergebnissicherheit
- Abstufung von Hinweis auf Anhaltspunkt
  - Unpräzise Schätzungen in Subgruppen mit signifikanter Interaktion
  - Gleichgerichtete aber nicht für jede Subgruppe signifikante Ergebnisse
  - Onkologie: gleichgerichtete aber nicht zu jedem Zeitschnitt signifikante Ergebnisse bzgl. OS



# Wann wird ein „Anhaltspunkt“ vergeben?

- Surrogate (Rapid Report A10-05)
  - Hohe Aussagesicherheit, mindestens mittlere Korrelation
    - Beleg, ggfs. auf Hinweis abgestuft
    - oder Hinweis (80% KI des Effekts für Surrogat > STE)
  - Eingeschränkte Aussagesicherheit, mindestens mittlere Korrelation
    - Hinweis, ggfs. auf Anhaltspunkt abgestuft
    - oder Anhaltspunkt (80% KI des Effekts für Surrogat > STE)
  - Mäßige Aussagesicherheit, mindestens mittlere Korrelation
    - Hohe Korrelation: Anhaltspunkt, ggfs. auf „keine“ abgestuft
    - Mittlere Korrelation: Anhaltspunkt (95% KI des Effekts für Surrogat > STE)



# Wann wird ein „Anhaltspunkt“ vergeben?

- Schwerwiegende Designmängel klinischer Studien
  - Im Methodenpapier 4.0 des IQWiG sind keine Beispiele genannt
- Metaanalysen
  - Ergebnissicherheit beruht auf eingeschlossene Studien, d.h. Anhaltspunkt, wenn Studien mit mehrheitlich geringer Ergebnissicherheit zusammengefasst werden
- Indirekte Vergleiche
  - Stellungnahme IBS-DR, IQWiG, GMDS: In der Regel nur Aussagen mit einer geringeren Ergebnissicherheit möglich (d.h. Hinweis oder Anhaltspunkt)



# Diskussion

- Eine positive Nutzenbewertung (d.h. mindestens ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen) ist die Eintrittskarte in die Preisverhandlungen
- In vielen Indikationen liegt für die **frühe** Nutzenbewertung regelhaft nur eine RCT vor, d.h. im Höchstfall ein Hinweis
- Viele Gründe können zu einer Verringerung der Ergebnissicherheit führen
- Ohne die Kategorie „Anhaltspunkt“ würden viele Produkte keinen Zusatznutzen zeigen können



# Diskussion

- „Die Möglichkeit der Befristung sei z.B. vorstellbar, wenn sich der G-BA aufgrund schwacher Evidenz für einen Anhaltspunkt ausspreche und gleichzeitig dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gäbe, weitere Studien durchzuführen.“ (G-BA Expertengespräch, 22. März 2012)
  
- ⇒ Hoher Zusatznutzen durch die neue Kategorie „Anhaltspunkt“
  - ⇒ Einstieg in die Preisverhandlungen
  - ⇒ Wiedereinreichung wird ermöglicht durch Befristung der Verordnung
    - ⇒ Höhere Kosten durch zusätzlich erforderliche Studien (wenn sie ethisch vertretbar sind).
    - ⇒ Bsp. Onkologie, Endpunkt OS in der Regel nicht kurzfristig beobachtbar (d.h. Langzeitstudien notwendig)



# Offene Fragen

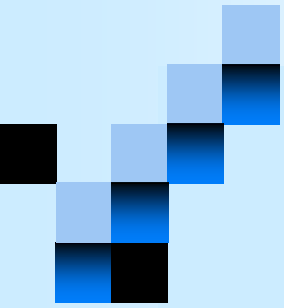
- Wie wirkt sich die Ergebnissicherheit auf die Preisverhandlungen aus, d.h. wie geht die Ergebnissicherheit in den Preis ein?
- Sollte es bei den vier Kategorien (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt, keine) bleiben oder ist es sinnvoll, für die **frühe** Nutzenbewertung weitere (Zwischen-) Kategorien einzuführen?
  - Bsp: Es liegen eine RCT mit Designmängeln vor (mäßige Ergebnissicherheit, sowie eine nicht-interventionelle Studie (geringe Ergebnissicherheit), beide gleichgerichtet und signifikant  
=> zu viel für einen Anhaltspunkt, zu wenig für einen Hinweis
  - Bsp. Onkologie: Eine RCT, die mittels nicht validierbarem Surrogatendpunkt vorzeitig wegen sehr hoher Wirksamkeit auf Verlangen der regulatorischen Behörden abgebrochen wird  
=> Kein Zusatznutzen belegbar (Surrogat nicht validierbar, kein OS)?



# Offene Fragen

- Gesamtschau des Zusatznutzens
  - Methoden zum Kombinieren von Endpunkten verschiedener Ergebnissicherheit





Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!