



Zulassungsstudien und Anwendungsgebiet

Erfahrungen aus der frühen Nutzenbewertung

Thomas Kaiser
IQWiG im Dialog 2013
Köln, 21.06.2013



AM-NutzenV

- Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen ...
- Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigte Produktinformation ...
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine ... zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet

3.3.1 Stellenwert des Zulassungstatus

Die **Beauftragung des Instituts** zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA erfolgt i. d. R. **im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.)** der zu untersuchenden Arzneimittel...

... denkbar, dass Studien, in denen **Arzneimittel außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt** werden, ... zu einer **Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patienten**, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen.

Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien ...
umgegangen wird, die nicht innerhalb der ... Zulassung
durchgeführt wurden.

Ist ... **hinreichend sicher plausibel oder gar
nachgewiesen**, dass die ... Ergebnisse auf Patienten, die
gemäß Zulassung behandelt werden, **anwendbar sind**,
können die Ergebnisse dieser Studien in die
Nutzenbewertung **einbezogen werden**.

Primär relevante Abschnitte der Fachinformation

- 4.1 Anwendungsgebiete
- 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung
- 4.3 Gegenanzeigen
- 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
- (4.5 Wechselwirkungen)

4 Beispiele

Beispiel 1: Ticagrelor (A11-02)

Zulassungsstudie PLATO:

- Ticagrelor + ASS vs. Clopidogrel + ASS
- 43 Länder weltweit, u.a. Nordamerika
- ASS-Dosis bis zu **325 mg**

Fachinformation:

... sollte Brilique mit einer ASS-Erhaltungsdosis im Bereich von **75–150 mg** angewendet werden.

Beispiel 1: Ticagrelor (A11-02)

Fachinformation:

Die Hazard Ratio zum primären Endpunkt war in **Nordamerika...für Clopidogrel günstiger**, während ... in allen anderen Regionen Ticagrelor günstiger war (p-Wert für die Interaktion=0.045).

Explorative Analysen deuten auf einen möglichen **Zusammenhang mit der ASS-Dosis** hin...

Brilique begleitende **ASS-Tagesdosen** sollten **75–150 mg** betragen.

Beispiel 1: Ticagrelor (A11-02)

Dossier des pharmazeutischen Unternehmers:

...für das Dossier zur Nutzenbewertung **zusätzliche Auswertungen** der PLATO-Studie durchgeführt ... sog. „**ASS \leq 150 mg-Population**“. Diese zusätzlichen Auswertungen wurden als supplementärer Bericht **eingereicht**.

Beispiel 1: Ticagrelor (A11-02)

Nutzenbewertung des IQWiG:

- auf Basis der speziell eingereichten Analysen möglich

Zusammenfassung Ticagrelor (A11-02)

Zulassung

- Dosis der ASS-Begleittherapie im Vergleich zur Zulassungsstudie eingeschränkt; Grund: Effektmodifikation

Dossier

- spezielle Auswertung vorgelegt

Nutzenbewertung

- auf Basis der speziellen Auswertung möglich

Beispiel 2: Fingolimod (A11-23)

4.1 Anwendungsgebiete

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Anwendungsgebiet Schweiz:

Gilenya ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose (MS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.

Jede RRMS: Erst- und Zweitlinientherapie

Hochaktive RRMS: Zweitlinientherapie

Rasch fortschreitende schwere RRMS: Erst- und Zweitlinientherapie

Beispiel 2: Fingolimod (A11-23)

Zulassungsstudie TRANSFORMS

- Fingolimod vs. Interferon (IFN)
- Breites Patientenspektrum
 - mit oder ohne Interferon-Vorbehandlung (je ca. 50%)
 - RRMS mit hoher oder niedriger Krankheitsaktivität (?%)
 - rasch fortschreitende schwere RRMS (7%)

4.1 Anwendungsgebiete

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta Interferon.

Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr andauernden) Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder“), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Hochaktive RRMS: Zweitlinientherapie



Rasch fortschreitende schwere RRMS: Erst- und Zweitlinientherapie

Beispiel 2: Fingolimod (A11-23)

Dossier des pharmazeutischen Unternehmers:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: wie G-BA

- RRMS ohne ausreichende IFN-Vorbehandlung
Teilpopulation TRANSFORMS
- RRMS mit ausreichender IFN-Vorbehandlung
Indirekter Vergleich mit Glatirameracetat
- Rasch fortschreitende schwere RRMS:
Teilpopulation TRANSFORMS

Beispiel 2: Fingolimod (A11-23)

Bewertung IQWiG:

Hochaktive RRMS ohne ausreichende IFN-Vorbehandlung

- Vom pU gebildete Teilpopulation bildet weder notwendige Krankheitsaktivität noch Vorbehandlung ab
→ aus inhaltlichen Gründen ungeeignet

Hochaktive RRMS mit ausreichender IFN-Vorbehandlung

- s.o., plus: Studien mit Glatirameracetat andere Population

Rasch fortschreitende schwere RRMS

- Teilpopulation geeignet

Beispiel 2: Fingolimod (A11-23)

Zusammenfassung:

Zulassung

- Enge Zulassung trotz Zulassungsstudien mit breiten Einschlusskriterien (analog Natalizumab)

Dossier

- Spezielle Auswertungen für 3 Fragestellungen vorgelegt

Nutzenbewertung

- Nur teilweise auf Basis der speziellen Auswertung möglich (7% der Zulassungsstudie)

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Zulassungsstudien C204, C209 und C215

- Rilpivirin vs. Efavirenz (jeweils plus Sockeltherapie)
- Patienten nicht vorbehandelt
- Viruslast **> 5.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml**

Fachinformation:

... bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von **≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml**

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Dossiers der pharmazeutischen Unternehmer:

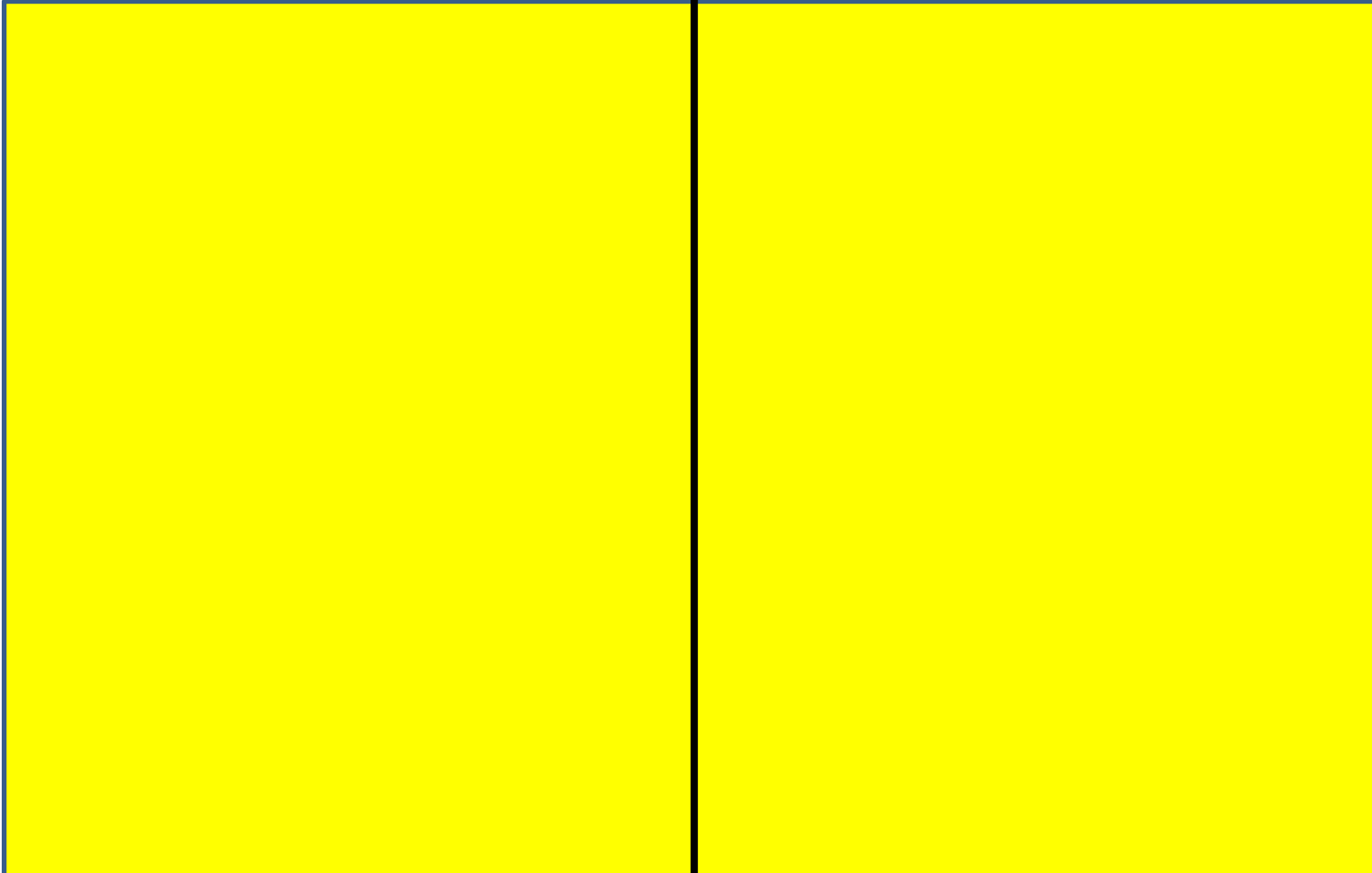
A12-04 (Monopräparat)

- Analysen für Zulassungspopulation
- Subgruppenanalysen innerhalb der Zulassungspopulation

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Rilpivirin

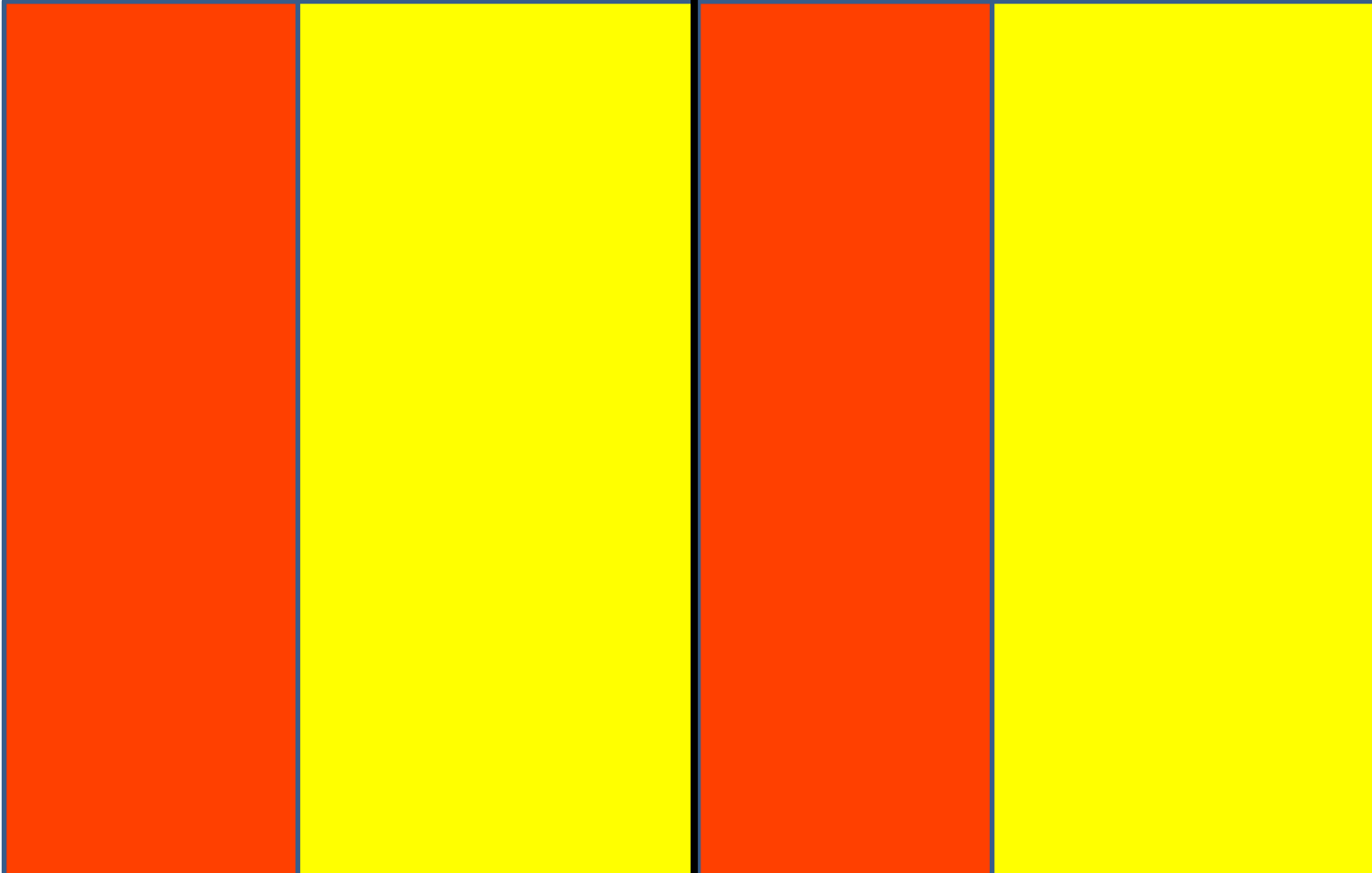
Efavirenz



Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Rilpivirin

Efavirenz



Männer

Frauen

Männer

Frauen

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Rilpivirin

Efavirenz

≤ 100.000

> 100.000

Männer

Frauen

Männer

Frauen

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Dossier des pharmazeutischen Unternehmers:

A12-04 (Monopräparat)

- Analysen für Zulassungspopulation
- Subgruppenanalysen innerhalb der Zulassungspopulation

A12-02 (Kombinationspräparat R/Emtricitabin/Tenofovir)

- Analysen für Zulassungspopulation
- Keine Subgruppenanalysen innerhalb der Zulassungspopulation

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Nutzenbewertung:

- Für A12-04 auf Basis der vorgelegten Zusatzauswertungen inkl. Subgruppenanalysen, dort Effektmodifikation
- Für A12-02 nur teilweise möglich, da Subgruppenanalysen fehlten (wurden im Stellungnahmeverfahren nachgereicht)

Beispiel 3: Rilpivirin (A12-02 / A12-04)

Zusammenfassung:

Zulassung

- Zulassungseinschränkung wegen Resistenzentwicklung bei hoher Viruslast

Dossier

- 2 Arzneimittel, 2 pU, gleiche Studien, aber 2 Vorgehensweisen

Nutzenbewertung

- Dossier A12-04: Bewertung vollständig möglich
- Dossier A12-02: Dossier inhaltlich unvollständig

Beispiel 4: Dapagliflozin (A12-18)

Fachinformation

Bei Personen mit **moderater Niereninsuffizienz** ... hatte ein höherer Anteil an mit Dapagliflozin behandelten Personen **Nebenwirkungen**...

Die Anwendung von Forxiga bei ... moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen ...

Aufgrund der **begrenzten Therapieerfahrung** ... bei Patienten **im Alter von 75 Jahren und älter** nicht empfohlen.

Beispiel 4: Dapagliflozin (A12-18)

Dossier

Fragestellung folgt den Vorgaben der Fachinformation, aber

- teilweise wurden spezielle Analysen für die relevante Zulassungspopulation vorgelegt
- teilweise (bei den selben Studien!) nicht

(für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Studien nicht die Fragestellung beantwortet haben)

Beispiel 4: Dapagliflozin (A12-18)

Fachinformation Dapagliflozin:

Die empfohlene Dosis ist 10 mg Dapagliflozin einmal täglich.

Fachinformation Vergleichstherapie (Glipizid):

Die Dosisanpassung bei allen Patienten, sowohl steigend als auch fallend, erfolgt im Abstand von jeweils mehreren Tagen in Stufen von 2,5 mg bis 5 mg.

Beispiel 4: Dapagliflozin (A12-18)

Zulassungsstudie D1690C00004:

Dapagliflozin: Titration 2,5 – 5 – 10 mg

Glipizid: Titration 5 – 10 – 20 mg

➔ Ergebnisse für zugelassene Anwendung nicht interpretierbar

Zusammenfassung:

Zulassung

- Zulassungseinschränkung wegen Nebenwirkungen (Patienten mit Niereninsuffizienz) und unzureichender Daten (Alter)
- Vorgaben zur Titration (Dapagliflozin nein, Glipizid nein)

Dossier

- Dossier bezüglich Zulassungseinschränkung inkonsistent
- Titrationsproblem wurde nicht adressiert

Nutzenbewertung

- Zulassungseinschränkung: keine Relevanz, da Studien aus anderen Gründen ungeeignet waren
- Titration: Studie nicht für zugelassene Anwendung interpretierbar

- Die Zulassung bildet nicht zwangsläufig das Design der Zulassungsstudien 1:1 ab.
- Gründe sind nach bisheriger Erfahrung insbesondere spezifische (d.h. in den Zulassungsstudien beobachtete) oder übergreifende (d.h. im Anwendungsgebiet bekannte) Bedenken bei der Nutzen-Risiko-Abwägung.
- Das diskutierte Problem ist kein formales, sondern ein inhaltliches.
- Die Zulassung wird in Dossiers mal mehr, mal weniger beachtet, und selbst innerhalb eines Dossiers teilweise inkonsistent.

- **Populationsbezogene Einschränkungen** lassen sich häufig, aber nicht immer durch **spezielle Analysen** für die Zulassungspopulation lösen.
- Wurde in der Studie die **Zulassung der Vergleichsintervention bezüglich Art der Anwendung** (z.B. Dosis, Titration, Therapiedauer) **nicht beachtet**, ist das Problem auch durch spezielle Analysen **ggf. nicht mehr zu lösen**.
- **Dasselbe gilt für das neue Arzneimittel**, falls die Zulassung eine andere Anwendung vorsieht als in der Studie.

Wie kann das Problem im Dossier minimiert werden?

- Die **Zulassung sollte** sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die Vergleichstherapie **konsequent beachtet werden**.
- Das **Problem** sollte **explizit adressiert** werden, z.B. durch
 - **Spezielle Analysen** für die Zulassungspopulation (inkl. Subgruppenanalysen innerhalb dieser Population)
 - **Nachweis der Anwendbarkeit** von Studien / Teilpopulationen / Anwendungssituationen auf die zugelassene Situation (die Beweislast liegt beim pU!)

Aber: nicht jede Studie lässt sich passend machen

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
- www.iqwig.de

