

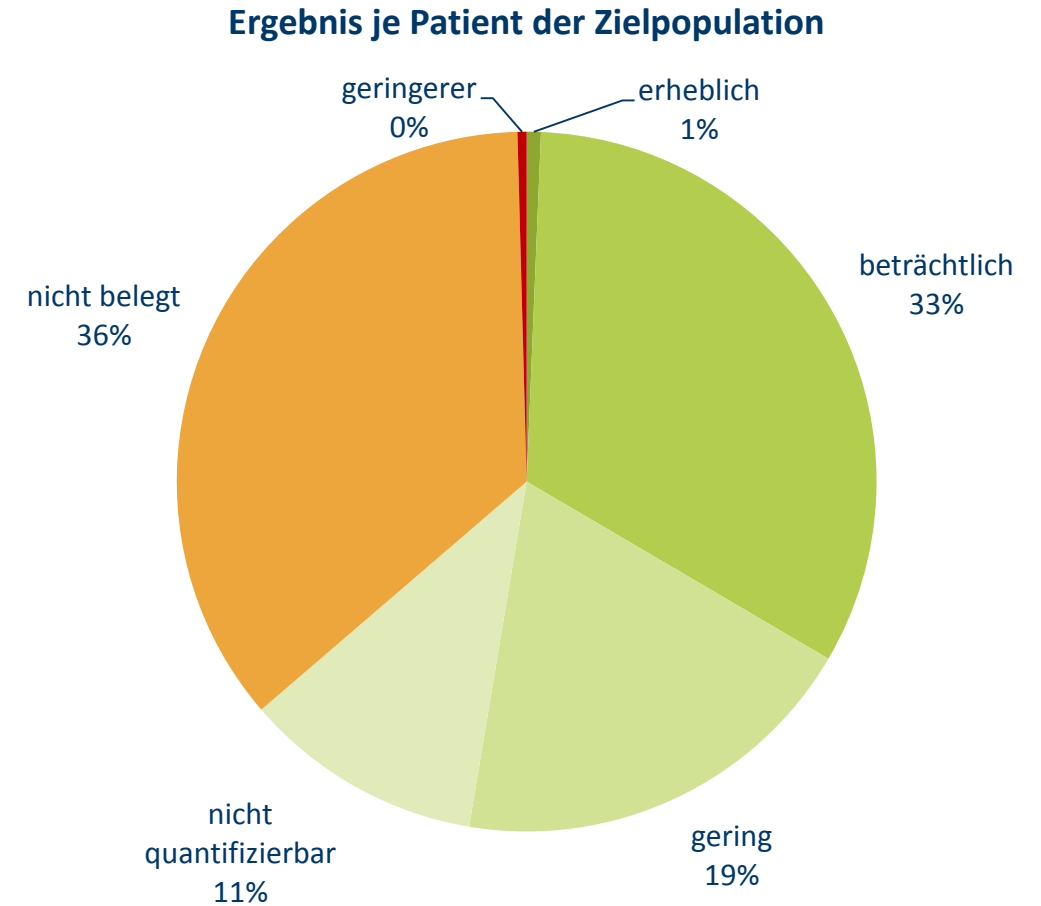
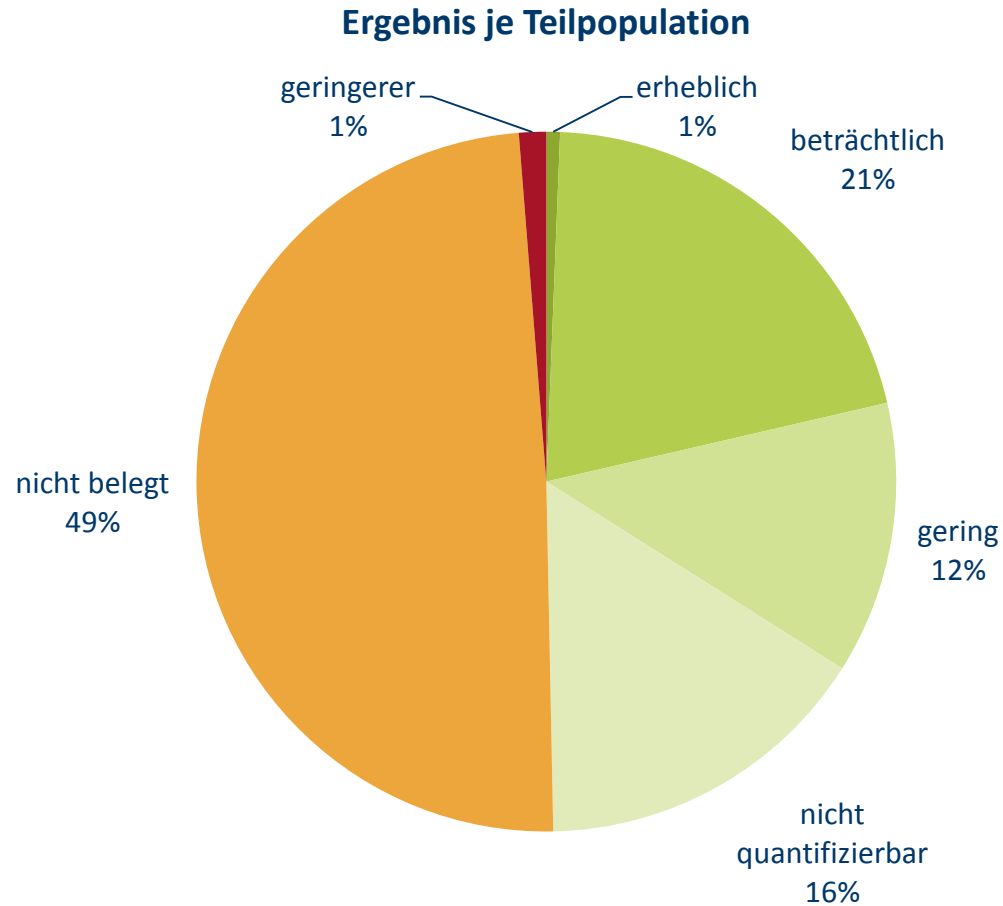
Nutzenbewertung mit Augenmaß

Eckpunkte zum sinnvollen Umgang mit Surrogaten in der Onkologie

Hans-Holger Bleß IGES Institut

Berlin, 9. November 2017

G-BA Nutzenbewertungen für Onkologika bisher insgesamt ausgewogen



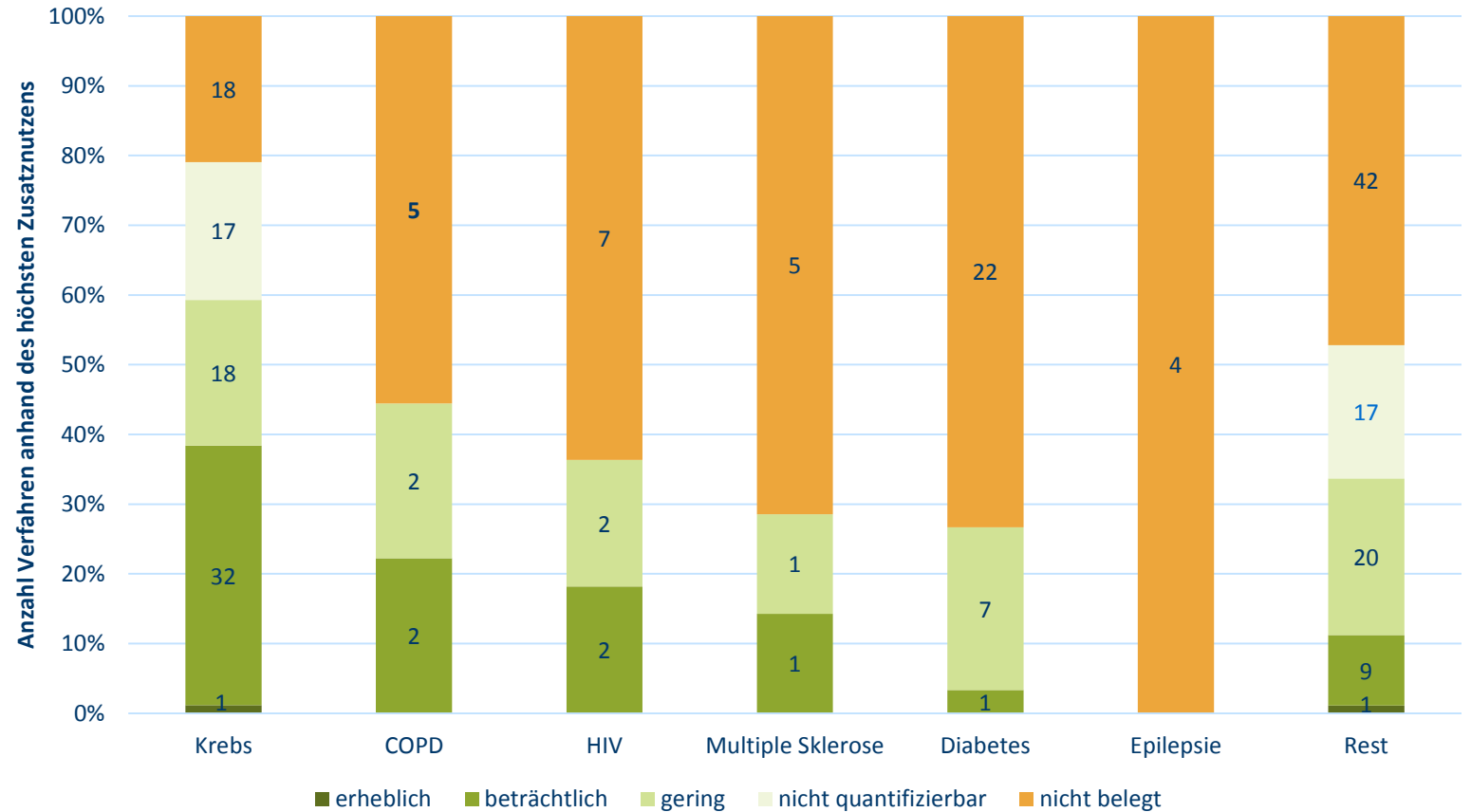
Quelle: IGES ARA 2017 (Stand: 6. April 2017)

Bewertungsergebnisse unterscheiden sich deutlich zwischen Indikationsgebieten

Onkologie: Fast 80% der Verfahren mit Zusatznutzen

Diabetes: Fast 80% der Verfahren ohne Zusatznutzen

Hauptgrund: Langfristige Endpunkte, Umgang mit Surrogaten



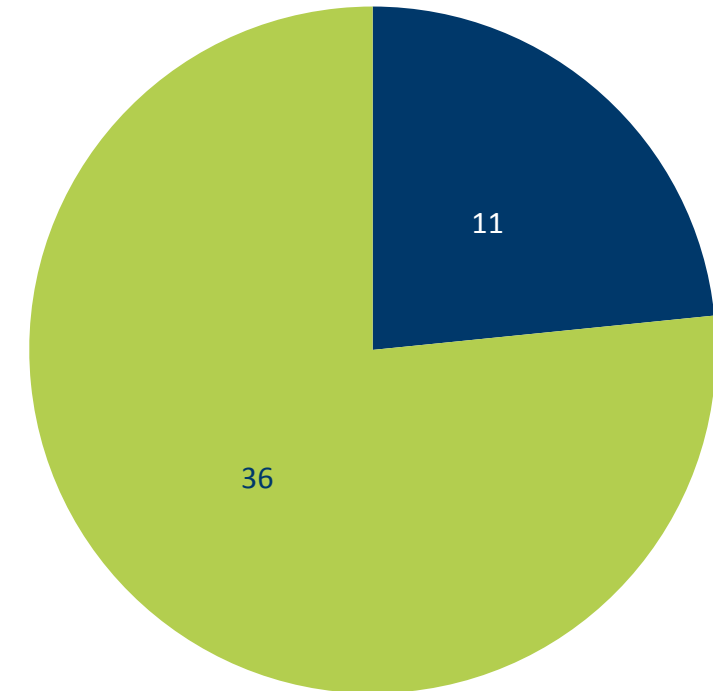
Quelle: IGES ARA 2017 (Stand: 6. April 2017)

Drei Viertel aller onkologischen Neueinführungen seit 2011 betrafen zumindest teilweise Patientenpopulationen in späteren Therapielinien¹

- Zweitlinie: Kurzfristige Endpunkte (End-of-Life-Situation)
- Erstlinie: Langfristige Endpunkte, Surrogate

In keinem der 83 analysierten Verfahren aus dem Bereich Onkologie akzeptiert das IQWiG das PFS als patientenrelevant.²

Therapielinie nutzenbewerteter Onkologika



- Erstlinientherapie in allen Patientenpopulationen
- Mindestens eine Patientenpopulation in späterer Therapielinie

1: IGES ARA 2017 (Stand: 6. April 2017)

2: QuintilesIMS. PFS Recherche - Argumente für die Patientenrelevanz in bisherigen AMNOG Verfahren. 2017

Symptomatik in Zulassungsstudien

- Geringer Anteil symptomatischer Patienten in erster Therapielinie
- Leitliniengerechte Behandlung sieht häufig Therapieumstellung vor Eintritt klinischer Symptome vor
- Abbildung aktueller, evidenzbasierter und versorgungsrepräsentativer Behandlungsschemata in Zulassungsstudien kann Nachweis von Effekten auf Symptomatik unmöglich machen

Gesamtüberleben in Zulassungsstudien

- Langer Zeitrahmen nach Erstlinientherapie und Zulassung nach Erreichen primärer Endpunkte (teilweise anhand vorläufiger Datenschnitte)
- Multiple Interaktion mit einer stetig steigenden Anzahl von Folgetherapien
- Bestimmung der individuellen Therapiesequenz durch behandelnden Arzt unter Berücksichtigung von Vortherapien, Verträglichkeitsaspekten und Patientenpräferenzen
- Isolation des Effekts einer Erstlinientherapie oftmals methodisch nicht möglich

Anerkennung von PFS im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aktuell nur bei einer Validierung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte

- Wirkstoffklassenspezifische Validierung als Surrogat z.B. für Symptomatik (Morbidität) oder Gesamtüberleben (Mortalität) erforderlich
 - Besondere Problematik bei 1st-in-class Präparaten
- Strenge methodische Anforderungen des IQWiG: Validierung \neq Korrelation
- Häufige Ablehnung durchgeführter Validierungsansätze (z.B. Palbociclib)

Methodische und ethische Herausforderungen können Validierung unmöglich machen

- Vielzahl von Folgetherapien und wirkstoffspezifische Evidenzsituation zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung machen Validierung regelhaft unmöglich
- Ethische Grenzen einer Validierung von PFS als Surrogat für Symptomatik: Evidenzbasierter Nachweis würde Eintritt symptomatischer Progression trotz bildgebender Kenntnis und Therapiemöglichkeiten erfordern

In keinem der 83 onkologischen Verfahren akzeptiert das IQWiG das PFS als patientenrelevant

IQWiG

- Die EMA diskutiert das PFS als Endpunkt nur in Zusammenhang mit den Zulassungsanforderungen (Wirksamkeit und Unbedenklichkeit).
- Die Patientenrelevanz von Therapieeffekten im Vergleich zur ZVT sind nicht Gegenstand der Diskussion über das PFS durch die EMA.
- Die Erhebung des PFS über RECIST-Kriterien erfolgt ohne Erfassung der Symptomatik und ist daher schwer als patientenrelevant zu bestimmen.

G-BA

- Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität und Morbidität.
- Die Morbiditäts-Komponente wird nicht symptombezogen erhoben, sondern mittels bildgebender Verfahren.
- Hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

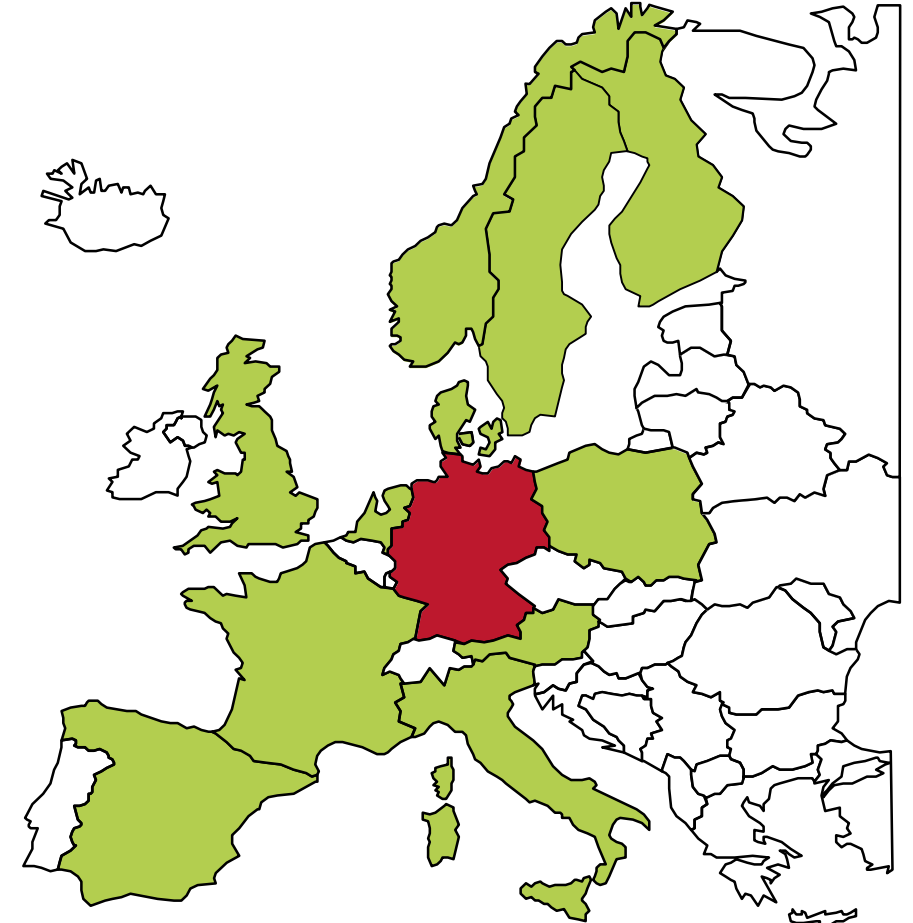
Europäische HTA-Behörden akzeptieren PFS im Rahmen der Nutzenbewertung „mit Augenmaß“

Deutschland ist das einzige Land mit einer HTA-Behörde, die PFS als patientenrelevanten Outcome-Parameter explizit ablehnt.¹

In den Europäischen HTA-Agenturen wird OS zwar dem PFS generell als Endpunkt vorgezogen.

Eine Akzeptanz des PFS ist jedoch unter verschiedenen Maßgaben möglich:

- Klarer Zusammenhang („Association“ ≠ „Validation“) zwischen Surrogat und finalem Outcome-Parameter
- Palliatives Setting
- Untermauerung mit weiteren Outcome-Parametern
- Fehlen anderer patientenrelevanter Outcome-Parameter



Quelle: IGES Institut (Darstellung aus den verfügbaren Quellen europäischer HTA-Behörden)
¹Schmitter et al. (2016)

Argumentation für die Anerkennung von PFS durch EU5 HTA-Agenturen

Land	Agentur	Position
Deutschland	IQWiG	Dem PFS wird keine direkte Patientenrelevanz zugeschrieben.
Frankreich	HAS	PFS alleine kann auch ohne OS für Zusatznutzen (geringeren Ausmaßes) herangezogen werden.
England	NICE	Das PFS wird explizit als Outcome-Parameter genannt und als Basis für einen Nutzenclaim bezüglich eines verlängerten Überlebens in obligaten ökonomischen Analysen anerkannt.
Italien	AIFA	Im Allgemeinen liegen bei einem erhöhten OS weniger Hürden vor als beim PFS. Obwohl das PFS von den Zulassungsbehörden akzeptiert wird, bleiben im Rahmen einer Analyse zu Erstattungszwecken viele Zweifel bezüglich der korrekten Platzierung des Wirkstoffs im Behandlungsverlauf.
Spanien	AETS AQuAS	Sowohl PFS als auch OS werden akzeptiert und als Parameter für Erstattungsverhandlungen verwendet. Die Beurteilung eines Wirkstoffes basiert jedoch nicht ausschließlich auf diesen EP.

Quelle: IGES Institut (Darstellung aus den verfügbaren Quellen europäischer HTA-Behörden)

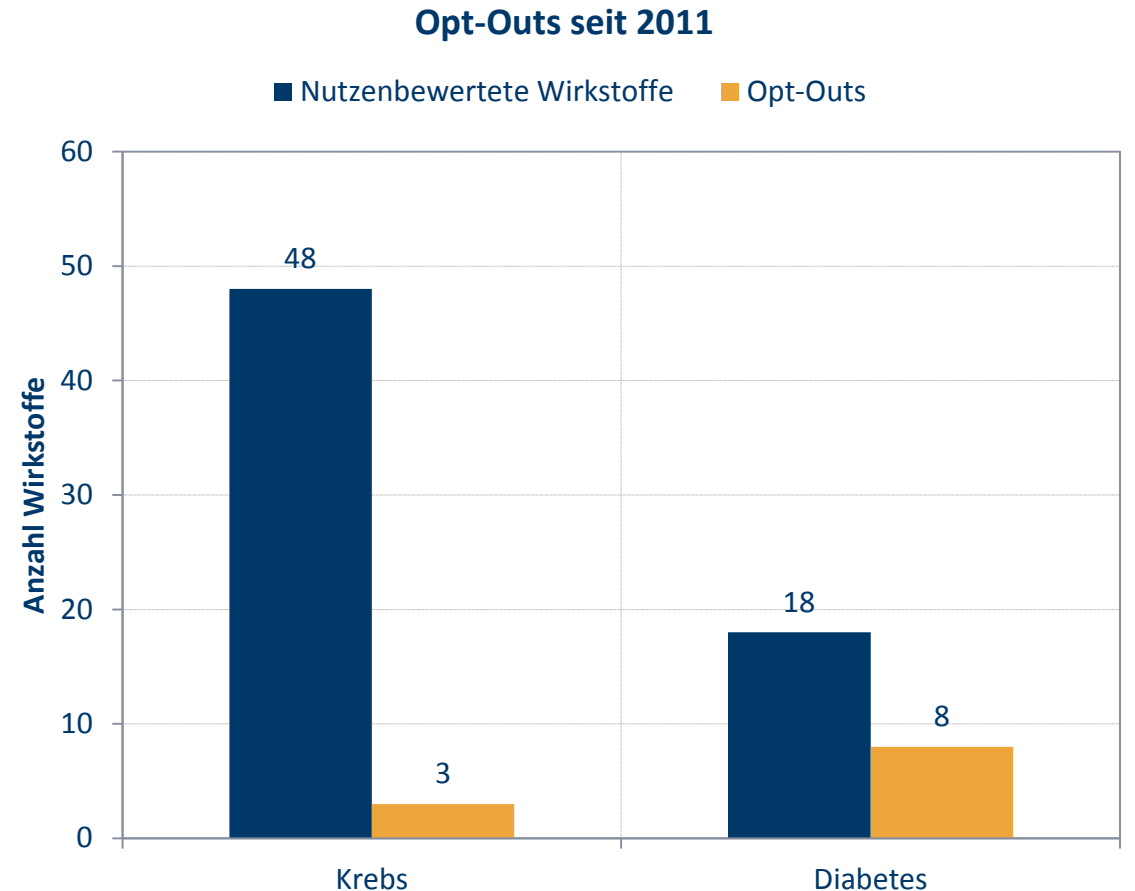
„Kein Zusatznutzen“ mit erheblichen Auswirkungen auf die Verfügbarkeit

Fast die Hälfte der seit 2011 nutzenbewerteten Antidiabetika sind inzwischen auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich

Mit zunehmender Einführung von Erstlinien-Onkologika könnten sich ähnliche Auswirkungen auf die Versorgung ergeben

Insbesondere Add-On-Therapien sind gefährdet, wenn die Basistherapie als Monotherapie die ZVT darstellt

„Der GKV-Spitzenverband vertrat die Ansicht, dass [...] auf Grund des Add-On-Charakters [...] die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie [...] Null wären.“



Quelle: IGES ARA 2017 (Stand: 6. April 2017)
Schiedspruch Mepolizumab

Nutzenbewertung von Palbociclib (+Letrozol): Keine Anerkennung von PFS durch G-BA

Population	ZVT	OS	PFS	Morbidität	QoL	UE 3/4	Saldierung ZN
Postmenopausal, 1 st -line	Letrozol	Nicht signifikant	Nicht herangezogen	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Höherer Schaden	Kein ZN
Prä- und perimenopausal, 1 st line	Tamoxifen	Keine Daten vorgelegt					Kein ZN
Postmenopausal, 2 nd -line	Fulvestrant	Nicht signifikant	Nicht herangezogen	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Höherer Schaden	Kein ZN
Prä- und perimenopausal, 2 nd -line	Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Nicht signifikant	Nicht herangezogen	Nicht signifikant	Nicht signifikant	Höherer Schaden	Kein ZN

Quelle: G-BA TrG Nutzenbewertung Palbociclib

Für CDK4/6-Inhibitoren könnten Marktrücknahmen aus der Nichtanerkennung von PFS resultieren

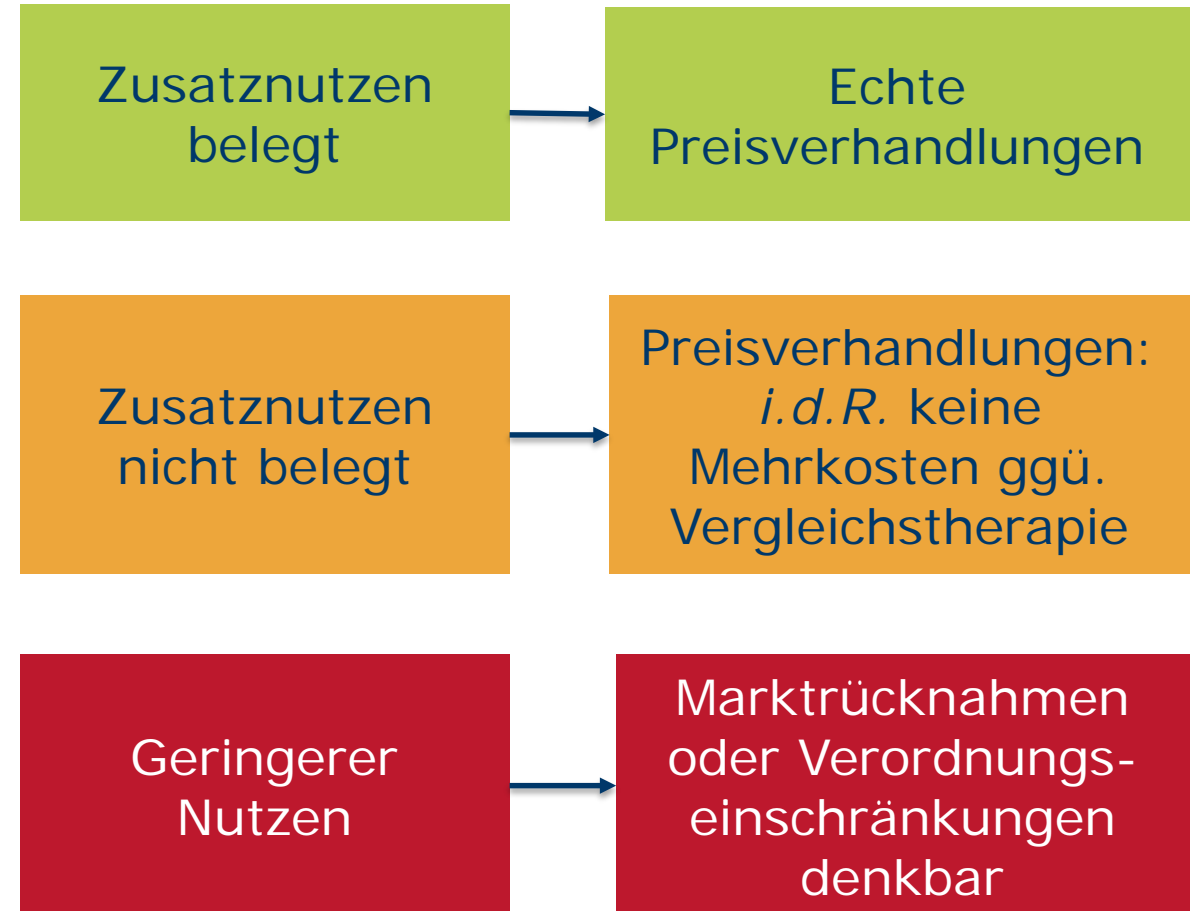
Bei geringerem Nutzen/fehlendem Zusatznutzen ist eine sinnvolle Preisbildung nicht möglich

- Keine Mehrkosten bei Add-On-Therapie nicht sinnvoll abbildbar

Marktrücknahmen sind dann ein wahrscheinliches Szenario

Rückschlag für die Versorgung von Patientinnen mit mMammaCa ist zu befürchten

- „break-through-status FDA“



Quelle: §§ 12, 35a, 92,, 130b SGB V, Verfahrensordnung G-BA

Anerkennung von PFS als eigenständigen Endpunkt im Rahmen des G-BA Ermessensspielraums möglich

„Hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.“²

- GKV: Deutliche Ablehnung von PFS als validem Endpunkt bzw. Surrogat für OS. Argumente gegen OS als primären Endpunkt seien nicht stichhaltig.
 - Internationale Kooperationen zur Erreichung der benötigten Probanden
 - Cross over ethisch nur bei Erreichen patientenrelevanter Endpunkte notwendig
 - Festlegung der Folgetherapien möglich; bei EBM-basierter Therapie kaum Unterschiede
 - PFS bei radiologischer Bestimmung nach RECIST mit erheblichen Unsicherheiten behaftet; für Nutzenbewertung ungeeignet
- KBV/KVen: Bei kritischer Haltung zu PFS, ggf. Akzeptanz bei längerer Lebenserwartung²
- DKG: Keine dezidierte Positionierung zu Patientenrelevanz von PFS.^{2,*}

DGHO fordert Diskussion über Morbiditätsparameter bei 1st-line

- OS alleine für bestimmte Krankheitssituationen nicht ausreichend

Eine Anerkennung von PFS wäre im Einzelfall ohne Eingriff in den Rechtsrahmen des AMNOG oder die Verfahrensordnung des G-BA möglich.

1: Diskussionsveranstaltung zur Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel 29.11.2010 (Prof. Dr. med Axel Heyll, Dr. med. Klaus-Peter Thiele)

2: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Zusammenfassende Dokumentationen, Beschlüsse, TrG, Wortprotokolle mündliche Anhörungen

*: Themenkomplex Nutzenbewertung von Onkologika auf DKG-Seite überlagert durch Diskussion zu ambulant spezialärztliche Versorgung (ASV) - Wettbewerb zwischen ndgl. Onkologen und spezialisierten Krankenhausambulanzen bei der Behandlung von Krebspatienten

Kernthesen des Eckpunktepapiers

1. Progression ist bei mMammaCa patientenrelevant

- Therapieziel: Tumorwachstum verhindern bevor Symptomatik eintritt
- Negative Auswirkungen einer Progression auf Lebensqualität und gefühlte Gesundheit
- Therapiewechsel möglichst lange verhindern: Ausschöpfung von Therapieoptionen, Non-Responder-Risiko, Nebenwirkungsprofil

2. Progression ist als Studienendpunkt bei mMammaCa ethisch und methodisch geboten

- OS-Daten sind zum Zeitpunkt der fNB noch nicht verfügbar
- Auch bei Verfügbarkeit hohes Verzerrungspotential durch Vielzahl von Folgetherapien

3. Europäische HTA-Agenturen akzeptieren Progression als Endpunkt „mit Augenmaß“

- Harmonisierung des Umgangs mit Progression zwischen Zulassung und HTA im Ausland
- Pharma-Dialog: Verbesserung der Harmonisierung zw. G-BA und Zulassungsbehörden angestrebt
- Vermeidung einer Wiederholung der „Diabetes-Problematik“ in der Onkologie

Akzeptanz von PFS mit Augenmaß würde negative Auswirkungen auf die Versorgung vermeiden

Um einen Verlust von Therapieoptionen in der Onkologie zu verhindern, müsste PFS als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt werden

Dies sollte im Einklang mit den Regelungen der EMA erfolgen, insbesondere aber immer dann, wenn:

- 1. OS in Zulassungsstudien nur eingeschränkt zu bestimmen ist, weil**
 - die zu erwartende Überlebenszeit der Patienten vergleichsweise lang ist
 - mögliche weitere Folgetherapien die Beurteilung der Überlebenszeit im Hinblick auf einen bestimmten Wirkstoff einschränken
 - ein Wechsel zwischen Therapiearmen (Cross-Over) möglich ist
- 2. die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein in Leitlinien erklärtes Therapieziel ist**
- 3. nach einer Krankheitsprogression Folgetherapien indiziert sind und die Substanz gegenüber diesen Folgetherapien ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist.**

Quelle: IGES Institut (Darstellung aus den verfügbaren Quellen europäischer HTA-Behörden)

IGES Institut
Hans-Holger Bleß

www.iges.com