

# Nutzenbewertung aus der Sicht einer Fachgesellschaft

Gerhard Ehninger  
Bernhard Wörmann

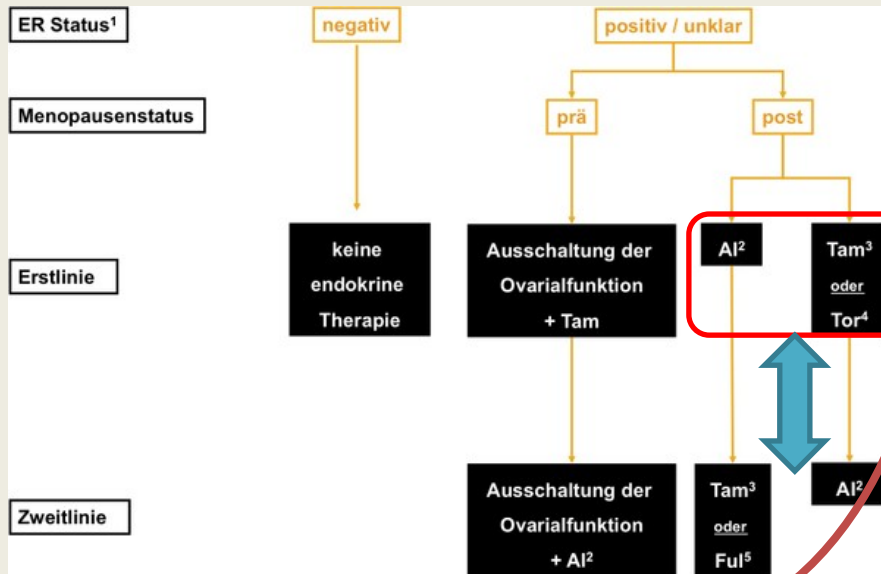
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. London; 2005

„While it is generally acknowledged that the aim of treatment is to improve quality of life and survival, restraints on the conduct of clinical trials may make these goals unattainable. It is thus recognised that investigators, patients and ethics committees may require, **e.g. optional cross-over at time of tumour progression.** Similarly, the **use of active next-line therapies must be accepted.** This may affect the possibility of detecting differences in OS as well as **symptoms** related to tumour progression.“

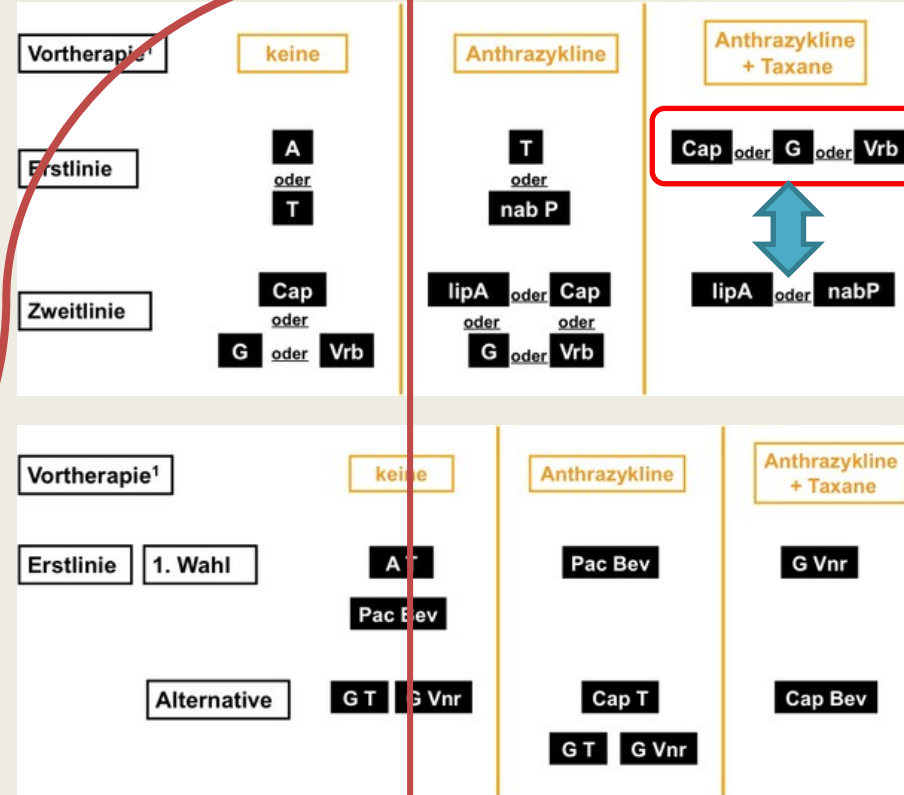
# Mammakarinom: Komplexität der Nutzenbewertung

## Hormonelle palliative Therapie



Bewertung des Nutzen ?

## Medikamente und Antikörper in der Palliativen Therapie

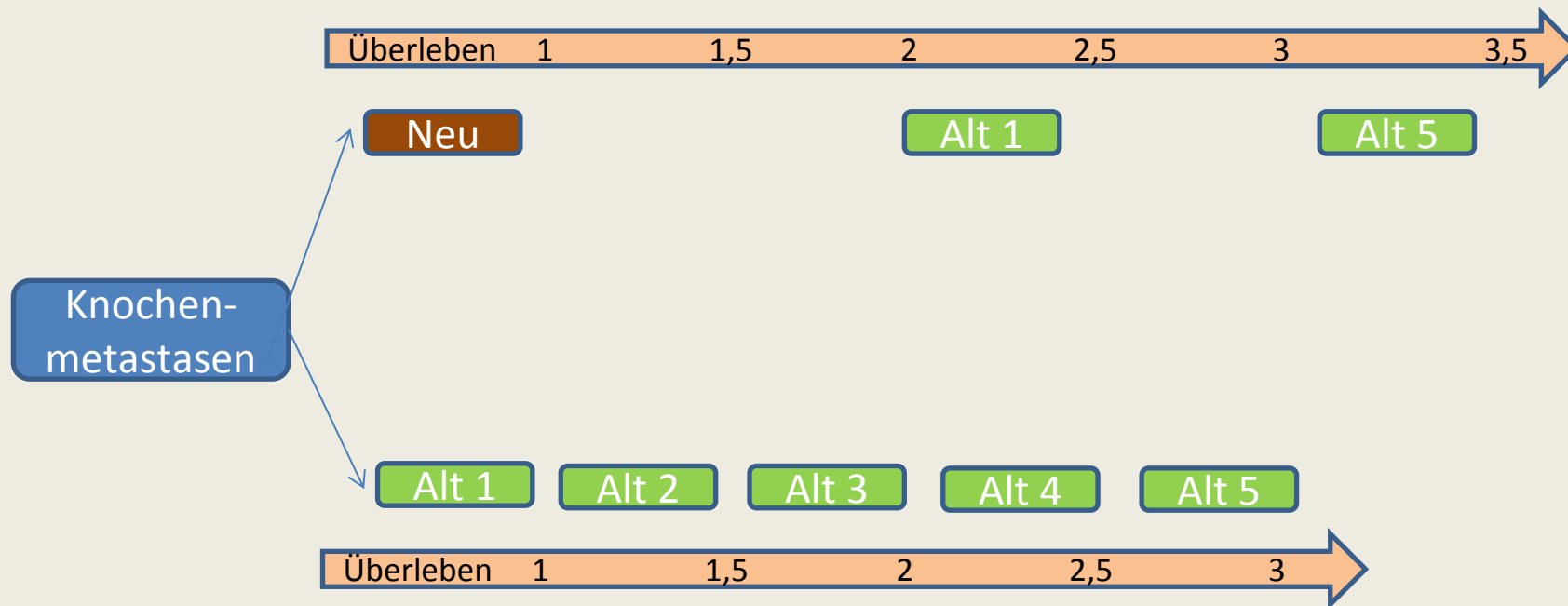


Tod als Endpunkt der Bewertung ?

Oder Surrogatparameter ?

# Mammakarzinom: Komplexität der Nutzenbewertung

## Erstlinientherapie metastasierendes Mammakarzinom



Bewertung des  
Nutzen von NEU ?

Tod als Endpunkt der Bewertung ?

Oder Surrogatparameter „Zeit bis zur Progression“ ?

# Surrogatmarker: Was sagt das IQWiG dazu ?

- Der Nachweis einer Korrelation zwischen Surrogat und klinischem Endpunkt reicht alleine zur Surrogatvalidierung nicht aus.
- Die Validität eines Surrogats kann sowohl krankheits- als auch interventionsspezifisch sein, d. h., eine abschließende Surrogatvalidierung mithilfe statistischer Methoden kann ggf. nur innerhalb einer Indikation und einer Intervention erfolgen.
- Zur Validierung eines Surrogats werden umfangreiche Daten benötigt, vorzugsweise eine Meta-Analyse von mehreren randomisierten Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit. In diesen Studien müssen sowohl das Surrogat als auch der klinische Endpunkt erhoben worden sein.

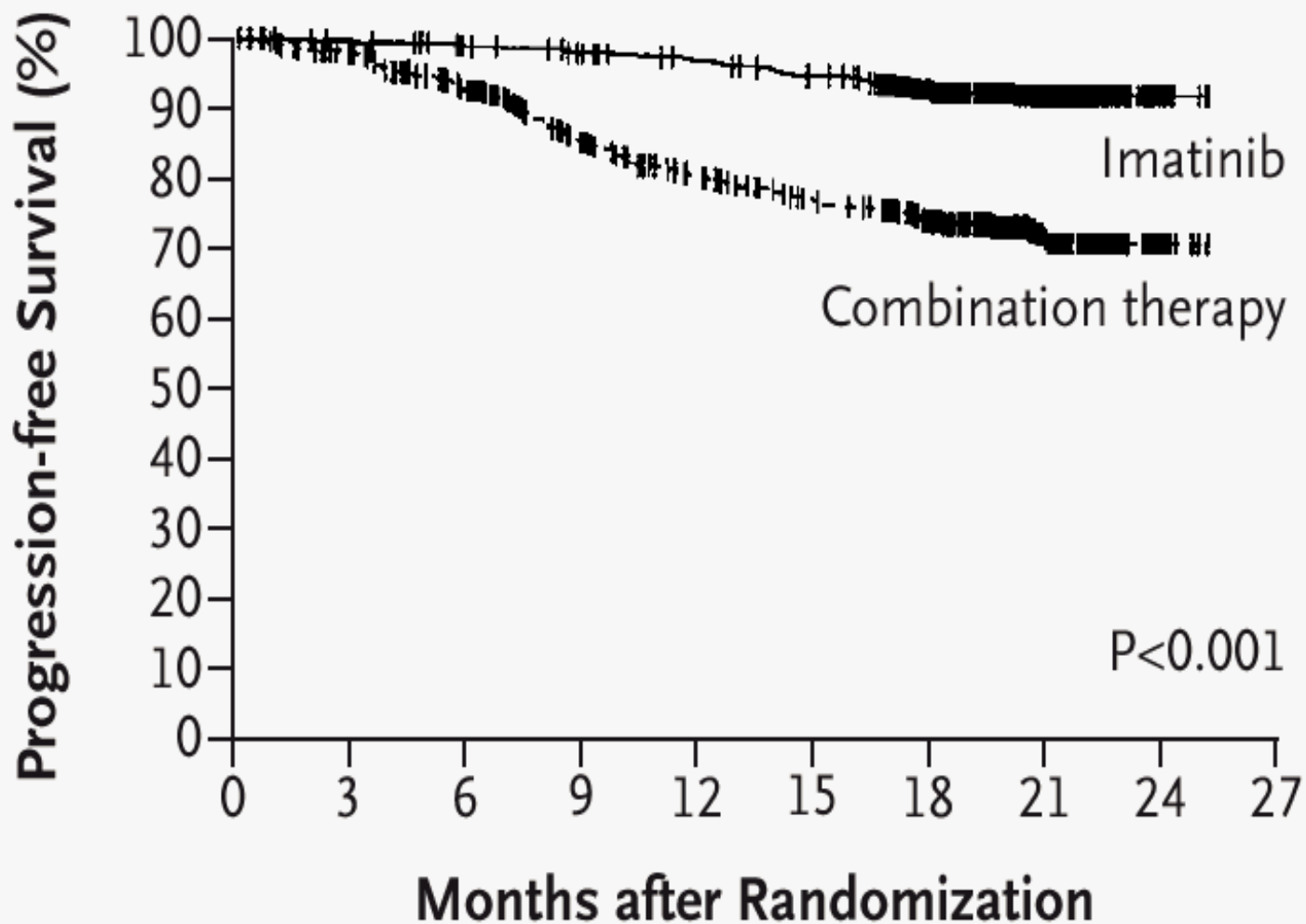
# IRIS-Studie

Imatinib vs. IF/Ara-C in chronischer Phase

- **Neu diagnostizierte Chronisch Myeloische Leukämie in chronischer Phase**
- **Imatinib: 553 Patienten**
- **Interferon  $\alpha$ /Ara-C- Gruppe: 553 Patienten**
- **Crossover: Therapieversagen oder “Medikamentenintoleranz”**

# IRIS-Studie

Imatinib vs. IF/Ara-C in chronischer Phase

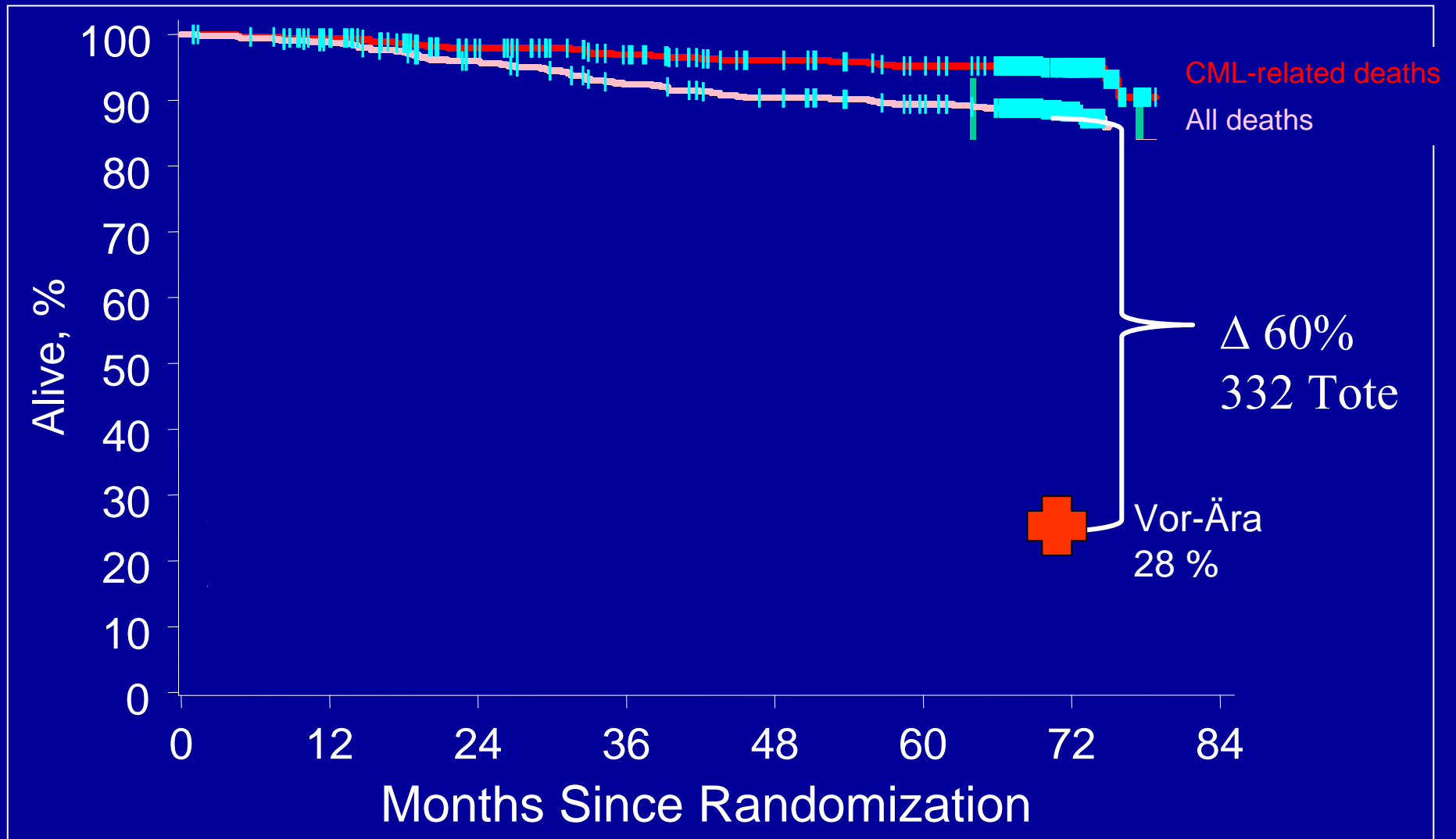


## Konsequenz des Dogmas Nutzenbeleg durch Überlebensvorteil

- Imatinib wäre nicht zugelassen worden
- Wenn doch, keine Zusatzkosten
- Cross over in Studien heute nicht mehr vorgesehen, d.h. Patienten müssen bis Beweis eines Überlebensvorteils auf Kontrollarm verbleiben
- Durch diesen Ansatz wird Patienten Schaden / Tod zugefügt
- Fazit: Überleben kann nicht alleiniger Endpunkt von Nutzenbewertung sein



# IRIS study: overall survival (ITT principle)



### ***Frühe Nutzenbewertung bei onkologischen Indikationen***

<b>Substanz</b>	<b>Indikation</b>	<b>Subgruppe 1</b>	<b>Subgruppe 2</b>	<b>Zusatznutzen</b>
Abirateron Zytiga®	CRPC <sup>1</sup> , nach Doc	Doc Retherapie nicht möglich Doc Retherapie möglich		beträchtlich nicht belegt
Cabazitaxel Jevtana®	CRPC <sup>1</sup> , nach Doc	Doc Retherapie nicht möglich  Doc Retherapie möglich	≥ 65 Jahre  < 65 Jahre  ≥ 65 Jahre  < 65 Jahre	beträchtlich nicht quantifizierbar nicht möglich nicht möglich
Eribulin Halaven®	MC, nach T / A	T / A nicht möglich  T / A möglich		nicht quantifizierbar nicht belegt

A – Anthrazykline, CRPC - kastrationsrefrakäres Prostatakarzinom, Doc – Docetaxel, T – Taxane;

## Quantifizierung von Nutzen

- **Quantifizierung des Nutzens:** Nach der Arzneimittel-Nutzungsbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 erfolgt die Quantifizierung des Nutzens in vorgegebenen Kategorien. Relevant im Zusammenhang mit den bisher durchgeführten Bewertungen sind die Kategorien **erheblich, beträchtlich und gering**.
- Es fehlt eine wissenschaftlich fundierte Quantifizierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens. Die **Grundzüge seines Vorgehens** hat das IQWiG in der **Nutzenbewertung zu Ticagrelor** beschrieben.
- Aufgrund der rein statistisch gefassten Definition der Bewertungskriterien an den **Obergrenzen der Konfidenzintervalle** entsteht die aus klinischer Sicht paradoxe Situation, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein beträchtlicher, für Cabazitaxel in derselben Indikation bei Patienten  $\geq 65$  Jahren hingegen ein erheblicher Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114); obwohl die Überlebenszeit kürzer ist!

## Problem Überlebenszeit und Wertigkeit von Endpunkten

- Bei allen drei Studien bestand die ‚glückliche‘ Situation, dass es **für die jeweils nachfolgende Therapie keine Medikamente mit der Chance auf eine weitere signifikante Verlängerung der Überlebenszeit** gab. Dadurch wurde der Parameter der Überlebenszeit nicht verzerrt. **Wenn hoch wirksame Nachfolgetherapien ausgewählt worden wären, so wäre ein vorhandener Effekt verdeckt worden** (Stellungnahme der DGHO vom November 2010).
- Ein interessanter Aspekt zur **Wertigkeit von Patienten-relevanten Endpunkten** ergibt sich bei Cabazitaxel. Der Gewinn an Lebenszeit: ‚erheblich‘ eingestuft; bei der Schmerzlinderung: kein Unterschied.
- **Gewichtung verschiedener Endpunkte:** kein Algorithmus zur Wertigkeit verschiedener Endpunkte festgelegt. Bei Cabazitaxel wurde erstmalig eine gewichtete Bewertung verschiedener Endpunkte bei einem onkologischen Präparat durchgeführt. „In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit. Auf beiden Seiten wird das Ausmaß ‚erheblich‘ erreicht. Aufgrund des dem Zusatznutzen gegenüberstehenden Hinweises auf einen erheblich größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse **erscheint es aus Sicht des Instituts angemessen**, das Ausmaß des Zusatznutzens zu mindern (erheblich zu beträchtlich).“

# Surrogatmarker

- Surrogatmarker wurden aktuell bewertet bei den zwei Protease-Inhibitoren **Boceprevir** (Bericht 1. 12. 2011) und **Telaprevir** (Bericht 18. 1. 2012) für die Therapie der chronischen Hepatitis C.
- Bei beiden Medikamenten kommt es zu einer **signifikanten Senkung der Viruslast**. Endpunkt der Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) als **Surrogatmarker für das hepatozelluläre Karzinom (HCC)**.
- Da das IQWiG den Surrogatmarker SVR als **nicht ausreichend formal validiert** ansieht, ist das Ausmaß des Zusatznutzens der Medikamente als „nicht quantifizierbar“ eingestuft worden.
- In der medizinischen ‚Community‘ werden die Ergebnisse als so relevant eingestuft, dass alle vier Zulassungsstudien im Laufe des Jahres 2011 im NEJM publiziert wurden.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Bei den beiden Medikamenten für das kastrationsrefraktäre Prostatakarzinom hatte der G-BA zum einen Best Supportive Care, zum anderen eine Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.
- Konsens bei behandelnden Ärzten ist, dass diese Docetaxel-Retherapie zwar durchgeführt werden kann, aber kein Standard ist.
- Da belastbare Daten nicht existieren, ist das Bewertungsurteil des IQWiG: Zusatznutzen nicht quantifizierbar. Die ‚Schuld‘ liegt hier wohl nicht beim IQWiG, sondern in der Beauftragung.
- Dass aber eine komplexe methodische Berechnung von Zusatznutzen auf der Basis von sehr dünnen Daten durchgeführt wird, hätte beim IQWiG zu einer Ablehnung dieses Vergleichs führen sollen.
- Beim Eribulin wurde jetzt dasselbe Vorgehen gewählt. Da in dieser Studie eine 2:1 Randomisierung gewählt worden war, umfasst die Kontrollgruppe nur 254 Patientinnen. Diese werden für die Bewertung in vier Untergruppen gesplittet. Das Ergebnis war vorhersehbar: Unterschied nicht quantifizierbar.

# Altersbegrenzungen

- Bei zwei der drei onkologischen Medikamente wurde eine zusätzliche Altersgrenze bewertet.
- Beim Cabazitaxel führt das dazu, dass nur für Patienten  $\geq 65$  Jahren ein quantifizierbarer Nutzen gefunden wird.
- Bei allen drei bewerteten Medikamenten waren die Zulassungsstudien nicht auf altersdefinierte Subgruppen angelegt.
- Anmerkung: Wir haben in den letzten 20 Jahren (mühsam) gelernt, dass Allgemeinzustand und – besser definiert - Elemente geriatrischer Scores wichtiger als das chronologische Alter sind. Hinter diese Erkenntnisse sollten wir jetzt nicht zurückgehen.

## Zusammenfassende Beurteilung der bisherigen 3 Dossiers

- In der palliativen Therapie onkologischer Patienten ist der Endpunkt Überlebenszeit nur einer der möglichen Parameter. **Patientenrelevante Endpunkte** finden in den bisherigen Bewertungen fast keine Berücksichtigung.
- Es fehlen die Grundlagen für den Umgang mit der **Gewichtung unterschiedlicher Bewertungen**, z. B. erheblicher Nutzen bei der Überlebenszeit vs erheblicher Schaden durch unerwünschte Ereignisse. Die Begründung ‚aus Sicht des Instituts ...‘ erscheint für ein wissenschaftliches Vorgehen nicht ausreichend.
- Die Operationalisierung der **Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ ist wissenschaftlich nicht fundiert** und erlaubt keine mit klinischen Entscheidungen kompatible Trennung der Kategorien.
- Bei der Definition der **zweckmäßigen Vergleichstherapie** wurde in zwei Bewertungen ein zusätzlicher und nicht allgemein akzeptierter Standard festgesetzt.
- Bei allen drei onkologischen Arzneimitteln wurde der Nutzen zusätzlich nach einer **willkürlichen Altersgrenze von 65 Jahren** bewertet. Diese Wiedereinführung einer chronologischen Grenze ist ein Rückschritt gegenüber Patienten-bezogenen Kriterien, z. B. in geriatrischen Scores.



# Nutzen aus der Sicht der Fachgesellschaft

## November 2010 und heute !



- Je nach Krankheitsentität und molekularem Marker muss die Endpunktauswahl sehr sorgfältig erfolgen. Die Endpunkte Überleben und **ebenfalls ein längeres rezidivfreies Intervall** weisen einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf.
- Je nach Krankheitsentität und ausgewählter Subgruppe und insbesondere durch **Effekte von nachfolgenden wirksamen Therapien müssen Surrogatmarker wie krankheitsfreies Überleben oder sogar Erreichen einer molekularen Remission gewählt werden.**
- Im Rahmen biologisch wirksamer Substanzen erscheinen sogar Parameter wie **progressionsfreies Überleben in der Nutzenbewertung sinnvoll** zu sein (z.B. Immuntherapien). In einem Grundlagenpapier des Gemeinsamen Bundesausschuss müssten für die einzelnen Entitäten die entsprechenden Parameter festgelegt werden.
- Insgesamt ist hervorzuheben, dass zielgerichtete medikamentöse Therapien in ihren **Nutzen oft erst nach Jahren festgelegt werden** können. Daher ist eine Frühbewertung potenziell mit einer hohen Fehlerrate belastet. Daher sollte der Gemeinsame Bundesausschuss besonders sehr **früh fachmedizinisches Wissen** und industrieunabhängige Daten mit hinzuziehen, um die Bewertung und ausreichende Transparenz möglichst fehlerfrei durchführen zu können.
- **Evidenz und Erfahrung; nicht nur Dominanz der Technokratie !**