



Was wollen wir denn wissen? Patientenrelevante Endpunkte in den Bewertungen des IQWiG

T. Kvitkina



5. Forum Klinische Forschung - Patienteninteressen in Versorgung und Forschung – Alter Wein in neuen Schläuchen?
Uniklinikum Freiburg, 24.10.2013



Inhalte

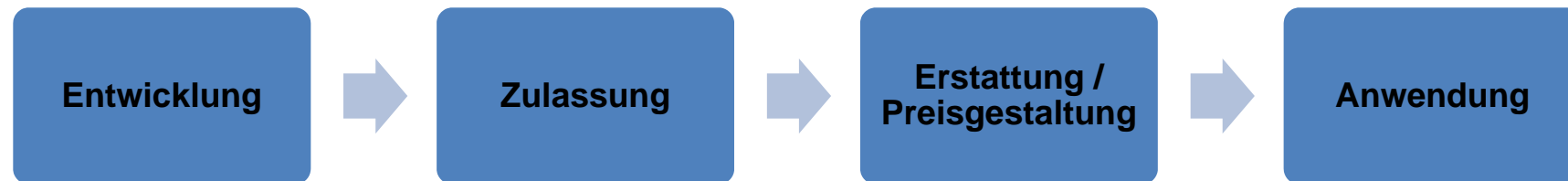
- Hintergründe / Arzneimittelbewertung
- Zulassung und Nutzenbewertung
- Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)
- Endpunkte in den Nutzenbewertung (IQWiG Methoden)
- Patientenrelevante Endpunkte vs. Surrogate
- Beispiele aus Dossierbewertungen
- Erfahrungen aus den ersten 12 Nutzenbewertungen

Hintergründe

Warum Nutzenbewertung von Arzneimitteln?

- Mit der Zulassung von Arzneimitteln (AM) mit neuen Wirkstoffen gab es freie Festlegung des AM-Preises durch das pharmazeutische Unternehmen für die Dauer des Patentschutzes
- Ob AM wirklich innovativ und deutlich besser als Standardtherapie?
- Bereits auf dem Markt vorhanden Therapiealternativen spielten keine Rolle

Das Arzneimittel im Gesundheitssystem



Zulassung vs. Nutzenbewertung



- Arzneimittelzulassung nach AMG (EMA / BfArM / PEI):
 - Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr
 - Beurteilung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit



Gemeinsamer
Bundesausschuss



- Frühe Nutzenbewertung nach SGB V (G-BA / IQWiG):
 - Grundlage für die „Preis“gestaltung von Arzneimitteln
 - Beurteilung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fragen

- Zulassung: Hat das neue Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis?

- Frühe Nutzenbewertung: Hat das neue Arzneimittel einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG (Januar 2011)

SGB V § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- Nutzenbewertung für jedes Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen oder nach Zulassung eines neuen Anwendungsgebiets
- Frage nach dem Zusatznutzen im Vergleich zur Standardtherapie
- Anschließende Preisgestaltung abhängig vom Zusatznutzen
- Der Zusatznutzen ist primär auf Basis patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG

"Beim Patienten-Nutzen sollen insbesondere

- die Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- eine Verkürzung der Krankheitsdauer,
- eine Verlängerung der Lebensdauer,
- eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie
- eine Verbesserung der Lebensqualität

...berücksichtigt werden,,

Patientenrelevante Endpunkte / Methodenpapier des IQWiG

...als „patientenrelevant“ soll verstanden werden,
wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen
kann oder ob er überlebt...

- Mortalität,
- Morbidität (Beschwerden und Komplikationen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Surrogat-Endpunkt

- Falls keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung stehen, können Surrogatendpunkte verwendet werden

Ein Surrogat-Endpunkt ist ein Biomarker [Merkmal], der als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt werden soll. Von einem Surrogat-Endpunkt wird erwartet, dass er den klinischen Nutzen vorhersagt („valider Surrogatendpunkt“).

- Für die Bewertung des Zusatznutzens muss das Ausmaß der Veränderung des Surrogats auch das Ausmaß der Veränderung des patientenrelevanten Endpunktes vorhersagen.

(Biomarker Definitions Working Group der NIH; Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89-95)

Kritische Entscheidungen auf Basis von Surrogatendpunkten

- Antiarrhythmika – Ventrikuläre Extrasystole ↓ – Mortalität ↑
- Fluoride – Knochendichte ↑ – Frakturen ↑
- Hormonersatztherapie – Cholesterin ↓ – Herzinfarkte ↑
- Rosiglitazon – HbA_{1c} ↓ – Herzinfarkte ↑

IQWiG-Anforderung an Surrogate

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie

- anhand geeigneter statistischer Methoden,
- innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und
- innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus)

validiert wurden.

IQWiG Methoden Version 4.0

Endpunkte in den Nutzen- (Dossierbewertungen) des IQWiG

Beispiele

Endpunkte in den Nutzen- (Dossierbewertungen) des IQWiG

- Welche Endpunkte wurden im Dossier bei der Bewertung berücksichtigt und dargestellt?
- Sind diese Endpunkte patientenrelevant oder Surrogate?
- Wenn Surrogate, sind sie validiert oder zumindest ausreichend valide
- Wie wurden diese Endpunkte erhoben und ausgewertet?

Beispiel: Dossierbewertung Abirateron (metastasiertes Prostatakarzinom)

Patientenrelevante Endpunkte:

- **Mortalität**
 - Gesamtüberleben
- **Morbidität**
 - Schmerzprogression
 - Skelettale Ereignisse
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- **Nebenwirkungen**
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Dossier Abirateron

Patientenrelevante Endpunkte / Beispiele für Probleme

- **Morbidität**

Schmerzprogression

- Anstieg des Schmerzes auf dem BPI (Brief Pain Inventory, Schmerzskala) musste 4 Wochen später bestätigt werden
- Was aber, wenn Schmerzbehandlung in der Zwischenzeit intensiviert wurde?

Erfahrungen aus den ersten 12 Nutzenbewertungen

Erfahrungen aus ersten 12 Nutzenbewertungen

Endpunkte in den Nutzenbewertungen der Hersteller (n=183)

- Patientenrelevant 172 (94%)
- Surrogate 5 (3%)
- sowohl Surrogat als auch patientenrelevant 6 (3%)

Durch das IQWiG hingegen wurden diese Endpunkte eingestuft als:

- Patientenrelevant 147 (80%)
- Surrogate 27 (15%)
- „andere Endpunkte“ 9 (5%)

(primär aufgrund ihrer Operationalisierung
weder eindeutig patientenrelevant noch Surrogat)

Erfahrungen aus ersten 12 Nutzenbewertungen

Endpunkte in den Nutzenbewertungen der Hersteller (n=183)

Surrogatendpunkte

Hersteller

- bezeichnete als Surrogate 11
- machte Aussagen zur Validität 7
- begründete die Validität 4

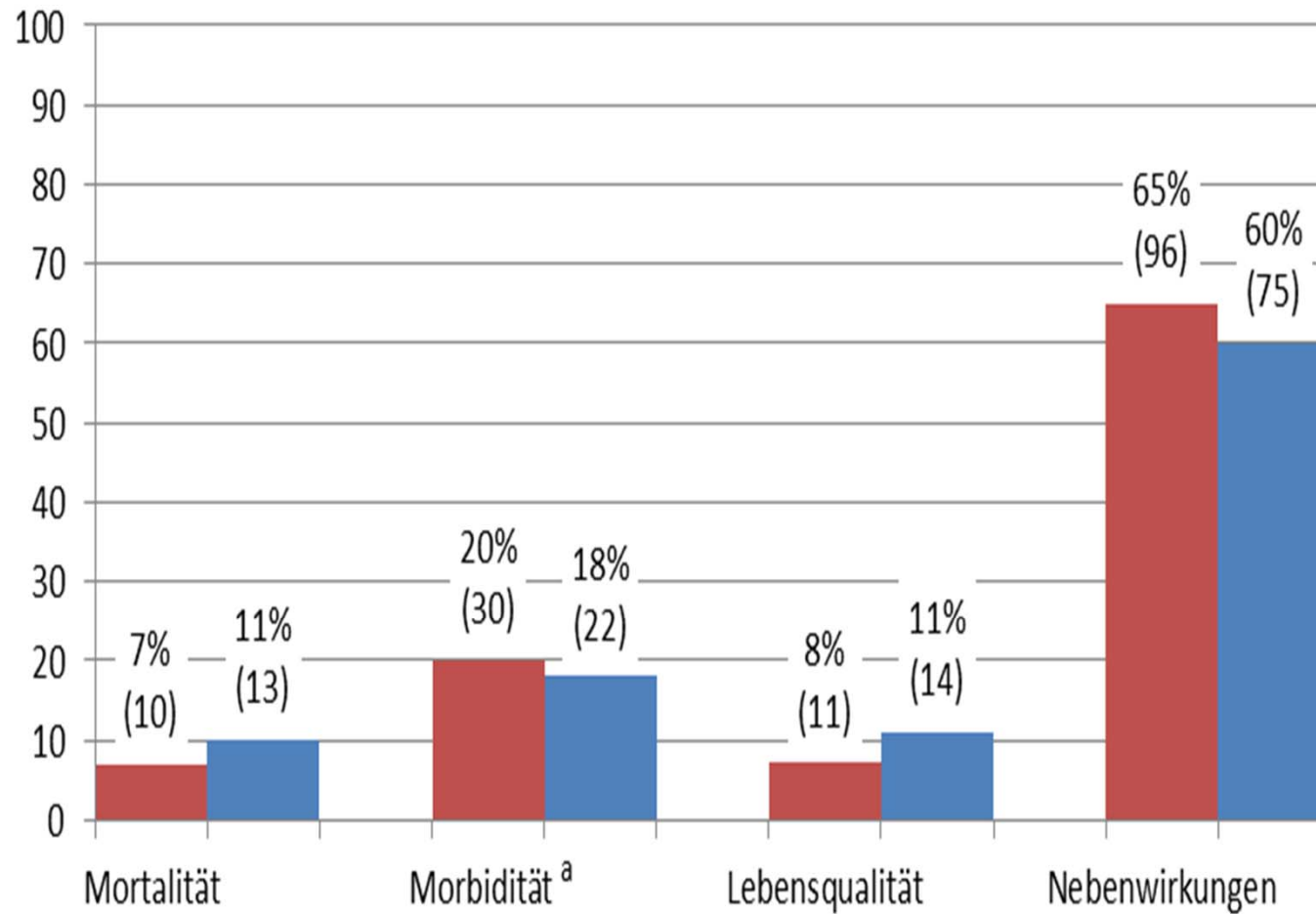
IQWiG

2 Surrogat-Endpunkte als ausreichend valide in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) bei Hepatitis C
- virologisches Ansprechen bei HIV

Erfahrungen aus den ersten 12 Nutzenbewertungen

Patientenrelevante Endpunkte nach Kategorien



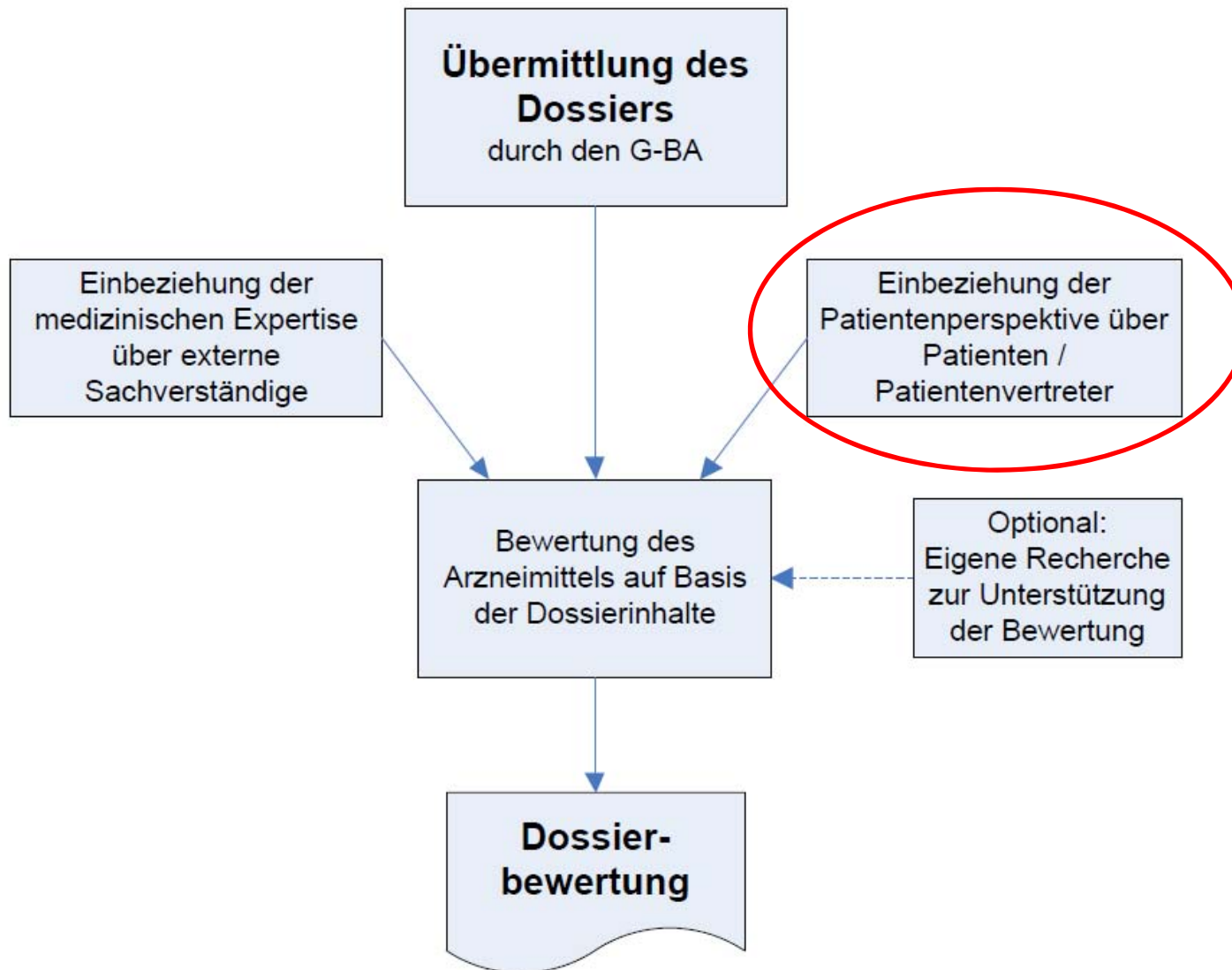
Σ rot = pU = 147

Σ blau = IQWiG = 124

Schlussfolgerung

- in allen Fällen, in denen wir eine Bewertung von Endpunkten auf Basis der Dossiers vorgenommen haben, standen patientenrelevante Endpunkte zur Verfügung
- Unter den patientenrelevanten Endpunkten waren zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Mortalität am wenigsten vertreten
- die Dossiers der Herstellern enthielten in der Mehrzahl der Fälle unzureichende Angaben zur Validierung bzw. zur Validität der Surrogatendpunkte

- Die Anwendung von patientenrelevanten Endpunkten soll in klinischen Studien regelhaft stattfinden
- Insbesondere die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität soll in Studien verstärkt untersucht werden
- Bei der Anwendung von Surrogatendpunkten in klinischen Studien sollen die Angaben zur Validierung bzw. zur Validität der Endpunkte gemacht werden
- Die Operationalisierung und Erhebungsmethoden der Endpunkte muss in Studien klar definiert werden
- Informationsbedürfnisse von Patienten und Ärzten sollen bei der Auswahl der Endpunkten in klinischen Studien verstärkt berücksichtigt werden





Sich beteiligen ▶ **Patientensicht einbringen**

Fachwissen einbringen

Patientensicht einbringen

Stellung nehmen

Interessenkonflikte

Patientensicht einbringen

Zentrale Fragen bei der Nutzenbewertung sind, ob eine Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Leben verlängert, ob sie Beschwerden oder Komplikationen verringert oder ob sie die Lebensqualität verbessert. Deshalb fragen wir regelmäßig auch nach der Patientenperspektive zu unseren Berichtsthemen.

Das geschieht zum einen über den Sprecher oder die Sprecherin des Koordinierungsausschusses Patientenbeteiligung beim G-BA. Zum anderen können Patientinnen und Patienten an verschiedenen Stellen unserer Arbeit aber auch direkt auf uns zukommen, um ihre Sicht einzubringen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Beteiligungsmöglichkeiten:

Beteiligungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten

Arbeitsfeld	Was können Sie tun?	Wie beteiligen Sie sich?
Nutzenbewertung von Arzneimitteln und nichtmedikamentösen Verfahren	Stellung nehmen zu Vorberichten und vorläufigen Berichtsplänen.	Sie reichen eine schriftliche Stellungnahme ein.
Nutzenbewertung von Arzneimitteln und nichtmedikamentösen Verfahren	Patientenrelevante Zielgrößen diskutieren.	Der/die Sprecher/in des Koordinierungsausschusses Patientenbeteiligung beim G-BA gibt unsere Einladungen zur Diskussion

Suche

jetzt suchen

Frühe Nutzenbewertung: Fragebogen

[Fragebogen für Patienten bzw. Patientenorganisationen \(Muster\)](#)
[PDF, 112 kB, nicht barrierefrei]

Der IQWiG-Infodienst



Abonnieren Sie tagesaktuelle Informationen zu Projekten, Ausschreibungen und Veranstaltungen.

» Was genau ist der IQWiG-Infodienst?

Abonnieren

Bereits registriert?
» zum Login

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Vielen Dank!

- 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

