



Erweiterung des Methodenspektrums bei der Nutzenbewertung: Fortschritt oder Rückschritt?

16. Jahrestagung

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.

Beate Wieseler

Berlin, 14.03.2011



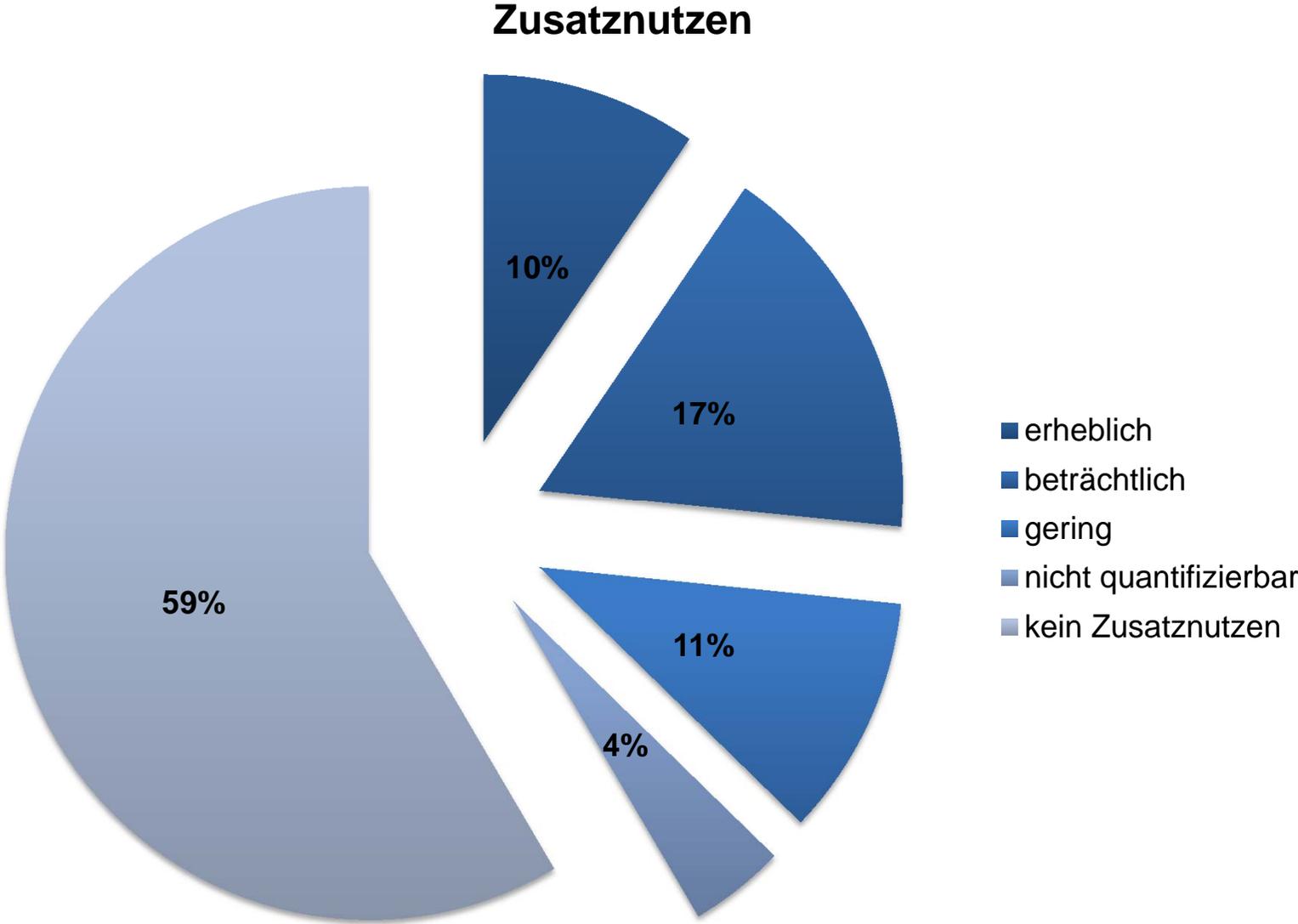
Agenda

- AMNOG und die Folgen
- Erweiterung des Methodenspektrums: 3 Beispiele
- Fortschritt oder Rückschritt?
- Wie weiter?

Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG im Überblick

- Bewertung aller neuen Arzneimittel bei Markteintritt
- Frage: Hat das neue Arzneimittel einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?
- Der Zusatznutzen (Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) ist die Grundlagen für die Verhandlung eines Erstattungsbetrags

Ergebnisse Dossierbewertungen



Angabe als maximaler Zusatznutzen; Stand 8.1.2015 (94 Bewertungen)

Transparenz des Verfahrens

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Abirateronacetat (Zytiga®)
Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2011

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutische

- [Modul 1 \(179.3 kB, PDF\)](#)
- [Modul 2 \(438.7 kB, PDF\)](#)
- [Modul 3 \(1.6 MB, PDF\)](#)
- [Modul 4 \(3.5 MB, PDF\)](#)
- [Modul 4 Seite 125 \(13.7 kB, PDF\)](#)

Dossierbewertung

Auftrag: A11-20
Version: 1.0
Stand: 29.12.2011

Gesundheitsinformation.de
UNABHÄNGIG, OBJEKTIV UND GEPROBT

Abirateron (Handelsname Zytiga) ist seit September 2011 für Männer mit metastasiertem Prostatakrebs zugelassen, bei denen eine übliche Hormonblockade nicht mehr wirkt und sich der Krebs während oder nach einer Behandlung mit dem Wirkstoff Docetaxel weiter ausgebreitet hat.

Zusammenfassende Dokumentation

**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Abirateronacetat

Vom 29. März 2012

Inhalt

| | | |
|-----|---|-----|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| | 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| | 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| | 3. Verfahrensablauf | 7 |
| | 4. Beschluss | 10 |
| | 5. Anhang | 19 |
| 5.1 | Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 19 |
| B. | Bewertungsverfahren | 24 |
| | 1. Bewertungsgrundlagen | 24 |
| | 2. Bewertungsentscheidung | 24 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 31 |
| | 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 32 |
| | 2. Ablauf der mündlichen Anhörung | 34 |
| | 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 35 |
| | 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung | 36 |
| | 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 37 |
| 5.1 | Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH | 37 |
| 5.2 | Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH | 162 |
| 5.3 | Stellungnahme der Bayer Healthcare Deutschland | 171 |
| 5.4 | Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Urologen e. V. | 184 |
| 5.5 | Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | 192 |
| 5.6 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) | 196 |
| 5.7 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. | 203 |
| 5.8 | Stellungnahme der Deutsche Krebsgesellschaft e. V. | 210 |

Zusammenfassende Dokumentation Stand: 4. September 2012 1

Öffentliche Diskussion



Frühe Nutzenbe



Deutsche Diabetes Gesellschaft

Abirateron (neues A
Stellungnahme 201305)

Abirateron DGHO St
Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesells
(Dossierbewertung A14-12) vom 12.06.2014 zur Nutzenb
im Auftrag des G-BA §35a SGB V



FRÜHE NUTZENBEWERTUNG

Wirkstoffverzeichnis zur frühen Nutzenbewertung

Geme
der D
Deut



Deutsche Gesellschaft für Endokrinolog
Hormone und Stoffwechsel

Stellungnahme - Vandetanib

Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)

Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Aktuelle Stellungnahmen der AkdÄ



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

(14)



Spitzenverband

Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V

Details zum Wirkstoff

Wirkstoff

Afatinib

Preisgestaltung und Verordnung

- Nutzenbewertungsrabatte nach 44 vereinbarten Erstattungsbeträgen
 - Mittelwert 16 % (Spanne 0 bis 56 %)

- Marktrücknahmen von Arzneimitteln 2011 – 2013
 - 7 Arzneimittel

- bisherige Daten zeigen Diskrepanz zwischen Ergebnis der Nutzenbewertung und ärztlichem Verordnungsverhalten

Greiner W. Witte J. AMNOG-Report 2015 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung; Band 8; Rebscher H. (Ed))

Stellenangebote zum Thema AMNOG

Wir bieten Ihnen die Möglichkeit an der Sicherstellung des optimalen Marktzugangs für das XYZ Portfolio zu arbeiten

Erreichung von maximalem Marktzugang und maximaler Erstattungsfähigkeit einzelner Pipeline- und / oder Bestandsprodukte - bestmöglicher Marktzugang für neue Produkte im Hinblick auf den AMNOG-Prozess

Entwicklung, Umsetzung und Verantwortung der lokalen Market Access Preisstrategien zur Maximierung des Marktzugangs, der Erstattung unserer Produkte und der Gewinnmaximierung von XYZ Pharma

Stellenangebote zum Thema AMNOG

Erarbeitung einer Market Access-Strategie (und deren operativer Ableitungen) für die relevanten Produkte im Indikationsgebiet, um einen bestmöglichen Marktzugang zum optimalen Preis zu gewährleisten

Die Entwicklung der Dossierstrategie fällt ebenso in Ihr Ressort wie die Erarbeitung der Value Story und -Botschaften. Natürlich sorgen Sie auch dafür, dass wir formal die hohen Anforderungen des AMNOG erfüllen. Sie analysieren, welche Daten und Informationen für den deutschen Markt benötigt werden, und leiten die nötigen Maßnahmen in die Wege, um „die Lücken“ zu füllen.

Ob Initiierung von Real Live Studien, Recherche und Aufbereitung von epidemiologischen Daten, HEOR und statistische Analysen, HTA, Versorgungsforschungsstudien ... – mit einem überzeugenden Dossier stellen Sie die Weichen für die G-BA-Prüfung auf Erfolg.

Sie entwickeln in interdisziplinären Teams mit Kollegen aus klinischer Forschung, Marketing und Market Access Argumentationsstrategien zum Beleg des Zusatznutzens unserer Arzneimittel und verfassen darauf basierend wissenschaftliche Dossiers (AMNOG).

Exkurs: Neue Methoden?

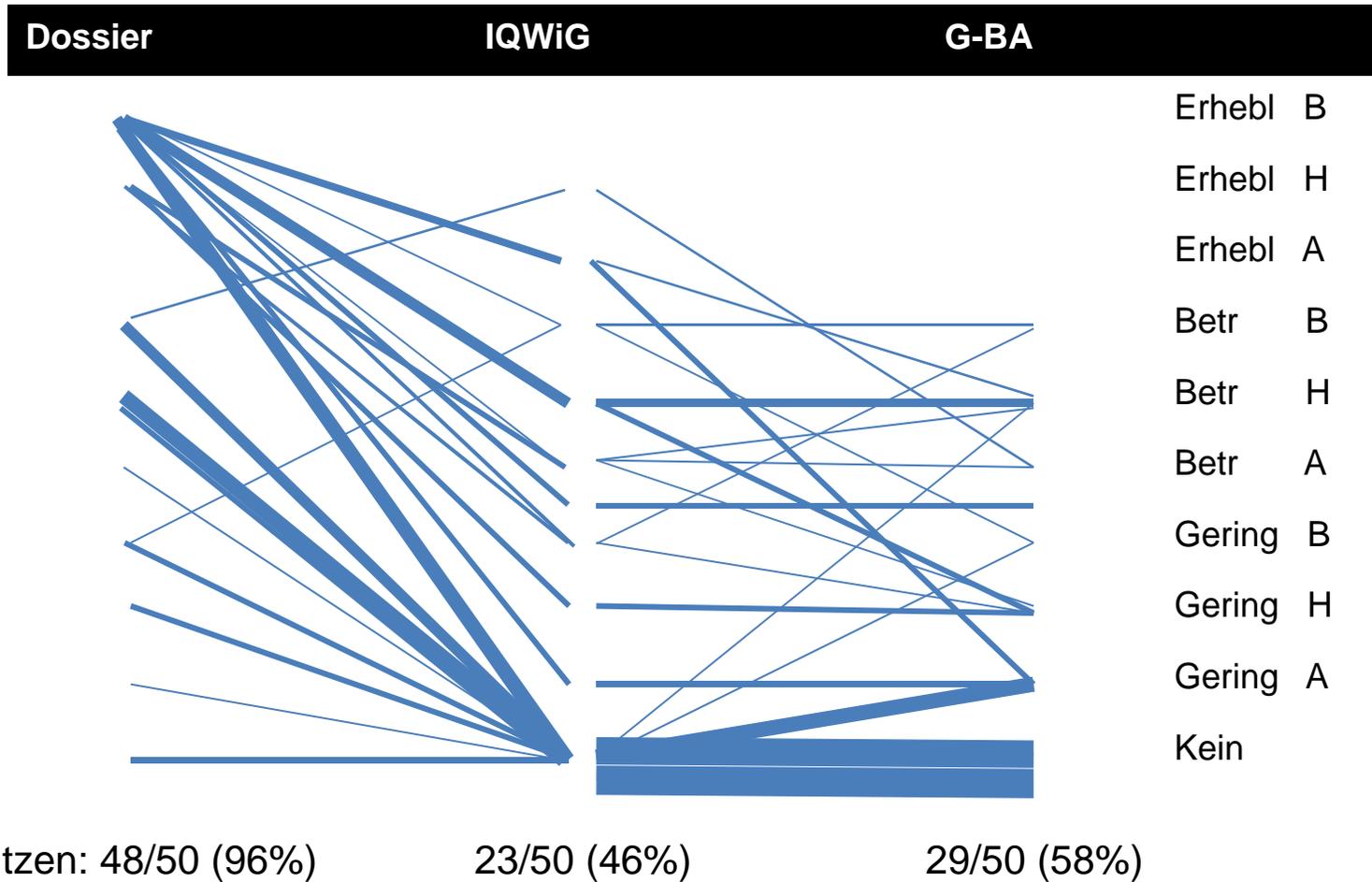
Im Rahmen dieser AMNOG Tätigkeiten haben wir die Tabellenerstellung für das Modul 4 eines AMNOG Dossiers automatisiert, so dass sich daraus eine enorme Zeit- und Kostenersparnis ergibt, welche wir gerne an unsere Kunden weitergeben. Quasi als Nebenprodukt hat sich das sog. „**P-Value Cockpit**“ ergeben, welches es ermöglicht, sehr übersichtlich alle für die value story wesentlichen Daten/Informationen auf einen Blick zu bewerten.

Als weitere interessante Dienstleistung für den Bereich Marketing/AMNOG bieten wir

- das sog. **Re-fishing** an, d.h. Re-analyse aller verfügbarer, bisherigen Studiendaten in einer homogenen Datenbank mittels Datamining Techniken und
- die sog. 3D Recognition (multivariate Analysemethoden um trotz nicht-signifikanter univariater Studienergebnisse dennoch ggf. **verwertbare Ergebnisse** für Zulassung, Marketing und Science community **herauszuarbeiten**).

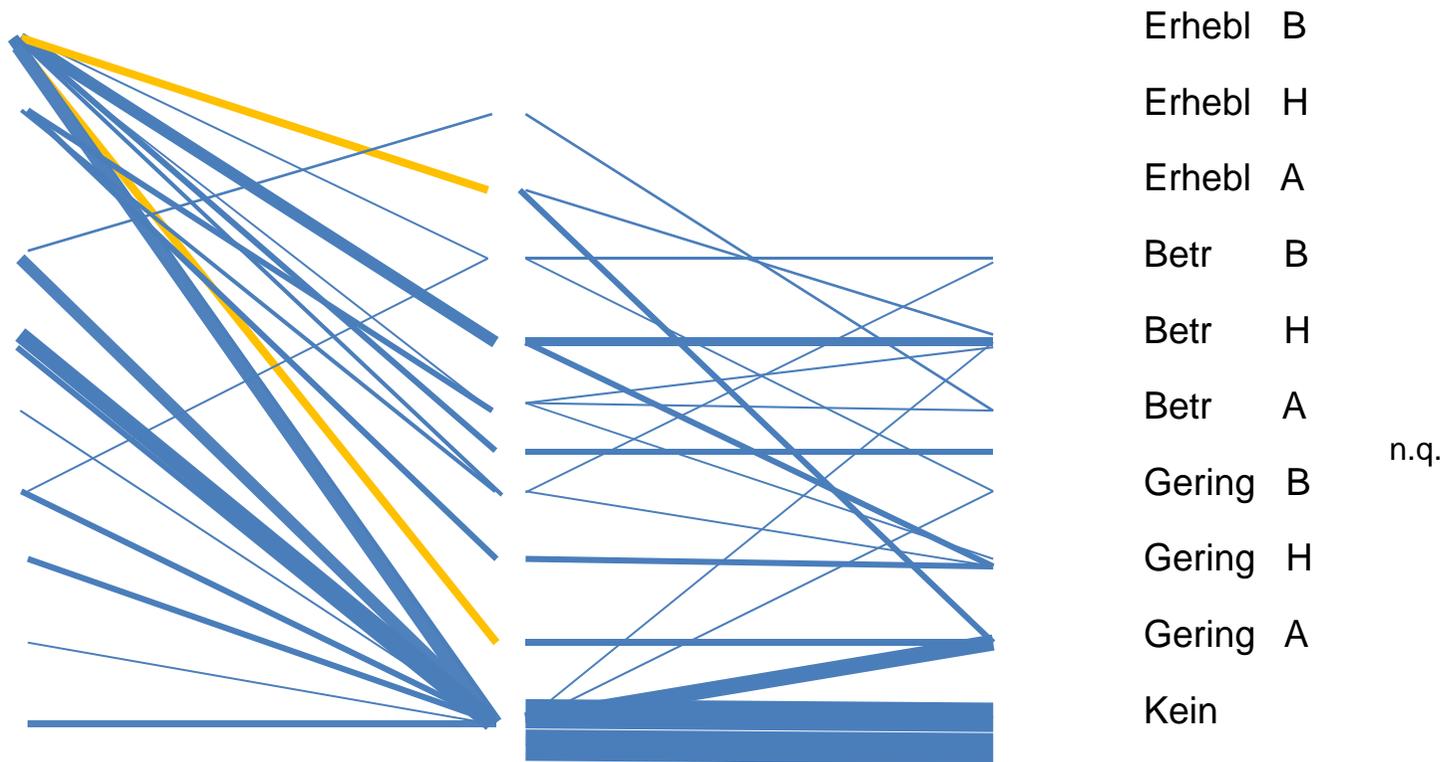
Aus beiden Verfahren ergeben sich oft **erstaunliche Ergebnisse**, welche so bislang im Unternehmen nicht bekannt waren und dann natürlich eine hohe Attraktivität für den Bereich Marketing, aber ebenso für die Kommunikation mit der science community und den Behörden aufweisen.

Die ersten 50 Bewertungen (Dez 2013)



Die ersten 50 Bewertungen (Dez 2013)

Dossier **IQWiG** **G-BA**

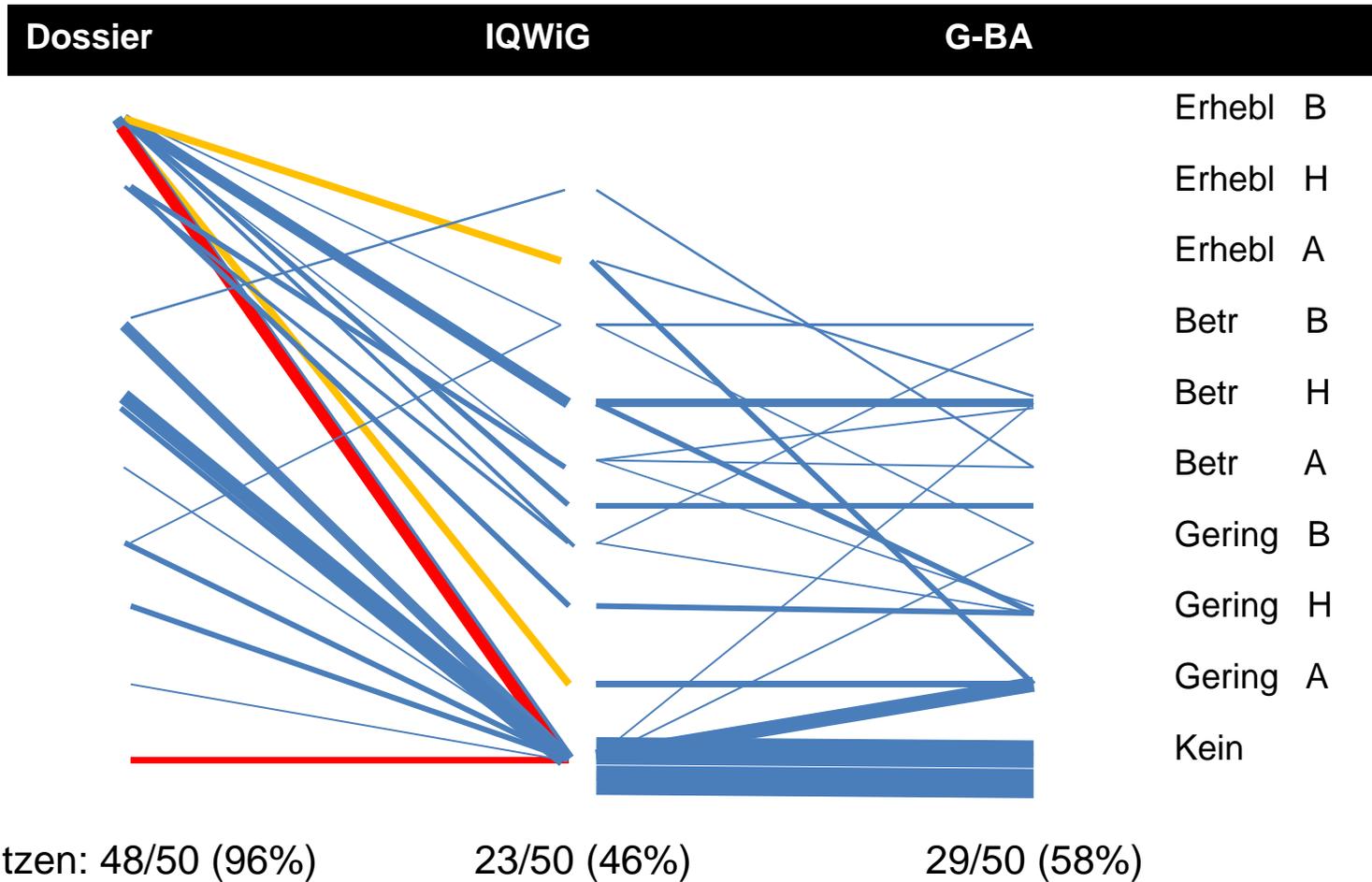


Zusatznutzen: 48/50 (96%)

23/50 (46%)

29/50 (58%)

Die ersten 50 Bewertungen (Dez 2013)



Zwischenfazit

- Der hohe Stellenwert, den die Nutzenbewertung für die Entscheidungsfindung auf Ebene des Gesundheitssystems (in Deutschland) hat, führt zu einem strategischen Ansatz unter Nutzung von Methoden der ebM.
- Die Auseinandersetzung um das AMNOG bzw. um den Zusatznutzen wird teilweise als Methodenstreit ausgetragen.

Erweiterung des Methodenspektrums

- Beispiel 1: Indirekte Vergleiche
- Beispiel 2: Verwendung von nicht-randomisierten und/oder nicht-kontrollierten Studien
- Beispiel 3: Statistische Methoden zur Adjustierung nach erlaubtem Behandlungswechsel

Einsatz der diskutierten Methoden in Dossiers zur Nutzenbewertung nach AMNOG

| Dossiers | Dossiers mit indirekten Vergleichen | Dossiers mit Vorlage von non-RCTs | Dossiers mit Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|
| 93 (100 %) | 19 (20 %) | 36 (39 %) | 14 (15 %) |

Beispiel 1: Indirekte Vergleiche

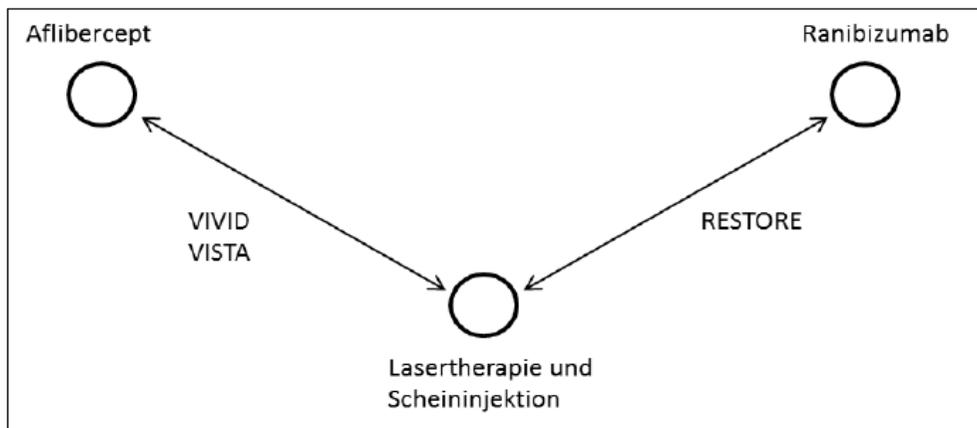
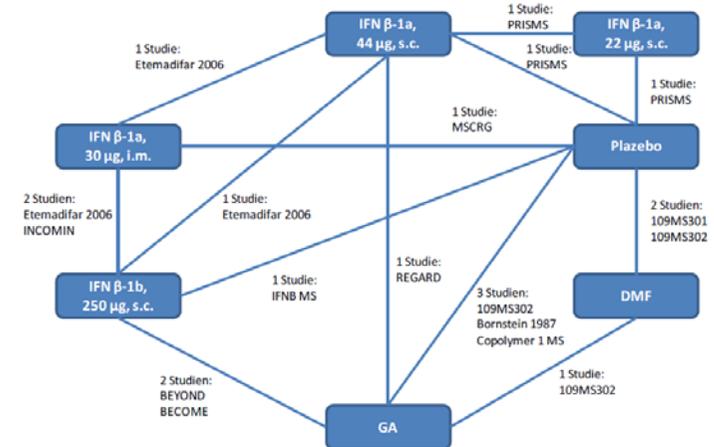


Abbildung 59: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“



- gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR: Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen

Indirekte Vergleiche (adjustierte indirekte Vergleiche von RCTs)

- Methodische Voraussetzungen erfüllt: 2 von 19
 - keine statistisch signifikanten bzw. relevanten Gruppenunterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten

- Methodische Voraussetzungen nicht erfüllt: 17 von 19
 - mangelnde Ähnlichkeit der Studien
 - unvollständiger Studienpool
 - Arzneimittel nicht gemäß Zulassung eingesetzt
 - Komparator ist nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie
 - biometrische Methodik nicht geeignet

Indirekte Vergleiche: Fehlende Informationen

Abbildung 59: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Anteil Patienten mit Schüben“

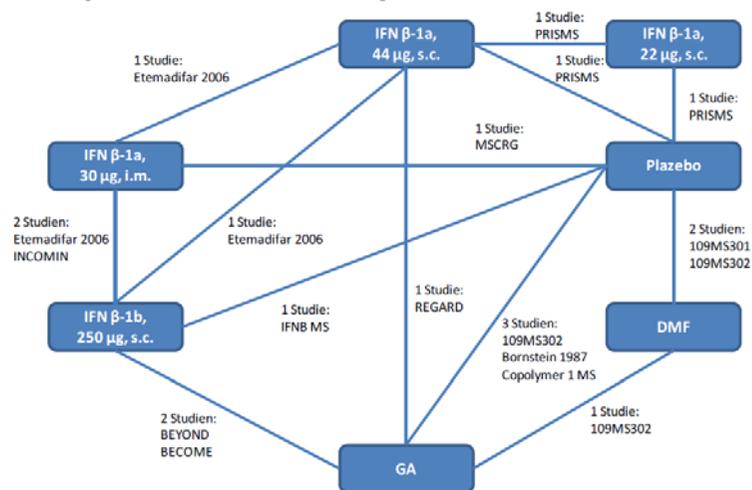


Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen Studien | DMF | IFN β-1a, 22 µg, s.c. | IFN β-1a, 44 µg, s.c. | IFN β-1a, 30 µg, i.m. | IFN β-1b, 250 µg, s.c. | GA | Placebo |
|----------------|-----------------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|--------|---------|
| 1 | 109MS301 | • | | | | | | • |
| 1 | 109MS302 | • | | | | | • | • |
| 2 | BECOME BEYOND | | | | | • • | • • | |
| 2 | Bornstein Copolymer 1 MS | | | | | | • • | • • |
| 1 | Etamadifar | | | • | • | • | | |
| 1 | IFNB MS | | • | • | | | | • |
| 1 | INCOMIN | | | | • | • | | |
| 1 | MSCRG | | | | | | | • |
| 1 | PRISMS | | • | • | | | | • |
| 1 | REGARD | | | | • | | • | |

Fehlende Information für 2 von 14 Studien

Indirekte Vergleiche: Fehlende Informationen

Abbildung 65: Netzwerkstruktur für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“

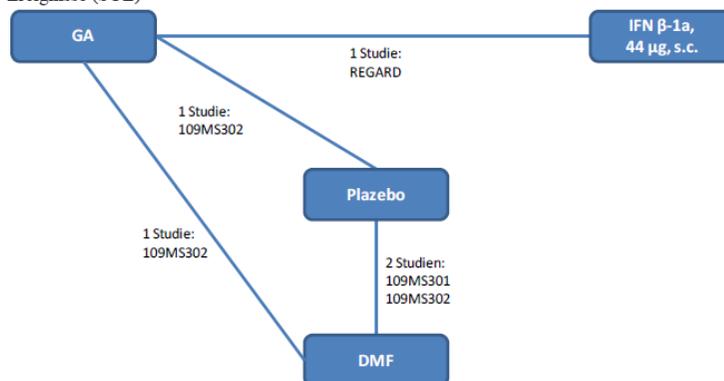


Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Referenzen Studien | DMF | IFN β-1a, 22 µg, s.c. | IFN β-1a, 44 µg, s.c. | IFN β-1a, 30 µg, i.m. | IFN β-1b, 250 µg, s.c. | GA | Placebo |
|----------------|--------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----|---------|
| 1 | 109MS301 | • | | | | | | • |
| 1 | 109MS302 | • | | | | | • | • |
| 1 | REGARD | | | • | | | • | |

Fehlende Information für 11 von 14 Studien

Fazit indirekte Vergleiche

- nur so gut wie die Studien, die in den Vergleich eingehen
- teilweise mit erhöhter Unsicherheit verbunden, entsprechend schwieriger ist der Nachweis eines Zusatznutzens
- Problem der Datenverfügbarkeit muss gelöst werden
- grundsätzlich bei adäquater Durchführung ein Lösungsansatz bei Fehlen direkter Vergleiche

Beispiel 2: nicht-randomisierte und / oder nicht-kontrollierte Studien

- Ableitung von Zusatznutzen aus einarmigen Studien
- Gegenüberstellung von Fachinformationen
- narrative Gegenüberstellung der Ergebnisse von einarmigen Studien mit der Testintervention und unsystematisch recherchierten Studien zur Vergleichstherapie
- „qualitativer“ indirekter Vergleich von einzelnen Therapiearmen aus RCT mit der Testintervention bzw. mit der Vergleichstherapie

Beispiel 2: nicht-randomisierte und / oder nicht-kontrollierte Studien

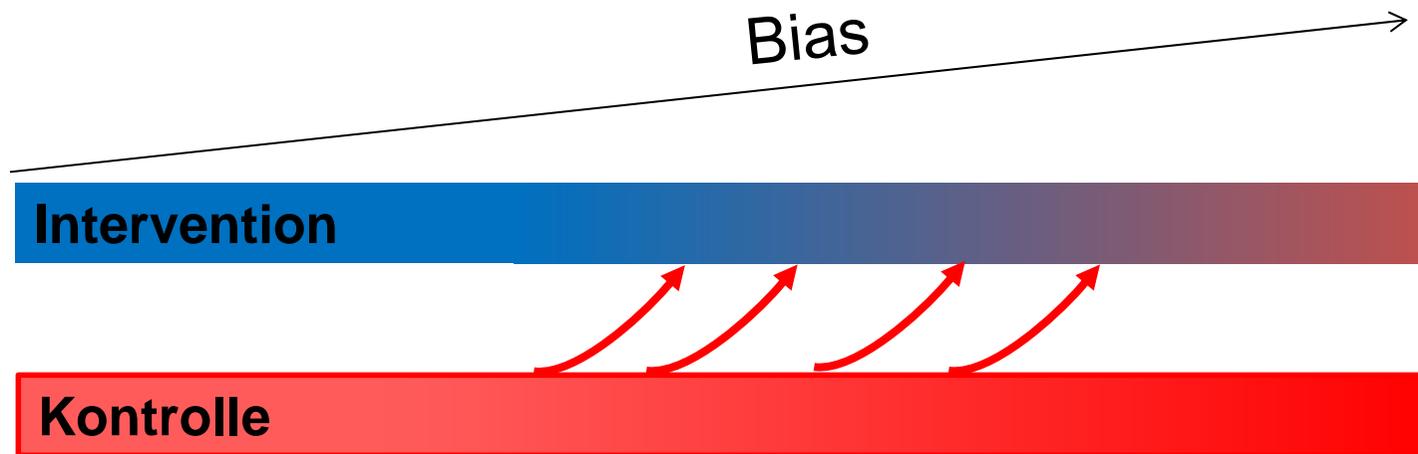
- nicht-adjustierte indirekte (historische) Vergleiche
 - Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) (Daclatasvir)
 - Bayes-Benchmarking-Analyse (BBA) (Daclatasvir)
 - simulierter Therapievergleich (STC) (Axitinib)

- Zusatznutzen auf Basis eines historischen Vergleichs
 - Ledipasvir/Sofosbuvir bei Hepatitis C
 - adäquater Studienpool
 - dramatischer Effekt

Fazit nicht-randomisierte und / oder nicht-kontrollierte Studien

- nicht-randomisierte und / oder nicht-kontrollierte Studien zum Nachweis moderater oder kleiner Therapieeffekte ungeeignet
- in vielen Dossiers Ableitung des Zusatznutzens aus eindeutig ungeeigneten Studien
- zusätzliche Problematik: Kontrolle ergebnisgesteuerter Auswertung und Berichterstattung schwer durchführbar
- Abbildung eines Zusatznutzens bei dramatischen Effekten aber möglich

Beispiel 3: Adjustierung für Behandlungswechsel



- Behandlungswechsel verursacht einen Bias für alle Endpunkte (nicht nur das Gesamtüberleben)
 - erschwerte Interpretation der Ergebnisse für alle Endpunkte
 - erschwerte Abwägung der Endpunkte untereinander

Beispiel 3: Adjustierung für Behandlungswechsel



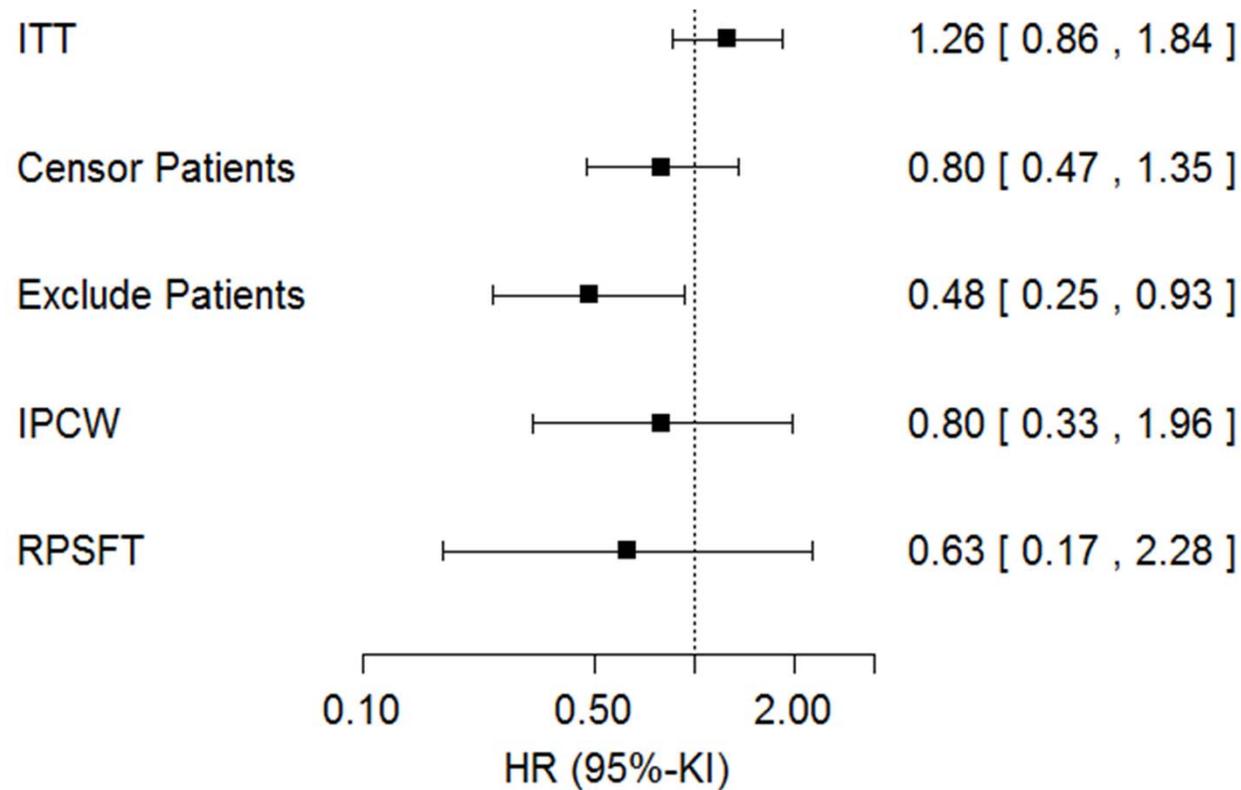
Different methods: What are the consequences?

NICE TA 215, Pazopanib for RCC [51% of control switched]

- ITT: OS HR (vs IFN) = 1.26 → ICER = *Dominated*
- Censor patients: HR = 0.80 → ICER = £71,648
- Exclude patients: HR = 0.48 → ICER = £26,293
- IPCW: HR = 0.80 → ICER = £72,274
- RPSFTM: HR = 0.63 → ICER = £38,925

Latimer N. Issue Panel: Should we adjust overall survival estimates for treatment switching in oncology? NICE perspective ISPOR 2014

Beispiel 3: Adjustierung für Behandlungswechsel



Pazopanib vs. Interferon-alpha bei Nierenzellkarzinom

Fazit Adjustierung für Behandlungswechsel

- die vorgeschlagene Methodik löst in vielen Fällen das Problem nicht – Ansätze zur Verbesserung (z. B. durch erweiterte prä-spezifizierte Datenerhebung) werden unzureichend verfolgt
- aufgrund ihrer Komplexität ist die Angemessenheit der vorgeschlagenen Methodik im Einzelfall nicht ohne weiteres beurteilbar
- trotz der Mängel der Methodik wird ihre Verfügbarkeit als Argument für die Durchführung von Studien mit Behandlungswechsel eingesetzt



**zwischen Best Practice und
inflationärem Gebrauch**



- **Erweiterung des Methodenspektrums**
 - indirekter Vergleich: Lösungsansatz
 - Beobachtungsstudien: Rückschritt
 - Adjustierung von Behandlungswechseln: in der jetzigen Form eine Fehlentwicklung (mit Auswirkungen auf zukünftige Studien)

- **kein inflationärer Gebrauch, sondern einfach nur keine adäquate Methodik der ebM**

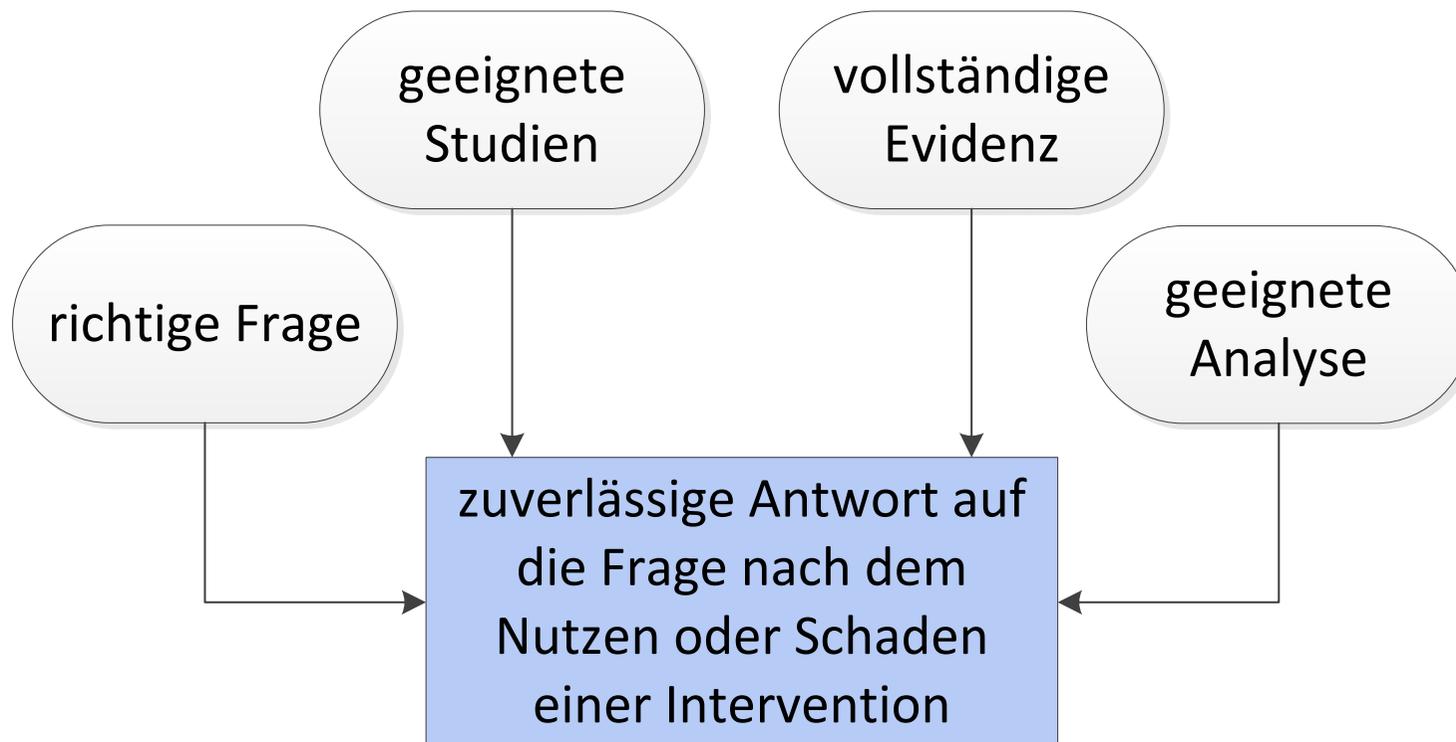
Was ist das Ziel der Nutzenbewertung?

- die Frage nach dem Nutzen oder Schaden einer Maßnahme möglichst zuverlässig (d. h. mit ausreichender Ergebnissicherheit) zu beantworten

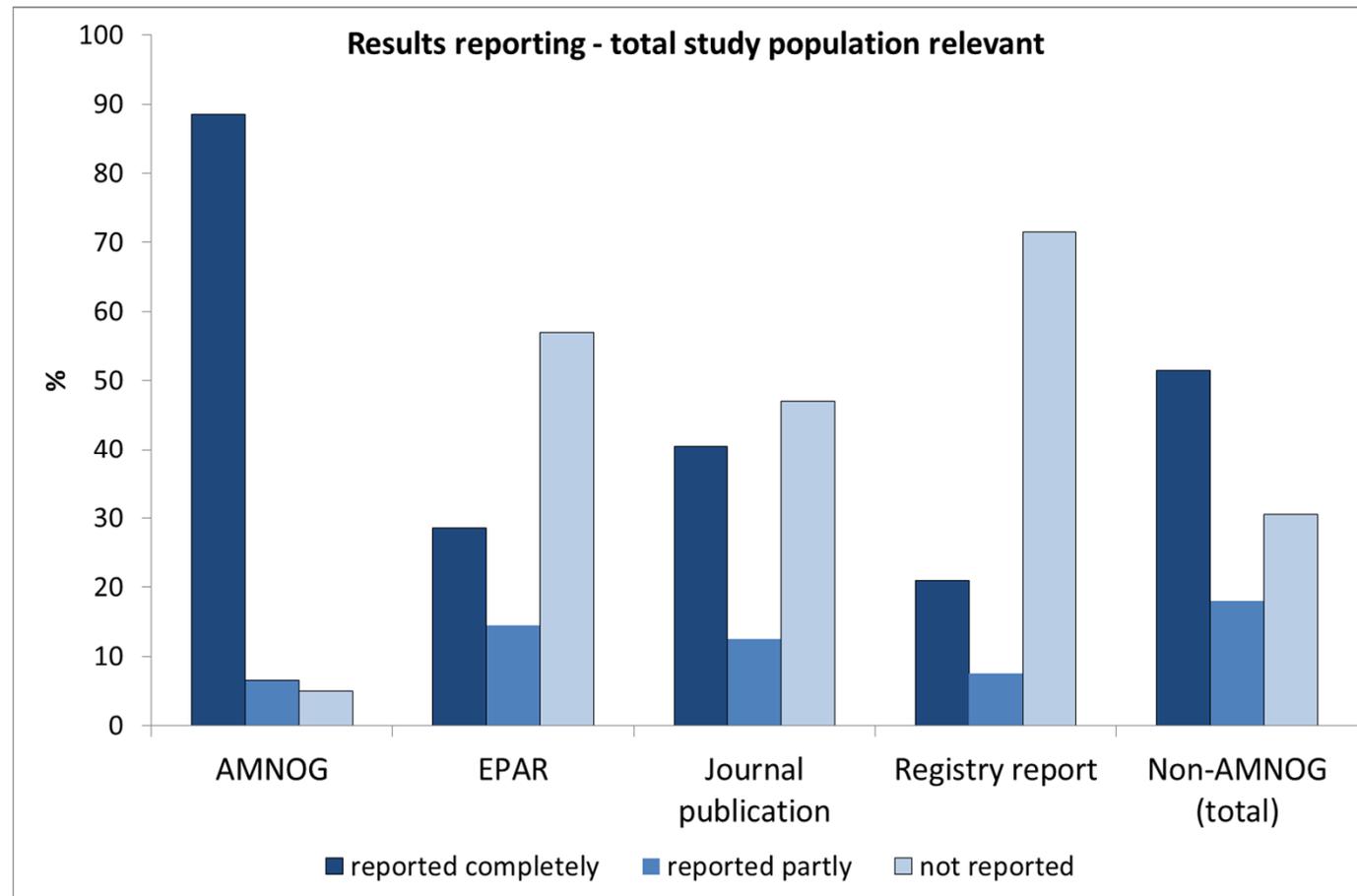
- beschreiben, falls Studien der nötigen Qualität und Präzision generell fehlen mit der Schlussfolgerung, dass auf Basis der „gegenwärtig besten“ Evidenz keine sicheren Empfehlungen möglich sind

- evidenzbasierte Medizin zu ermöglichen
 - auf der Ebene des Gesundheitssystems
 - auf der Ebene der Behandlung von individuellen Patientinnen und Patienten

Warum und wie Nutzenbewertung?

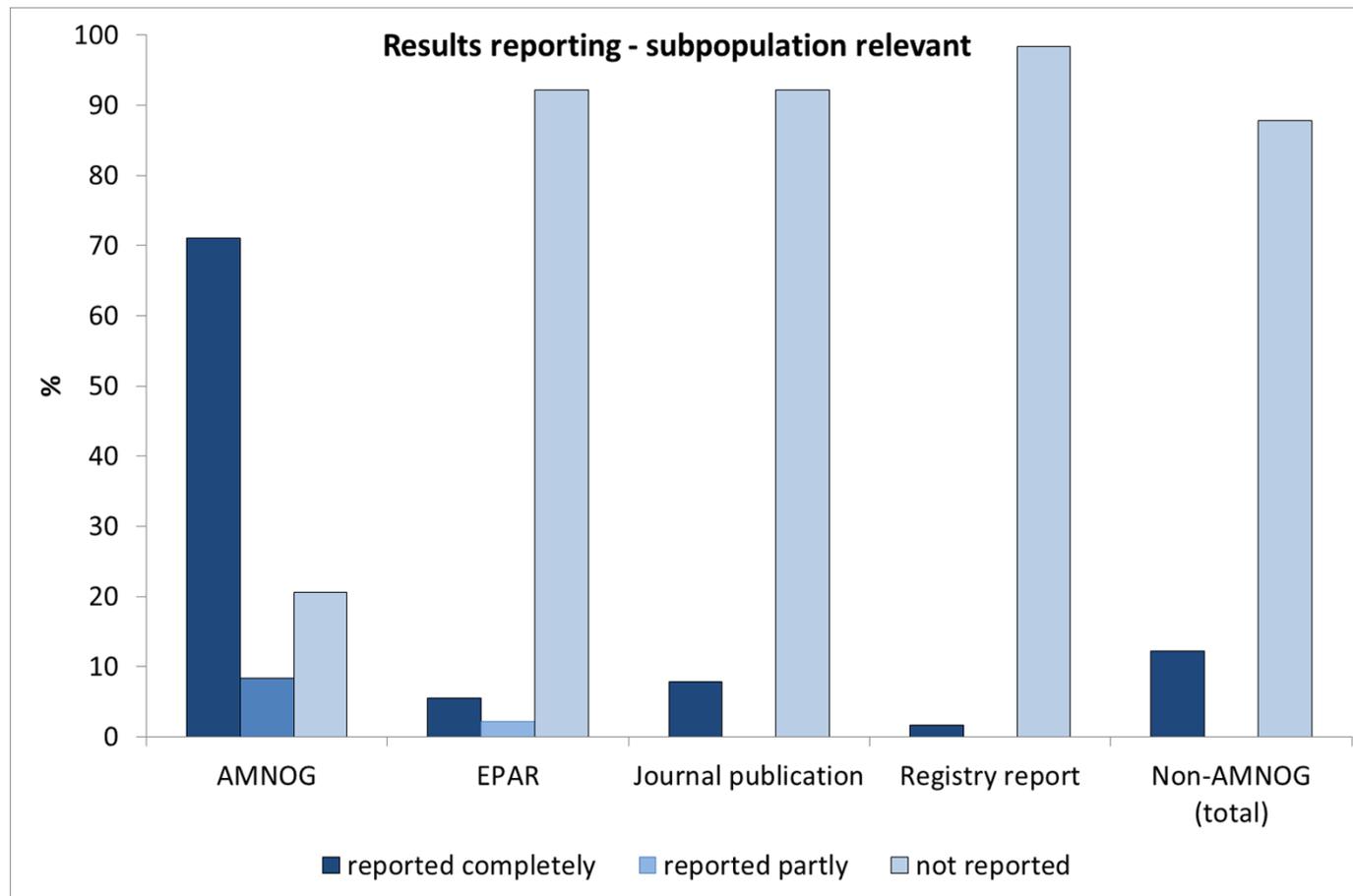


Vollständige Evidenz: Informationsgewinn durch AMNOG



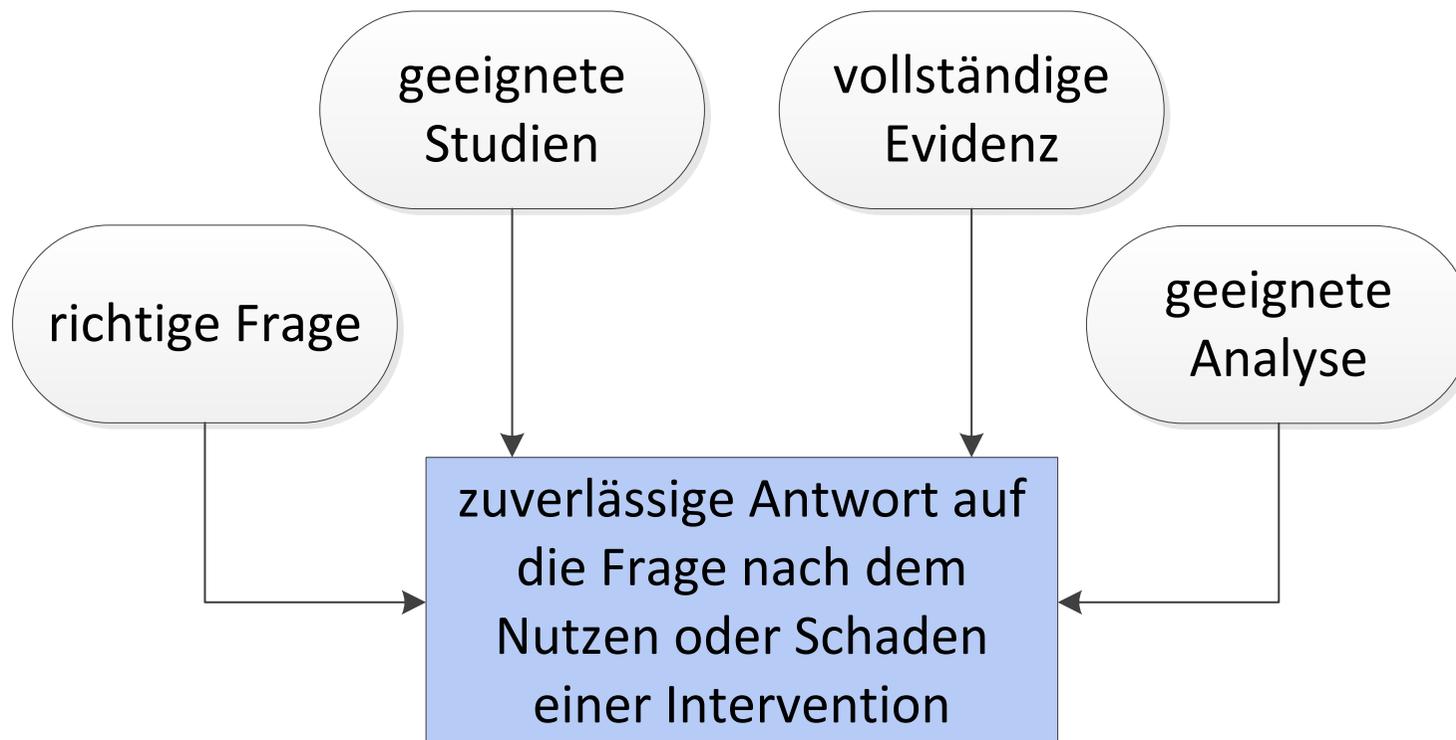
Köhler M. et al. BMJ 2015; 350; h796

Vollständige Evidenz: Informationsgewinn durch AMNOG



Köhler M. et al. BMJ 2015; 350; h796

Warum und wie Nutzenbewertung?



Erweiterung des Methodenspektrums: wie weiter?

- Immer noch: faire und aussagekräftige Therapievergleiche
- mit Interessenkonflikten umgehen
 - transparent
 - prä-spezifiziert
 - vollständig
 - unabhängig
- Ressourcen schonen
- Entwicklungspotenzial
 - andere Studien (Beispiele Diabetes, Epilepsie)
 - andere Analysen (z.B. IPD-Meta-Analysen)
 - andere Kommunikation

Ihre Vorschläge?

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

