

Ergebnisbericht

Neue Anforderungen an AMNOG-Dossiers:
Untersuchung der Berücksichtigung von
Auswertungen im Rahmen der Nutzenbewertung
durch IQWiG und G-BA

01.07.2021

AMS Advanced Medical Services GmbH

Am Exerzierplatz 2

68167 Mannheim

Tel: +49 (0)621 700 95 100

ams@ams-europe.com

www.ams-europe.com

Im Auftrag des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung.....	6
Hintergrund.....	8
Fragestellung.....	9
Methoden	10
Auswahl der zu analysierenden Verfahren.....	10
Auswertungsmatrix und Auswahl der Analysepunkte.....	14
Methodisches Vorgehen zur Datenanalyse.....	16
Ergebnisse.....	17
Gesamtauswertungen.....	17
Datenschnitte	19
Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen).....	21
Unerwünschte Ereignisse (UE)	23
Subgruppenanalysen	25
Ergebnis-Plots.....	27
Diskussion.....	29
Schlussfolgerungen.....	31
Referenzen.....	32
Anhang.....	33
Abbildungen.....	33
Tabellen.....	36

TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der 10 ausgewählten Verfahren	12
Tabelle 2: Charakterisierung der 10 ausgewählten Verfahren	13
Tabelle 3: Auswertungen im Verfahren Apalutamid (2020-04-01-D-538)	36
Tabelle 4: Auswertungen im Verfahren Brigatinib (2020-05-01-D-542)	37
Tabelle 5: Auswertungen im Verfahren Darolutamid (2020-05-01-D-543)	38
Tabelle 6: Auswertungen im Verfahren Encorafenib (2020-07-01-D-551)	39
Tabelle 7: Auswertungen im Verfahren Enzalutamid (2020-05-15-D-541)	40
Tabelle 8: Auswertungen im Verfahren Fidaxomicin (2020-03-15-D-519)	41
Tabelle 9: Auswertungen im Verfahren Ozanimod (2020-07-15-D-567)	42
Tabelle 10: Auswertungen im Verfahren Romosozumab (2020-03-15-D-516)	43
Tabelle 11: Auswertungen im Verfahren Talazoparib (2020-06-01-D-545)	44
Tabelle 12: Auswertungen im Verfahren Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535)	45

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA	7
Abbildung 2: Flow Chart – Selektion der Verfahren für die Analyse	11
Abbildung 3 : Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA	17
Abbildung 4: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA getrennt nach Anzahl der Datenschnitte	20
Abbildung 5: Anteil an berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) durch das IQWiG und/oder den G-BA	22
Abbildung 6: Anteil an berücksichtigten UE durch das IQWiG und/oder den G-BA.....	24
Abbildung 7: Anteil an berücksichtigten Subgruppenanalysen durch das IQWiG und/oder den G-BA	26
Abbildung 8: Anteil an berücksichtigten Ergebnis-Plots durch das IQWiG und/oder den G-BA	28
Abbildung 9: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und den G-BA	33
Abbildung 10: Anteil an berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) durch das IQWiG und den G-BA	33
Abbildung 11: Anteil an berücksichtigten UE durch das IQWiG und den G-BA.....	34
Abbildung 12: Anteil an berücksichtigten Subgruppenanalysen durch das IQWiG und den G-BA	34
Abbildung 13: Anteil an berücksichtigten Ergebnis-Plots durch das IQWiG und den G-BA	35

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
AESI / UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Organklassensystem (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TrG	Tragende Gründe
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Pharmazeutische Unternehmer (pU) müssen seit Einführung des AMNOG im Januar 2011 beim Inverkehrbringen von neuen Arzneimitteln in Deutschland Dossiers zur Nutzenbewertung vorlegen. Hierfür müssen spezielle Formatvorlagen verwendet werden, die umfangreiche Anforderungen an die Aufbereitung von Studiendaten und -auswertungen beinhalten und eine hohe Transparenz herstellen. Seit April 2020 müssen neue Formatvorlagen verwendet werden, die eine Reihe von zusätzlichen Anforderungen an diese Aufbereitung stellen, z. B. Darstellung von Datenschnitten, zusätzliche Ergebnisdarstellungen (inkl. Plots), Wirksamkeitsendpunkte- und UE-Auswertungen sowie Subgruppenanalysen. In der Folge ist der Umfang von Dossiers stark angestiegen und geht mit einem Mehraufwand für die Erstellung einher. In der Praxis wird dieser Mehraufwand von den pU kritisiert, da nicht ersichtlich ist, inwieweit die angeforderten Datenauswertungen für die Nutzenbewertung erforderlich sind. So wird bemerkt, dass die Vielzahl der neuen Auswertungen zu großen Teilen in der Zusatznutzenentscheidung keine Berücksichtigung finden. Eine Berücksichtigung wäre zu erwarten, wenn die Auswertungen in ihrem Umfang für die Nutzenbewertung erforderlich sind.

Fragestellung und Methoden

Ziel war die Überprüfung des Umfangs von vorgelegten Auswertungen in Dossiers von pU sowie des Anteils dieser Auswertungen, die im Rahmen der Nutzenbewertung durch IQWiG und/oder G-BA eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen wurden. Dabei wurden die neuen Anforderungsbereiche in den Formatvorlagen separat überprüft. Im Rahmen einer systematischen Analyse wurden Regel-Dossiers mit neuen Formatvorlagen untersucht, die mit Beschlussfassung von September 2020 bis Januar 2021 eine Vollbewertung gegenüber einer zVT mit geeigneter Studienlage und RCT mit ausreichender Studiengröße durchliefen. Die Gesamtzahl der Auswertungen in Dossiers der pU wurde quantitativ erfasst und ausgewertet; mit separaten Analysen für Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen), UE (Gesamtraten UE, UE nach SOC und PT und UESI), Subgruppen und Ergebnis-Plots. Für die Gesamtauswertungen wurden diese Auswertungen anschließend aufaddiert. Für die Bildung eines Mittelwertes über alle 10 Verfahren wurde der relative Anteil der durch IQWiG und/oder G-BA eingeschlossenen bzw. begründet ausgeschlossenen Analysen der einzelnen Verfahren gemittelt. Zusätzlich wurde der Einfluss von Datenschnitten auf die Gesamtzahl der Auswertungen untersucht.

Ergebnisse

Für den Abgleich der Dossieranforderungen wurden insgesamt 10 Verfahren ausgewählt. Die Indikationsgebiete umfassten Onkologie, Infektionskrankheiten, Krankheiten des Nervensystems und des Muskel-Skelett-Systems. In den jeweiligen Verfahren wurden zwischen 1 bis 2 Fragestellungen und 1 bis 3 Datenschnitte auf 405 bis ca. 38.000 Seiten untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass im Mittel nur 16% der vorgelegten Auswertungen der pU vom IQWiG und/oder G-BA in den jeweiligen Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen wurden. Weitere 7% der Auswertungen der pU wurden vom IQWiG und/oder G-BA begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden vom IQWiG und/oder G-BA im Mittel lediglich 23% der dargestellten Auswertungen der pU insgesamt berücksichtigt (siehe Abbildung 1). Treiber dieser großen Abweichung zwischen vorgelegten Auswertungen im Dossier des pU und des Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG waren Subgruppenanalysen (14% berücksichtigte Auswertungen) und Ergebnis-Plots

(23% berücksichtigte Auswertungen). Bei Wirksamkeitsendpunkten inkl. Sensitivitätsanalysen (39% berücksichtigte Auswertungen) und UE (52% berücksichtigte Auswertungen) lag der Anteil der berücksichtigt dargestellten Auswertungen etwas höher, dennoch wurden die Auswertungen in einem hohen Maß nicht eingeschlossen oder kommentiert. Des Weiteren waren mehrere Datenschnitte ein klarer Treiber von Gesamtauswertungen, die nicht berücksichtigt wurden. Bei Verfahren mit mehreren Datenschnitten lag der Anteil der eingeschlossenen bzw. begründet ausgeschlossenen Auswertungen bei geringen 18%, während dieser bei 1 Datenschnitt erkennbar höher bei 29% lag.

Gesamtauswertungen: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

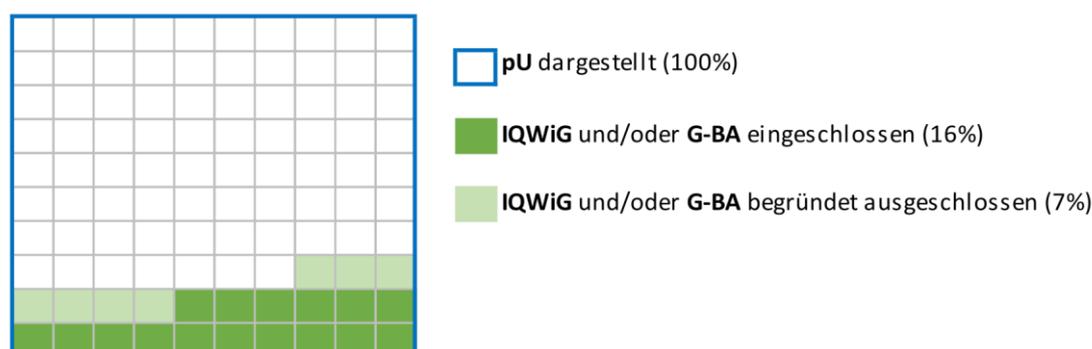


Abbildung 1: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Auswertungen dar.

Schlussfolgerung

Die Untersuchung zeigt, dass der Umfang der Auswertungen in den einzelnen Dossiers, bedingt durch die aktuellen Formatvorlagen, zum großen Teil keine erkennbare Berücksichtigung seitens des IQWiG und/oder G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung findet. Lediglich 23% der vorgelegten Auswertungen in Dossiers der pU wurden insgesamt vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse ist zu hinterfragen, inwieweit die Formatvorlagen für die Dossiers im Umfang angemessen sind. Teile der Anforderungen der Formatvorlagen sind nicht offenkundig für eine Nutzenbewertung erforderlich. Insbesondere bei Datenschnitten, Subgruppenanalysen, Ergebnis-Plots, aber auch bei Wirksamkeitsendpunkten und UE steht die Erforderlichkeit für die Nutzenbewertung in Frage. Die Ergebnisse legen nahe, dass große Teile der Anforderungen nicht erforderlich sind. Eine Anpassung des Umfangs der aktuellen Formatvorlagen für die Zusatznutzenbewertung erscheint daher geboten.

HINTERGRUND

Im Januar 2011 trat in Deutschland das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in Kraft (1). Mit dem Inkrafttreten wurde u. a. die frühe Nutzenbewertung aller ab diesem Zeitpunkt in den deutschen Markt gebrachten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eingeführt. Die Entscheidung über den Zusatznutzen obliegt seitdem dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). In den meisten Fällen erfolgt zuvor eine Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Für die Bewertung des Zusatznutzens muss der pharmazeutische Unternehmer (pU) ein Dossier einreichen, welches speziellen formalen Anforderungen genügen muss. Diese formalen Anforderungen sind in Form von Formatvorlagen definiert und in der Anlage II des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) verankert (2). Sie beinhalten konkrete Vorgaben, in welcher Breite und Tiefe die Daten für das Dossier aufbereitet werden müssen und wurden zudem in den letzten Jahren kontinuierlich erweitert. Die zuletzt vorgenommene Änderung der Formatvorlagen trat am 06. November 2019 in Kraft und beinhaltete viele zusätzliche Anforderungen, die den Umfang von Dossiers enorm erweitern, insbesondere des Moduls 4 (3). In den aktuellen Formatvorlagen, die seit dem 1. April 2020 obligatorisch sind, wird u. a. die detaillierte Darstellung von unerwünschten Ereignissen (UE), von mehreren Datenschnitten und von zusätzlichen Subgruppenanalysen gefordert. Der damit verbundene Mehraufwand für den pU spiegelt sich auch in den Kosten der Dossiererstellung wider.

Mit Einreichung von Dossiers beim G-BA wird neben der Zusatznutzenbewertung auch die Transparenz von Studiendaten sichergestellt. Allerdings sollten die erforderlichen Anforderungen der Datenaufbereitung für die Dossiererstellung angemessen sein. Hierüber bestehen Zweifel seitens der Industrie. Hier sei nicht klar ersichtlich, wie diese neu geforderten Auswertungen zum Ergebnis der Nutzenbewertung beitragen (4, 5). Beispielsweise hätten Subgruppenanalysen bei bestimmten Endpunkten keine Auswirkung auf das abschließende Ergebnis der Nutzenbewertung in Patientengruppen. Des Weiteren ist seit Mai 2020 festzustellen, dass die vorgelegten Auswertungen in den Nutzenbewertungsberichten nur verkürzt kommentiert werden (Beispiel: IQWiG-Berichte - Nr. 912 (6)). Die in den aktuellen Formatvorlagen umfangreich geforderten Anforderungen stehen somit im Spannungsfeld zu der Berücksichtigung von Auswertungen in dem Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA-Beschluss und den Tragenden Gründen (TrG).

FRAGESTELLUNG

Aufgrund der neuen Formatvorlagen, die seit 1. April 2020 obligatorisch sind, hat sich der Umfang der Anforderungen der Datenaufbereitung für die Dossiererstellung erhöht. Vor dem oben beschriebenen Hintergrund, ist das Ziel des vorliegenden Berichts ein Abgleich der Menge an Auswertungen, die die pU auf Basis der aktuellen Formatvorlagen vorlegen (vorrangig in Modul 4), mit der Menge an Auswertungen, die letztendlich vom IQWiG im Nutzenbewertungsbericht und/oder dem G-BA im Beschluss/TrG berücksichtigt werden.

Aus diesem Sachverhalt ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

- Welches Ausmaß haben die dargestellten Auswertungen in den vorlegten Dossiers der pU?
- Wie groß ist der Anteil dieser Auswertungen, der im Rahmen der Nutzenbewertung durch IQWiG und/oder G-BA eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen wird?
- In welchen Teilen der Anforderungen bestehen ggf. Unterschiede beim Anteil der eingeschlossenen oder begründet ausgeschlossenen Auswertungen?

METHODEN

Auswahl der zu analysierenden Verfahren

Um die zuvor genannten Fragestellungen zu beantworten, werden die vom pU im Dossier eingereichten sowie die in den IQWiG-Berichten und dem Beschluss/TrG des G-BA berücksichtigten Auswertungen, quantifiziert und anschließend gegenübergestellt.

Für die Analyse wurden Verfahren unter Verwendung der aktuellen Formatvorlage, die seit 01. April 2020 obligatorisch ist, identifiziert. Die Selektion der Verfahren erfolgte nachfolgenden Auswahlkriterien mit der Zielsetzung, Regel-Dossiers mit einer Bewertung der vorgelegten Analysen seitens IQWiG bzw. G-BA in die Analyse einzubeziehen:

- Verfahren, die eine vollständige Nutzenbewertung gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durchliefen, darunter zählen Non-Orphans sowie Orphan Drugs > 50 Mio. Euro Jahresumsatz. Orphan Drugs < 50 Mio. Euro Jahresumsatz wurden ausgeschlossen, da hier kein Volldossier gegenüber einer zVT vorgelegt werden muss.
- Verfahren mit geeigneter Studienlage, d. h. bei der die Studien durch IQWiG/G-BA berücksichtigt wurden.
- Verfahren, bei denen randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vorgelegt wurden.
- Verfahren mit ausreichender Studiengröße, d. h. die RCT muss eine hinreichende Patientenzahl umfassen, da Subgruppenanalysen regelhaft möglich sind.

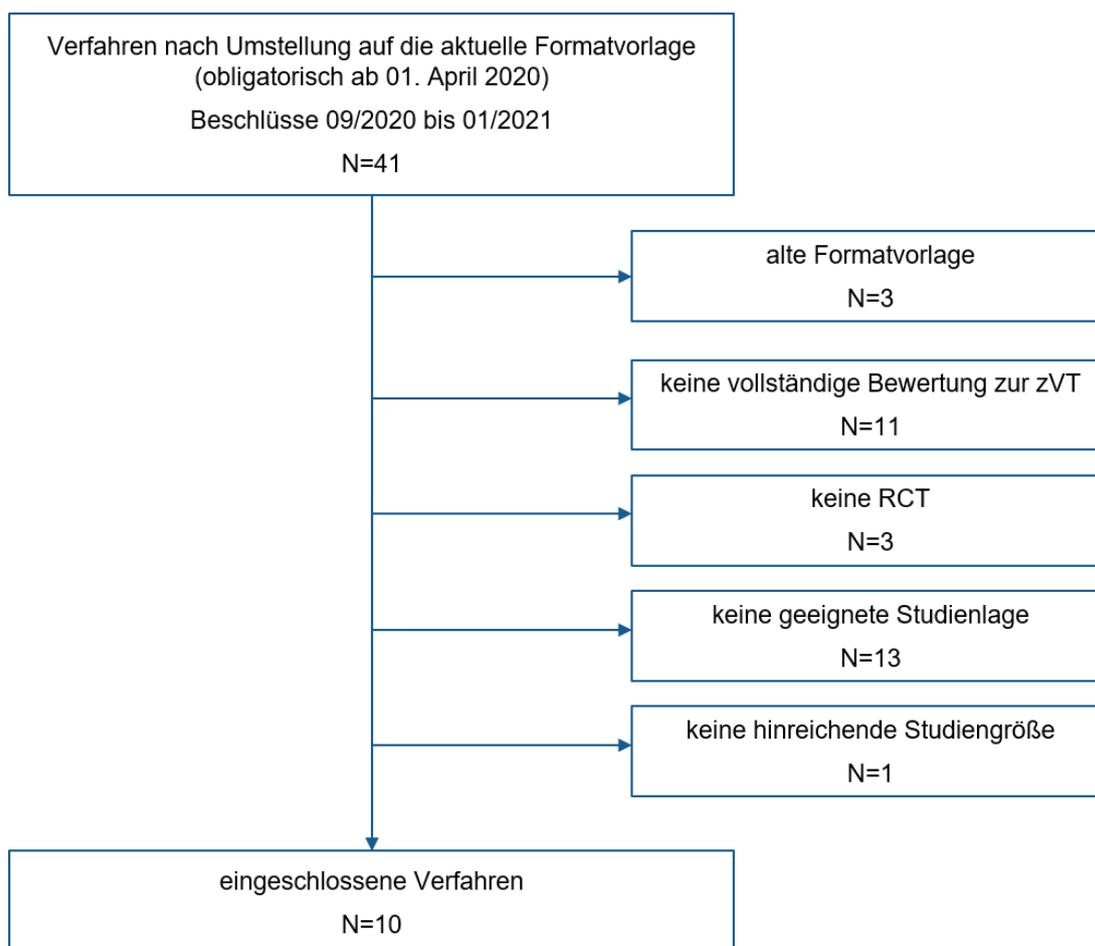


Abbildung 2: Flow Chart – Selektion der Verfahren für die Analyse

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus insgesamt identifizierten 41 Verfahren, deren entsprechender G-BA Beschluss im Zeitraum von September 2020 bis Januar 2021 liegt, wurden anhand der Selektionskriterien 31 Verfahren ausgeschlossen (Abbildung 2). In die Analyse wurden somit 10 Verfahren eingeschlossen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Übersicht der 10 ausgewählten Verfahren

Lfd. Nr.	Verfahren		Vorgangsnummer	Beschlussfassung
1	Apalutamid	Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko	2020-04-01-D-538	01.10.2020
2	Brigatinib	neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten	2020-05-01-D-542	15.10.2020
3	Darolutamid	Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko	2020-05-01-D-543	15.10.2020
4	Encorafenib	Neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom (CRC) mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie	2020-07-01-D-551	17.12.2020
5	Enzalutamid	Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko	2020-05-15-D-541	05.11.2020
6	Fidaxomicin	Neues Anwendungsgebiet: Clostridioides-difficile-Infektion, Kinder und Jugendliche	2020-03-15-D-519	03.09.2020
7	Ozanimod	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose	2020-07-15-D-567	07.01.2021
8	Romosozumab	Osteoporose, postmenopausale Frauen	2020-03-15-D-516	03.09.2020
9	Talazoparib	Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-	2020-06-01-D-545	20.11.2020
10	Trifluridin/Tipiracil	Neubewertung nach Fristablauf: Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten	2020-04-01-D-535	01.10.2020

Eine Charakterisierung der ausgewählten Verfahren ist in Tabelle 2 dargestellt. Insgesamt handelte es sich um 7 onkologische Verfahren, 1 Verfahren zu Infektionskrankheiten, 1 Verfahren zu Krankheiten des Nervensystems und 1 Verfahren zu Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems. In 5 der 10 Verfahren wurden mehrere Datenschnitte im jeweiligen Dossier dargestellt (Apalutamid/2020-04-01-D-538, Darolutamid/2020-05-01-D-543, Romosozumab/2020-03-15-D-516, Talazoparib/2020-06-01-D-545 und Trifluridin/Tipiracil/2020-04-01-D-535). In den Verfahren zu Fidaxomicin (2020-03-15-D-519) und Ozanimod (2020-07-15-D-567) wurden mehrere Fragestellungen beschrieben. Die Seitenzahlen in dem jeweiligen Modul 4 der Dossiers reichen von 405 bis 37.919 Seiten.

Tabelle 2: Charakterisierung der 10 ausgewählten Verfahren

Lfd. Nr.	Verfahren	Indikation	Studien (Studientyp)	Anzahl Fragestellungen	Anzahl Datenschnitte	Seitenanzahl Modul 4
1	Apalutamid (2020-04-01-D-538)	onkologische Erkrankungen	SPARTAN (RCT)	1	3	1.567
2	Brigatinib (2020-05-01-D-542)	onkologische Erkrankungen	ALTA-1L (RCT)	1	1	405
3	Darolutamid (2020-05-01-D-543)	onkologische Erkrankungen	ARAMIS (RCT)	1	2	37.919
4	Encorafenib (2020-07-01-D-551)	onkologische Erkrankungen	BEACON CRC (RCT)	1	1	1.910
5	Enzalutamid (2020-05-15-D-541)	onkologische Erkrankungen	PROSPER (RCT)	1	1	1.041
6	Fidaxomicin (2020-03-15-D-519)	Infektionskrankheiten	SUNSHINE (RCT)	2	1	1.310
7	Ozanimod (2020-07-15-D-567)	Krankheiten des Nervensystems	Radiance Part B (RCT) Sunbeam (RCT)	2	1	688
8	Romosozumab (2020-03-15-D-516)	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems	ARCH (RCT)	1	2	5.124
9	Talazoparib (2020-06-01-D-545)	onkologische Erkrankungen	EMBRACA (RCT)	1	2	7.519
10	Trifluridin/ Tipiracil (2020-04-01-D-535)	onkologische Erkrankungen	RECOURSE (RCT) TERRA (RCT) TALLISUR (nicht randomisierte vergleichende Studie)	1	2	8.702

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Auswertungsmatrix und Auswahl der Analysepunkte

Die für den Abgleich der Dossieranforderungen ausgewählten 10 Verfahren wurden mittels einer Auswertungsmatrix in Excel analysiert. Die Auswertungsmatrix beinhaltet verschiedene Analysepunkte bezogen auf die Angaben im jeweiligen Dossier (vorrangig Modul 4), im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG und im G-BA Beschluss sowie den TrG.

In der Auswertungsmatrix wurden folgende Analysepunkte im Detail betrachtet und ausgewertet:

Auswertungsebenen

- vorgelegte Studien
- Populationen
- Datenschnitte

Auswertungen

- Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen)
- UE (Gesamtraten UE, UE nach Organklassensystem [SOC] und Preferred Terms [PT], UE von besonderem Interesse [UESI])
- Subgruppenanalysen
- Ergebnis-Plots.

Für jeden Analysepunkt wurde in einer Einzelanalyse die Menge an den von pU bereitgestellten Auswertungen und die Menge an Auswertungen, die vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt wurde, quantifiziert. Dabei gilt es folgende Begrifflichkeiten zu unterscheiden:

Als „eingeschlossen“ wurden solche Auswertungen erfasst, die in dem Nutzenbewertungsbericht und/oder im G-BA Beschluss/TrG als solche aufgeführt wurden. Unter „begründet ausgeschlossenen“ fallen alle Auswertungen, die in den genannten Dokumenten vom IQWiG und/oder dem G-BA unter Aufführung von Gründen ausgeschlossen oder nicht anerkannt wurden. Für die Wirksamkeitsendpunkte und UE-Analysen muss eine ausreichende Begründung zur Patientenrelevanz, Validität und Aussagekraft vorliegen. Eine Begründung mit „nicht statistisch signifikant“, zum Ausschluss von Auswertungen zu beispielsweise den Analysepunkten Wirksamkeitsendpunkte oder UE, ist dabei nicht ausreichend. Auswertungen die entweder „eingeschlossen“ oder „begründet ausgeschlossen“ wurden, werden als insgesamt „berücksichtigte“ Auswertungen angesehen. Der Begriff „Auswertungen“ deckt hierbei sämtliche, von den pU dargestellten Angaben zu den Analysepunkten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen), UE (Gesamtraten UE, UE nach SOC und PT und UESI), Subgruppenanalysen und Ergebnis-Plots ab.

Die Analyserichtung erfolgte vom Dossier zum IQWiG-Nutzenbewertungsbericht und G-BA Beschluss/TrG (Dossier → Nutzenbewertungsbericht / G-BA). Demnach wurde zunächst festgestellt, welche und wie viele Auswertungen die pU dargestellt haben. Anschließend wurde ermittelt, welche dieser Auswertungen seitens des IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt wurden. Auswertungen, die zusätzlich im Nutzenbewertungsbericht oder im G-BA Beschluss/TrG, jedoch nicht von den pU in den jeweiligen Verfahren dargestellt wurden, waren von der Analyse ausgenommen. Allerdings wurden alle Auswertungen in die Analyse

einbezogen, die im Anhang oder ergänzend dargestellt wurden. Aufgrund der nicht öffentlich einsehbaren Stellungnahmen der pU wurden auch eventuell erfolgte Addenda des IQWiG nicht in die Auswertungsmatrix aufgenommen.

Die Auswahl der Analysepunkte beruht u. a. auf den aktuellen Dossieranforderungen, die mit der letzten Änderung der Formatvorlage in der Anlage II des 5. Kapitels der G-BA Verfo (Inkrafttreten: 06. November 2019) einhergehen. Hierzu gehören zunächst die vorzulegenden Auswertungsebenen aus einzelnen Studien, ggf. separat darzustellenden Populationen sowie Datenschnitten. Aufgrund der neuen Anforderungen zu den Datenschnitten werden diese im Rahmen der Untersuchung gesondert extrahiert und bewertet. Dies erfolgt vor dem Hintergrund der Forderung, dass Auswertungen für alle aufgeführten Datenschnitte vollständig durchgeführt und dargestellt werden müssen, selbst wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Es kann zwar auf „Datenschnitte ohne relevanten Informationsgewinn“ oder „Datenschnitte in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt“ verzichtet werden. Als Problem wird seitens der Industrie aufgeführt, dass keine präzisen Vorgaben dazu vorhanden sind, sodass die potenziell drohende formale Unvollständigkeit dazu führen kann, dass die pU weiterhin mit enormen Mehraufwand Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vorlegen werden (5, 7).

Zu weiteren Analysepunkten gehören die einzelnen Auswertungen zu Wirksamkeitsendpunkten, UE, Subgruppenanalysen und Ergebnis-Plots.

Die Auswertungen zu Wirksamkeitsendpunkten und UE gehören zu dem Kern der vorzulegenden Auswertungen für das Nutzenbewertungsdossiers. Der Analysepunkt UE beinhaltet u. a. die neu formulierten Anforderungen an die UE-Darstellung auf SOC- und PT-Ebene sowie die neu vorgeschlagenen Schwellenwerte. Die Auswertungen zu UE sind nach Organsystemen und Einzelereignissen nach MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Medical Dictionary for Regulatory Activities) für alle 4 Kategorien von UE (Gesamtrate UE, Gesamtrate schwerwiegende UE [SUE], Abbrüche wegen UE, Gesamtrate UE differenziert nach Schweregrad) gefordert. Darüber hinaus werden für diesen Analysepunkt auch die Auswertungen der UESI verlangt. Die genaue Anzahl der zusätzlichen Endpunkte ist variabel und hängt dabei u. a. vom Krankheitsgebiet, der Schwere der Erkrankung, der Studiengröße und nicht zuletzt von der Nebenwirkungscharakteristik des Wirkstoffs ab. Beispielsweise ist die hohe Zahl zusätzlicher UE-Endpunkte bei onkologischen Studien problematisch, da hier häufig mehrere Datenschnitte und eine hohe Zahl von Subgruppen zu einer starken Vervielfachung der UE-Auswertungen führen (5, 7). Für Auswertungen zu Subgruppenanalysen wurden ebenso zusätzliche Anforderungen in den neuen Formatvorlagen durch den G-BA formuliert. Neben Auswertungen zu den sozialrechtlich relevanten Merkmalen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- bzw. Ländereffekte, sind auch Ergebnisse von im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für alle Endpunkte vorzulegen (5, 7). Zu weiteren Anforderungen der neuen Formatvorlagen gehören die darzustellenden Ergebnis-Plots. Bei Überlebenszeitanalysen, die z. B. bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen gefordert sind, sind jeweils Kaplan-Meier-Kurven vorzulegen. Des Weiteren sind für alle mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten sowie Meta-Analysen grafische Darstellungen gefordert (5, 7).

Methodisches Vorgehen zur Datenanalyse

Die Analyse der ausgewählten 10 Verfahren, zu den beschriebenen Analysepunkten der Auswertungsmatrix, wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Im Anschluss erfolgte eine Konsolidierung der Ergebnisse. Gegebenenfalls bestehende Diskrepanzen wurden diskutiert. Für die quantitative Berechnung wurden zunächst alle Auswertungen zu den Analysepunkten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen), UE (Gesamtraten UE, UE nach SOC und PT und UESI), Subgruppenanalysen und Ergebnis-Plots separat gezählt und für die Gesamtauswertungen anschließend aufaddiert:

$$\#Gesamtauswertungen = \#Wirksamkeitsendpunkte + \#UE + \#Subgruppenanalysen + \#Plots$$

Grundsätzlich wurden nur Auswertungen von Studien und Populationen gezählt, die auch vom G-BA berücksichtigt wurden. Bei Auswertungen, für die mehrere Studien, Populationen oder Datenschnitte dargestellt bzw. in dem Nutzenbewertungsbericht sowie G-BA Beschluss/TrG berücksichtigt wurden, erfolgte eine Mehrfachzählung. Beispielsweise wurden die Auswertungen zu einem Endpunkt mehrfach gezählt, wenn dieser in verschiedenen Datenschnitten dargestellt wurde.

Für den Analysepunkt Datenschnitte wird die einfache Anzahl an den vom pU dargestellten Datenschnitten nicht in der Summe für die Gesamtauswertung berücksichtigt. Auswertungen zu den Datenschnitten können sich aber über die beschriebene Mehrfachzählung weiterer Analysepunkte auf die Gesamtauswertung auswirken. Dieser Einfluss von Datenschnitten auf die Menge an vorgelegten Auswertungen wird separat im Ergebnisabschnitt dargestellt.

Zudem wurden in der Gesamtauswertung folgende Auswertungen bzw. Angaben nicht betrachtet: Informationsbeschaffung, Fragestellung (zVT) und Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse der Analyse zu den vorgelegten Auswertungen der 10 Verfahren wurden für den pU, das IQWiG und den G-BA getrennt aufgeführt. Dabei wurde zusätzlich unterteilt, welche Auswertungen des pU vom IQWiG und G-BA eingeschlossen sowie begründet ausgeschlossen wurden. Daraus ergab sich der Anteil an Auswertungen des pU, die insgesamt vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt wurden. Weitere Details zu den Auswertungen der Analysepunkte finden sich in den Fokuskästen in den entsprechenden Unterabschnitten des Ergebnisteils. Für die Bildung eines Mittelwertes über alle 10 Verfahren wurde der relative Anteil der eingeschlossenen bzw. begründet ausgeschlossenen Analysen der einzelnen Verfahren gemittelt.

ERGEBNISSE

Gesamtauswertungen

Für die 10 analysierten Verfahren wurden in der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse von IQWiG und/oder G-BA im Mittel 16% der Auswertungen der pU in dem jeweiligen Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen. Weitere 7% der Auswertungen der pU wurden vom IQWiG und/oder G-BA begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden vom IQWiG und/oder G-BA im Mittel 23% der dargestellten Auswertungen der pU berücksichtigt (siehe Abbildung 3).

Gesamtauswertungen: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

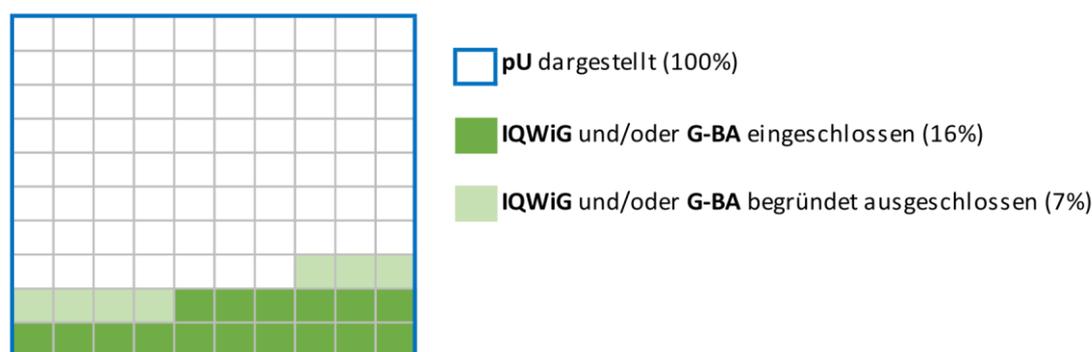


Abbildung 3 : Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Auswertungen dar.

In den 10 analysierten Verfahren lag der Mittelwert der dargestellten Auswertungen (Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen, UE, Subgruppenanalysen und Ergebnis-Plots) der pU bei 3.935 Analysen. Das Minimum lag bei 571 Auswertungen im Verfahren zu Fidaxomicin (2020-03-15-D-519), das Maximum bei 16.169 Auswertungen im Verfahren zu Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535) (siehe Tabelle 3 bis Tabelle 12).

Bei Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535) lagen zwei RCT vor, die in einer Meta-Analyse untersucht wurden. Zudem lag für eine der beiden RCT noch ein weiterer Datenschnitt vor, welcher vollumfänglich präsentiert wurde. Da es sich um ein onkologisches Verfahren handelt, bei dem üblicherweise unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen vorliegen, mussten zudem endpunktübergreifend Überlebenszeitanalysen durchgeführt und somit auch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt werden.

Der niedrigste Anteil an Auswertungen, der weder eingeschlossen, noch begründet ausgeschlossen wurde, lag bei dem Verfahren zu Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535; Tabelle 12). Hier wurden nur 6% der Auswertungen vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt. Der höchste Anteil an berücksichtigten Auswertungen war bei dem Verfahren zu Darolutamid (2020-05-01-D-543; Tabelle 5) zu verzeichnen. Hier wurden 39% der dargestellten Auswertungen des pU vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt. Von insgesamt 6.928 dargestellten Auswertungen des pU in diesem Verfahren wurden vom IQWiG und/oder

G-BA nur 304 Auswertungen (4%) eingeschlossen und 2.434 Auswertungen (35%) begründet ausgeschlossen. Der hohe Anteil an begründet ausgeschlossenen Auswertungen ist dadurch zu erklären, dass ein kompletter Datenschnitt, welcher vom pU aufgrund der Formatvorlagen vorgelegt wurde, ausgeschlossen wurde und somit auch alle Auswertungen dieses Datenschnittes als begründet ausgeschlossen gelten.

Datenschnitte

Anforderung der Formatvorlage (7):

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

(...) Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d. h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt). (...)

Fokus der Analyse:

Welche Datenschnitte wurden im Dossier dargestellt und im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen? Im Anhang dargestellte Datenschnitte des pU wurden ebenfalls gezählt (auch solche Datenschnitte, die ergänzend dargestellt wurden).

Ein Datenschnitt gilt als eingeschlossen, wenn dieser im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG herangezogen wird. Eine Darstellung der Datenschnitte im Anhang ist hierfür hinreichend.

Ein Datenschnitt gilt als begründet ausgeschlossen, wenn eine hinreichende, explizite Erklärung für den Ausschluss vorliegt.

Für alle aufgeführten Datenschnitte müssen Auswertungen vollständig durchgeführt und dargestellt werden, auch wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Dies kann zu einer Vervielfachung der darzustellenden Analysen führen.

Die Analyse ergab, dass in 5 der 10 Verfahren für mindestens eine Studie mehrere Datenschnitte dargestellt wurden (Apalutamid/2020-04-01-D-538, Darolutamid/2020-05-01-D-543, Romosozumab/2020-03-15-D-516, Talazoparib/2020-06-01-D-545 und Trifluridin/Tipiracil/2020-04-01-D-535). Vom IQWiG und/oder G-BA wurde hierbei jeweils nur ein Datenschnitt eingeschlossen. Ein begründeter Ausschluss eines Datenschnitts fand nur in dem Verfahren zu Darolutamid (2020-05-01-D-543) statt.

In den Verfahren, in denen nur 1 Datenschnitt (pro Studie) dargestellt wurde, legten die pU im Mittel 1.393 Auswertungen vor. In den Verfahren, in denen (für mindestens eine Studie) mehrere Datenschnitte dargestellt wurden, legten die pU im Mittel 6.477 Auswertungen vor. Die Anzahl der vorgelegten Auswertungen lag somit bei der Vorlage mehrerer Datenschnitte 4- bis 5-mal so hoch, wie bei nur 1 Datenschnitt. Vom IQWiG und/oder G-BA wurden in den Verfahren mit 1 Datenschnitt 29% der Auswertungen berücksichtigt, während bei den Verfahren mit mehreren Datenschnitten nur 18% der Auswertungen berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 4).

Datenschnitte: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von je 5 Verfahren
(links: Verfahren mit 1 Datenschnitt; rechts: Verfahren mit mindestens 2 Datenschnitten)

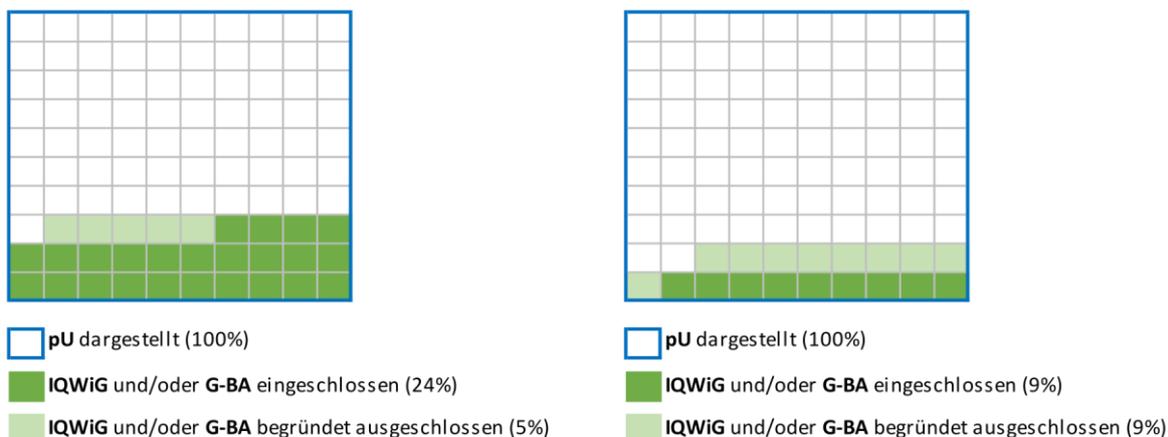


Abbildung 4: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und/oder den G-BA getrennt nach Anzahl der Datenschnitte

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Auswertungen dar.

Inwiefern mehrere Datenschnitte die Anzahl der Gesamtauswertungen in die Höhe treiben können, ist u. a. in dem Verfahren zu Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535; Tabelle 12) zu sehen. In dem Verfahren wurden für die Studie RECOURSE 2 Datenschnitte dargestellt, wovon nur einer im Nutzenbewertungsbericht des IQWiG und in dem G-BA Beschluss/TrG berücksichtigt wurde. In der Summe wurden in dem Verfahren 16.169 Auswertungen vom pU dargestellt. In dem Nutzenbewertungsbericht des IQWiG und dem G-BA Beschluss/TrG wurden davon nur 815 Auswertungen (5%) eingeschlossen und 78 Auswertungen (1%) begründet ausgeschlossen.

Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen)

Anforderung der Formatvorlage (7):

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Fokus der Analyse:

Welche Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) wurden im Dossier dargestellt und im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen? Im Anhang dargestellte Wirksamkeitsendpunkte des pU wurden ebenfalls gezählt (auch solche Wirksamkeitsendpunkte, die ergänzend dargestellt wurden).

Ein Wirksamkeitsendpunkt gilt als eingeschlossen, wenn dieser im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG herangezogen wird. Eine Darstellung der Endpunkte im Anhang ist hierfür hinreichend.

Als begründet ausgeschlossen gilt ein Wirksamkeitsendpunkt, wenn eine ausreichende Begründung zur Patientenrelevanz, Validität und Aussagekraft vorliegen. Eine Begründung mit „nicht statistisch signifikant“ zum Ausschluss von Daten ist dabei nicht ausreichend.

Der pU soll gemäß Formatvorlage Ergebnisse zu allen, in den eingeschlossenen Studien berichteten, patientenrelevanten Endpunkten darstellen. Um den hohen Anforderungen gerecht zu werden, werden zudem häufig noch zahlreiche Sensitivitätsanalysen vorgelegt.

In den 10 analysierten Verfahren lag die durchschnittliche Anzahl an Wirksamkeitsendpunkten (inkl. Sensitivitätsanalysen) bei 98. Die Spanne an dargestellten Wirksamkeitsendpunkten lag zwischen 6 im Verfahren zu Enzalutamid (2020-05-15-D-541) bis 203 im Verfahren zu Encorafenib (2020-07-01-D-551) (siehe Tabelle 3 bis Tabelle 12).

Vom IQWiG und/oder G-BA wurden im Mittel 22% der dargestellten Wirksamkeitsendpunkte eingeschlossen, weitere 17% wurden im Mittel begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden im Mittel nur 39% der von den pU dargestellten Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen in der Bewertung berücksichtigt (siehe Abbildung 5).

Wirksamkeitsendpunkte: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

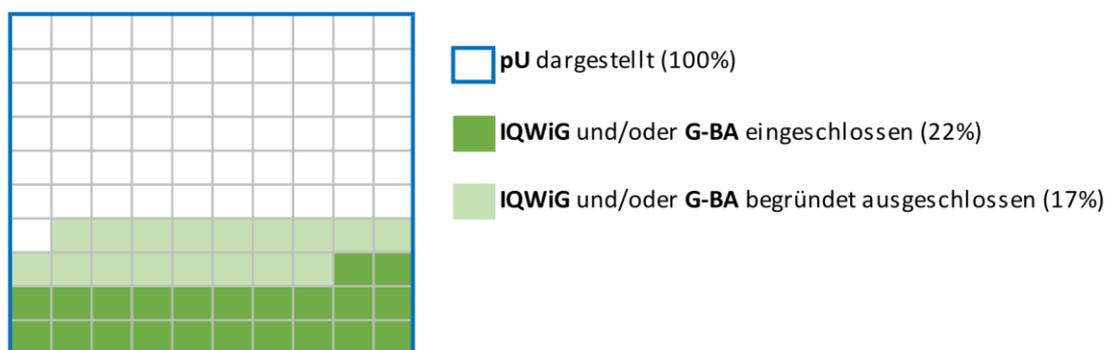


Abbildung 5: Anteil an berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) durch das IQWiG und/oder den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte dar.

Die Spanne an berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkten lag zwischen 10% im Verfahren zu Apalutamid (2020-04-01-D-538; Tabelle 3) bis 70% im Verfahren zu Darolutamid (2020-05-01-D-543; Tabelle 5). Unterschiede zwischen IQWiG und G-BA, ob Wirksamkeitsendpunkte eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen wurden, waren hierbei eher geringfügig (siehe Abbildung 10).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Anforderung der Formatvorlage (7):

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

(...) Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend). (...)

Fokus der Analyse:

Welche UE (Gesamtraten UE, UE nach SOC und PT und UESI) wurden im Dossier dargestellt und im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen? Im Anhang dargestellte UE des pU wurden ebenfalls gezählt (auch solche UE, die ergänzend dargestellt wurden).

Ein UE gilt als eingeschlossen, wenn dieses im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG herangezogen wird. Eine Darstellung der UE im Anhang ist hierfür hinreichend.

Als begründet ausgeschlossen gilt ein UE, wenn eine ausreichende Begründung zur Patientenrelevanz, Validität und Aussagekraft vorliegen. Eine Begründung mit „nicht statistisch signifikant“ zum Ausschluss von Daten ist dabei nicht ausreichend.

Unerwünschte Ereignisse (UE) unterteilen sich in den darzustellenden Gesamtraten, UE nach SOC und PT und UESI (jeweils differenziert nach UE, SUE, Abbrüche wegen UE und UE differenziert nach Schweregrad). Bedingt durch die Formatvorlage hängt die Anzahl der darzustellenden UE dabei stark von der vorliegenden Erkrankung, der Studiengröße und der Anzahl der präspezifizierten Anzahl der UESI ab.

Die durchschnittliche Anzahl an dargestellten UE lag in den 10 analysierten Verfahren bei 593 UE. Die wenigsten UE wurden im Verfahren zu Fidaxomicin (2020-03-15-D-519) dargestellt (111 UE). Die meisten UE wurden im Verfahren zu Romosozumab (2020-03-15-D-516) dargestellt (1.528 UE) (siehe Tabelle 3 bis Tabelle 12).

Vom IQWiG und/oder G-BA wurden im Mittel 40% der dargestellten UE eingeschlossen, weitere 12% der UE wurden im Mittel begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden im Mittel 52% der von den pU dargestellten UE in der Bewertung berücksichtigt (siehe Abbildung 6).

UE: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

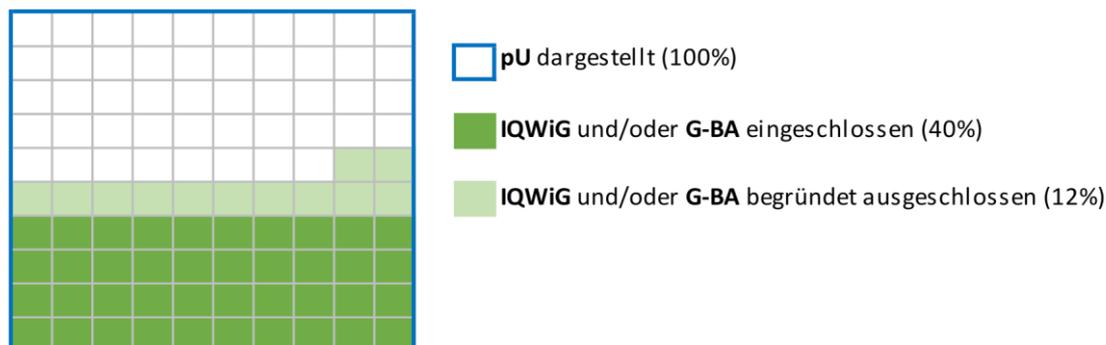


Abbildung 6: Anteil an berücksichtigten UE durch das IQWiG und/oder den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten UE dar.

Im Vergleich mit dem Analysepunkt Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) zeigt sich ein höherer Anteil an berücksichtigten Auswertungen bei den UE (39% vs. 52%). Der höhere Anteil für die UE resultiert daraus, dass die dem Analysepunkt zugehörigen Auswertungen nach SOC und PT in der Regel im Anhang eines IQWiG-Nutzenbewertungsberichts dargestellt und unter dieser Voraussetzung als eingeschlossene Auswertungen angesehen werden. Eine Analyse zum weiteren Umgang mit den in den Anhängen gelisteten UE war im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht möglich.

Im G-BA Beschluss/TrG war nur bei wenigen UE ersichtlich, welche der dargestellten UE tatsächlich für die Beschlussfassung einbezogen wurden. So wurden im Mittel 4% der UE eingeschlossen und 0% der UE begründet ausgeschlossen (siehe Abbildung 11).

Subgruppenanalysen

Anforderung der Formatvorlage (7):

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

(...) Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). (...)

Fokus der Analyse:

Welche Subgruppenanalysen wurden im Dossier dargestellt und im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen? Im Anhang dargestellte Subgruppenanalysen des pU wurden ebenfalls gezählt (auch solche Subgruppenanalysen, die ergänzend dargestellt wurden).

Eine Subgruppenanalyse gilt als eingeschlossen (bzw. begründet ausgeschlossen), wenn sowohl die dazugehörige Subgruppe als auch der Endpunkt eingeschlossen (bzw. begründet ausgeschlossen) wurde. Die Subgruppenanalyse muss dabei nicht explizit genannt werden. Eine Darstellung der Subgruppenanalysen im Anhang ist hierfür hinreichend.

Eine Subgruppenanalyse gilt auch als begründet ausgeschlossen, wenn die dazugehörige Subgruppe eingeschlossen wurde und nur der Endpunkt begründet ausgeschlossen wurde.

Die Anzahl der Subgruppenanalysen hängt stark von der Anzahl der präspezifizierten Subgruppen einer Studie ab. Präspezifizierte Subgruppen sind gemäß Formatvorlage für patientenrelevante Endpunkte immer darzustellen, während dies in den vorliegenden Studien sich meist nur auf den primären Endpunkt bezieht.

In den 10 analysierten Verfahren lag die Spanne der dargestellten Subgruppenmerkmale zwischen 4 bis 19. Vom G-BA wurden je 0 bis 3 Subgruppenmerkmale (je nach Verfahren: Alter, Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung) berücksichtigt, ein begründeter Ausschluss einer Subgruppe fand in keinem der Verfahren statt.

Die durchschnittliche Anzahl an Subgruppenanalysen lag in den 10 analysierten Verfahren bei 1.718 Subgruppenanalysen. Die Spanne reicht hierbei von 412 Subgruppenanalysen im Verfahren zu Fidaxomicin (2020-03-15-D-519) bis 4.687 Subgruppenanalysen im Verfahren zu Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535) (siehe Tabelle 3 bis Tabelle 12).

Vom IQWiG und/oder G-BA wurden im Mittel 12% der dargestellten Subgruppenanalysen eingeschlossen, weitere 2% der Subgruppenanalysen wurden im Mittel begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden im Mittel nur 14% der von den pU dargestellten Subgruppenanalysen in der Bewertung berücksichtigt (siehe Abbildung 7).

Subgruppenanalysen: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

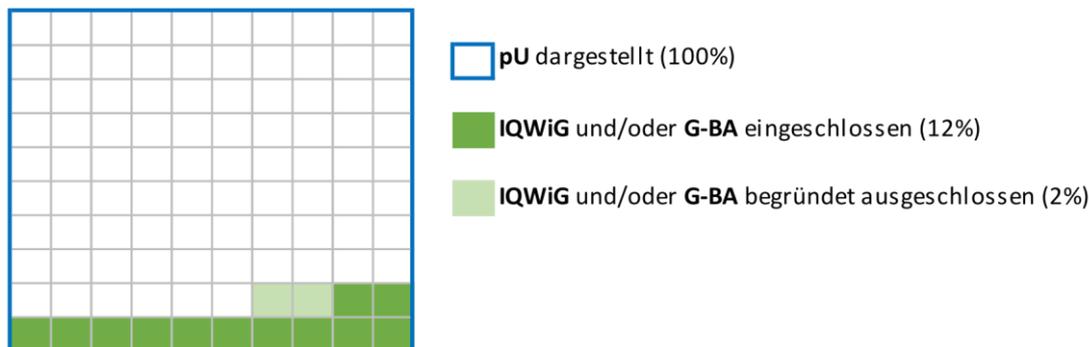


Abbildung 7: Anteil an berücksichtigten Subgruppenanalysen durch das IQWiG und/oder den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Subgruppenanalysen dar.

Im G-BA Beschluss/TrG war nur bei wenigen Subgruppenanalysen ersichtlich, welche der dargestellten Subgruppenanalysen tatsächlich für die Beschlussfassung berücksichtigt wurden. So wurden im Mittel 2% der Subgruppenanalysen eingeschlossen und 0% der Subgruppenanalysen begründet ausgeschlossen (siehe Abbildung 12).

Im Verfahren zu Encorafenib (2020-07-01-D-551; Tabelle 6) wurde keine einzige der 1.871 dargestellten Subgruppenanalysen vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt. Der höchste Anteil an berücksichtigten Subgruppenanalysen war im Verfahren zu Brigatinib (2020-05-01-D-542; Tabelle 4) zu sehen. Hier wurden 177 der 632 (28%) dargestellten Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Ergebnis-Plots

Anforderung der Formatvorlage (7):

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

(...) Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). (...)

(...) Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). (...)

Fokus der Analyse:

Welche Ergebnis-Plots (Kaplan-Meier-Plots, Verlaufsgraphiken für stetige Analysen, Forest-Plots für Meta-Analysen) wurden im Dossier dargestellt und im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen? Im Anhang dargestellte Ergebnis-Plots wurden ebenfalls gezählt, bzw. gelten als eingeschlossen (auch solche Ergebnis-Plots, die ergänzend dargestellt wurden).

Ein Ergebnis-Plot gilt als eingeschlossen, wenn dieser im Nutzenbewertungsbericht bzw. G-BA Beschluss/TrG herangezogen wird. Eine Darstellung der Ergebnis-Plots im Anhang ist hierfür hinreichend.

Ein Ergebnis-Plot gilt als begründet ausgeschlossen, wenn auch der dazugehörige Endpunkt begründet ausgeschlossen wurde.

Grafische Darstellungen sind für Überlebenszeitanalysen, für stetige patientenberichtete Endpunkte und Meta-Analysen laut Formatvorlagen Pflicht. Die Menge an darzustellenden Ergebnis-Plots hängt somit stark von der Art der Endpunkte sowie der Möglichkeit einer Meta-Analyse ab.

Die durchschnittliche Anzahl an Ergebnis-Plots lag in den 10 analysierten Verfahren bei 1.526. Die Spanne reicht hierbei von 16 Ergebnis-Plots im Verfahren zu Fidaxomicin (2020-03-15-D-519) bis 10.521 im Verfahren zu Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535) (siehe Tabelle 3 bis Tabelle 12).

Vom IQWiG und/oder G-BA wurden im Mittel 7% der dargestellten Ergebnis-Plots eingeschlossen, weitere 16% wurden im Mittel begründet ausgeschlossen. Dementsprechend wurden im Mittel nur 23% der von den pU dargestellten Ergebnis-Plots in der Bewertung berücksichtigt (siehe Abbildung 8).

Ergebnis-Plots: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

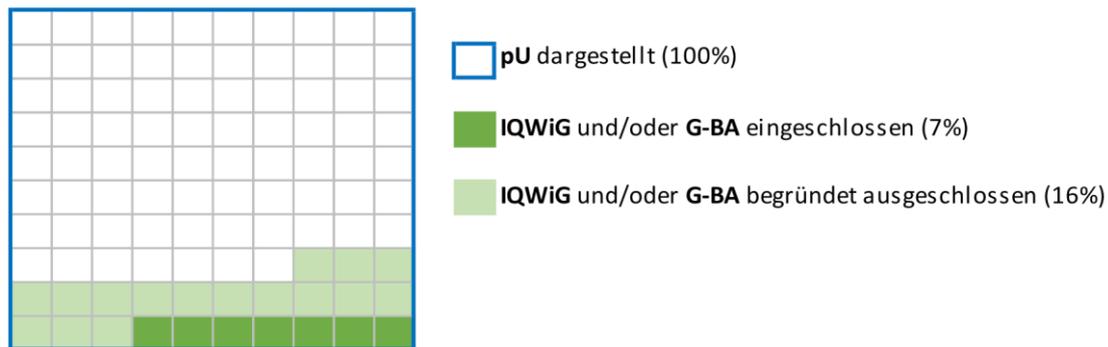


Abbildung 8: Anteil an berücksichtigten Ergebnis-Plots durch das IQWiG und/oder den G-BA
 Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und/oder G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Ergebnis-Plots dar.

Im G-BA Beschluss/TrG war es generell nicht ersichtlich, inwiefern Ergebnis-Plots für die Beschlussfassung berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 13).

DISKUSSION

Anhand der Analysen der 10 ausgewählten Verfahren ist deutlich erkennbar, dass der Umfang der Auswertungen in den einzelnen Dossiers gemäß den aktuellen Formatvorlagen, in hohem Maße keine Berücksichtigung seitens des IQWiG und/oder G-BA findet.

Im Mittel wurden vom IQWiG und/oder G-BA nur 23% der dargestellten Auswertungen der pU berücksichtigt. Gerade hinsichtlich der Subgruppenanalysen und der Ergebnis-Plots ist eine große Diskrepanz zwischen den dargestellten Auswertungen der pU und den berücksichtigten Auswertungen durch IQWiG und/oder G-BA erkennbar. Bei den Subgruppenanalysen wurden im Mittel nur 14% und bei den Ergebnis-Plots im Mittel nur 23% der von den pU dargestellten Auswertungen in der Bewertung berücksichtigt. Bei Wirksamkeitsendpunkten (inkl. Sensitivitätsanalysen) und UE lag der Anteil der vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt dargestellten Auswertungen etwas höher (39% und 52%), dennoch wurden die Auswertungen in einem hohen Maß nicht eingeschlossen oder kommentiert. Hier zeigt sich deutliches Potenzial die Anforderungen der Formatvorlage anzupassen, sodass keine unnötigen Datenmengen produziert und kommentiert werden müssen, die letztlich keine Auswirkungen für den Nutzenbewertungsbericht und den Beschluss haben.

Auch die neuen Anforderungen zu den Datenschnitten werden von den pU kritisch betrachtet. Dabei geht es vor allem um die Anforderung, dass Auswertungen für alle aufgeführten Datenschnitte vollständig durchgeführt und dargestellt werden müssen, selbst wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Durch jeden weiteren Datenschnitt, den ein pU vorlegen muss, vervielfachen sich die darzustellenden Auswertungen und somit auch die Kosten für die Erstellung des Dossiers. Nach Analysen des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa) lagen die durchschnittlichen Kosten zuletzt bei ca. 1.000.000 Euro und damit 250-mal über dem Wert, der mit Einführung der Nutzenbewertung angenommen wurde. Zudem ist seit der letzten Aktualisierung der Formatvorlagen ein Anstieg des Umfangs der Seitenzahlen um das 4- bis 5-fache von ca. 750 auf nunmehr ca. 3.500 Seiten zu verzeichnen (8). Dabei erreichen die Seitenzahlen in Einzelfällen sogar 20.000 bis 40.000 Seiten, um die Vorgaben des G-BA zu erfüllen (Beispiel: Darolutamid/2020-05-01-D-543).

Die Analyse der Datenschnitte ergab, dass in den 5 Verfahren, in denen (für mindestens eine Studie) mehrere Datenschnitte dargestellt wurden, nur 18% der Auswertungen der pU in der Bewertung vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt wurden. Im Vergleich dazu wurden bei den 5 Verfahren mit nur 1 Datenschnitt 29% der Auswertungen vom IQWiG und/oder G-BA berücksichtigt. Zur Verdeutlichung der Problematik, dass Auswertungen für alle aufgeführten Datenschnitte vollständig durchgeführt und dargestellt werden müssen, ist nachfolgend das Beispiel zu Darolutamid (2020-05-01-D-543) beschrieben. Hier wurden für die Studie ARAMIS 2 Datenschnitte vom pU dargestellt. In dem Nutzenbewertungsbericht und in dem G-BA Beschluss/TrG wurde nur einer der beiden Datenschnitte berücksichtigt. Eine ausführliche Begründung für den Ausschluss des anderen Datenschnitts lag vor. Dennoch stellte der pU aufgrund der geforderten Anforderungen, die bei Nichterfüllung eine potentielle Gefahr zur formalen Unvollständigkeit aufweisen, 2 Datenschnitte dar. In der Summe der Analyse wurden für dieses Verfahren vom pU 6.928 Auswertungen erstellt. In dem Nutzenbewertungsbericht und dem G-BA Beschluss/TrG wurden davon nur 304 Auswertungen (4%) eingeschlossen und

2.434 Auswertungen (35%) begründet ausgeschlossen. Damit wird deutlich, dass vor allem die neunten Anforderung zu den Datenschnitten ein klarer Treiber von Gesamtauswertungen sind, die nicht in die Bewertung eingeschlossen werden.

Die vorliegende Untersuchung weist mehrere Limitationen auf. Einerseits bleibt unklar, ob in den Verfahren über die berücksichtigten Auswertungen hinaus noch weitere Auswertungen in der Bewertung berücksichtigt und diese nur nicht ausreichend vom IQWiG und G-BA kommentiert wurden. Der Anteil an den als berücksichtigt erfassten Auswertungen kann somit eine Unterschätzung der tatsächlich berücksichtigten Auswertungen darstellen. In der Praxis der Nutzenbewertung haben sich bislang jedoch keine Hinweise bezüglich fehlender Sorgfalt bei der Kommentierung gezeigt. Andererseits war eine tiefergehende Analyse der zur tatsächlichen Berücksichtigung bestimmten Auswertungen (z. B. in den Anhängen der IQWiG-Bewertungen gelisteten UE) nicht möglich. Da hier die alleinige Listung der Auswertungen in den Bewertungsberichten als Einschluss gewertet wurde, kann dies auch eine Überschätzung der Berücksichtigung darstellen.

Weitere Limitationen dieser Analyse umfassen die Größe der Stichprobe sowie die Auswertungsmethoden. Es wurden insgesamt 10 Verfahren für die hier vorgelegten Fragestellungen betrachtet und ausgewertet. Dabei handelte es sich um Verfahren deren Nutzenbewertungsdossiers beim G-BA zwischen März 2020 und August 2020 eingereicht wurden und somit deren Beschlussfassung zwischen September 2020 und Januar 2021 lag. Alle anderen Verfahren, die später begonnen haben, wurden nicht in der Analyse berücksichtigt. Die Auswertungsmethoden weisen zudem Limitationen hinsichtlich der fehlenden Berücksichtigung von ggf. vorliegenden Addenda des IQWiG auf. Aufgrund der nicht öffentlich einsehbaren Stellungnahmen der pU, konnten diese nicht sachgerecht in die Analyse eingeschlossen werden. Des Weiteren ist die Analyse dadurch limitiert, dass nur bei wenigen UE und Subgruppenanalysen ersichtlich war, welche der dargestellten UE und Subgruppenanalysen tatsächlich für die Beschlussfassung vom G-BA einbezogen wurden. Ebenso war nicht ersichtlich, inwiefern der G-BA Ergebnis-Plots für die Beschlussfassung berücksichtigt hat.

Zusätzlich ist im Rahmen der Analyse aufgefallen, dass in allen 10 analysierten Verfahren in den jeweiligen IQWiG-Bewertungen der bislang übliche Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ nicht vorhanden war. Dadurch fehlten zu einer Reihe von Auswertungen nachvollziehbare Begründungen zum Umgang mit den eingereichten Daten. Dem pU können demnach wertvolle Informationen fehlen, die u. a. zur Vorbereitung auf die Stellungnahme oder bei der Planung eines Folgedossiers essenziell sind. Es wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass die umfangreichen Anforderungen der aktuellen Formatvorlage zumindest auch in den Nutzenbewertungsberichten und G-BA Beschlüssen/TrG entsprechend berücksichtigt und kommentiert werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Anhand der Ergebnisse ist insgesamt zu hinterfragen, inwieweit die Formatvorlagen für die Dossiers in ihrem Umfang angemessen sind. Die Ergebnisse der Analyse stellten insbesondere die erweiterten Anforderungen bei Datenschnitten, Subgruppenanalysen, Ergebnis-Plots, aber auch bei Wirksamkeitsendpunkten und UE für die Nutzenbewertung in Frage. Die Ergebnisse legen nahe, dass große Teile der Anforderungen nicht erforderlich sind. Eine Anpassung des Umfangs der aktuellen Formatvorlagen für die Zusatznutzenbewertung erscheint daher geboten.

REFERENZEN

1. Bundestag. Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG); 22. Dezember. 2010. Verfügbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*\[%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27\]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27%5D1621927533334](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*[%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2262.pdf%27%5D1621927533334). [Zugriff am: 25.05.2021]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; 03. Juni. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf. [Zugriff am: 29.06.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung (VerfO): Änderung der Anlage II zum 5. Kapitel vom 16. März 2018; 05. November. 2019. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/dTK8jp2bmaD6qJFBvci/content/dTK8jp2bmaD6qJFBvci/BAanz%20AT%2005.11.2019%20B2.pdf?inline>. [Zugriff am: 25.05.2021]
4. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Stellungnahme zur Änderung der G-BA Verfahrensordnung vom 16. März 2018 – Modulvorlagen; 02. Mai. 2018. [Zugriff am: 06.04.2021]
5. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Stellungnahme zum G-BA Workshop zur Begrenzung der Dossievorlagen; 26. November. 2018. [Zugriff am: 06.04.2021]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 912: Ramucirumab (NSCLC, Kombination mit Erlotinib) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Stand: 13.05. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3516/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ramucirumab_D-515.pdf. [Zugriff am: 09.06.2021]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; Stand: 21. Februar. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_Anl2_6_Modul4.pdf. [Zugriff am: 28.05.2021]
8. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. 10 Jahre AMNOG – Sicht der forschenden Pharmaunternehmen; 19. März. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5090/G-BA_10-Jahre-AMNOG_Vortragsfolien_VA-19-03-2021.pdf. [Zugriff am: 06.04.2021]

ANHANG

Abbildungen

Gesamtauswertungen: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

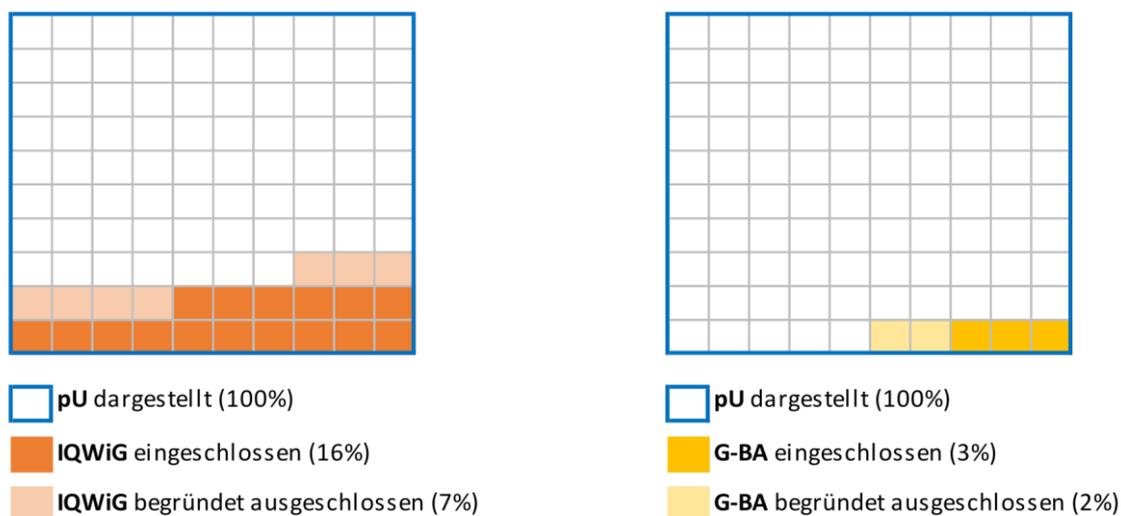


Abbildung 9: Anteil an berücksichtigten Auswertungen durch das IQWiG und den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Auswertungen dar.

Wirksamkeitsendpunkte: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

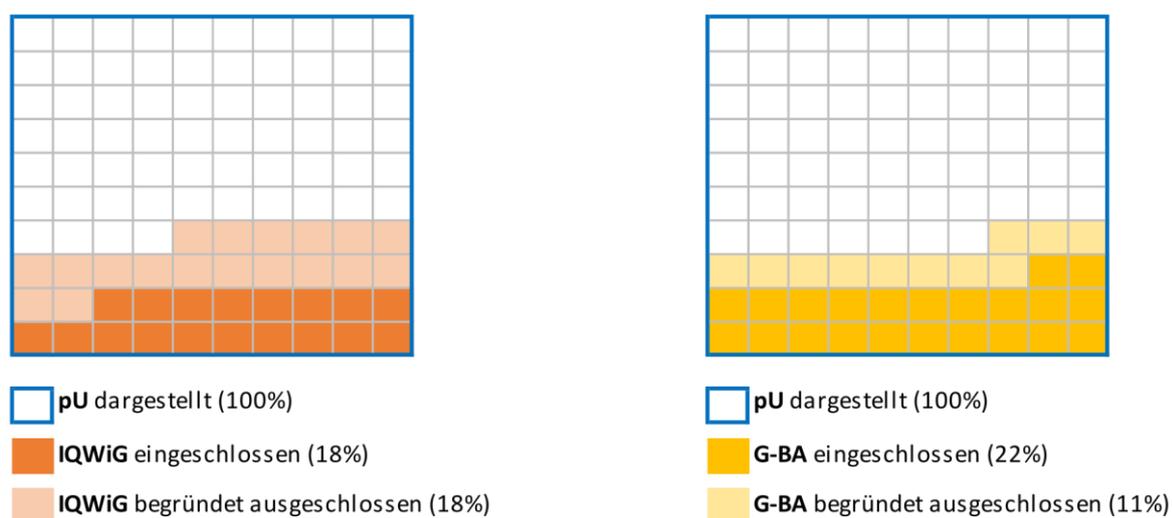


Abbildung 10: Anteil an berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte (inkl. Sensitivitätsanalysen) durch das IQWiG und den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte dar.

UE: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

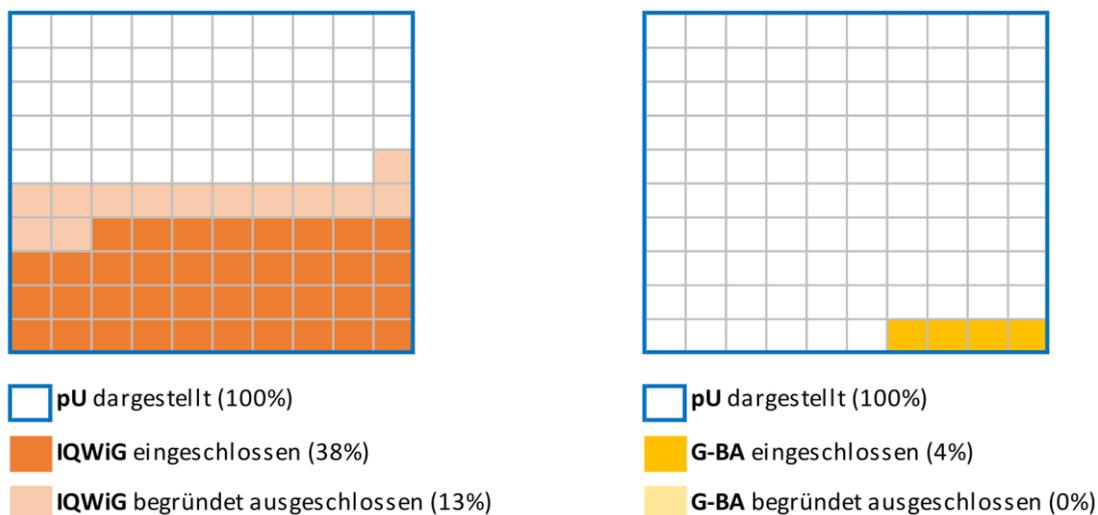


Abbildung 11: Anteil an berücksichtigten UE durch das IQWiG und den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten UE dar.

Subgruppenanalysen: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

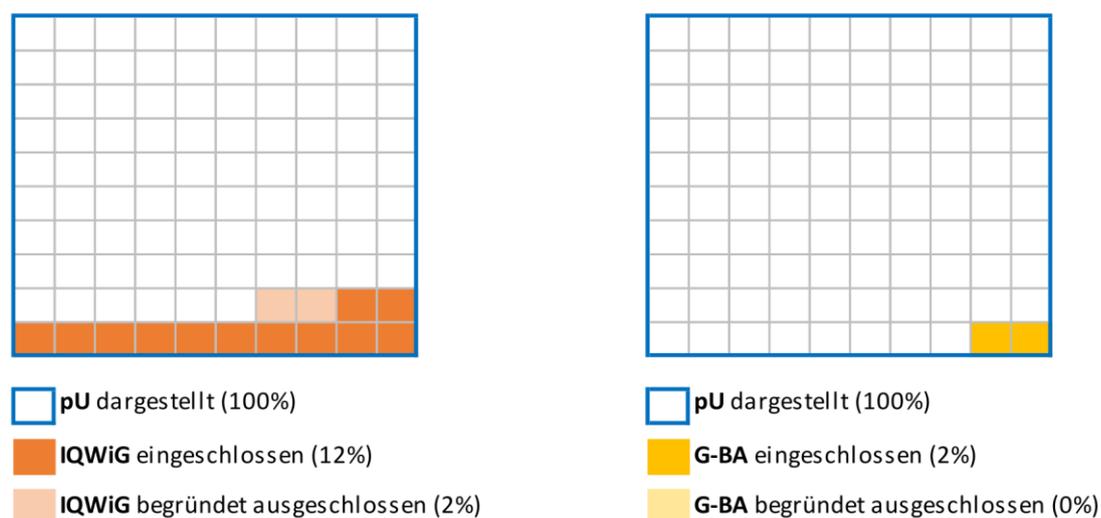


Abbildung 12: Anteil an berücksichtigten Subgruppenanalysen durch das IQWiG und den G-BA

Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Subgruppenanalysen dar.

Ergebnis-Plots: Ergebnisse basierend auf den Mittelwerten von 10 Verfahren

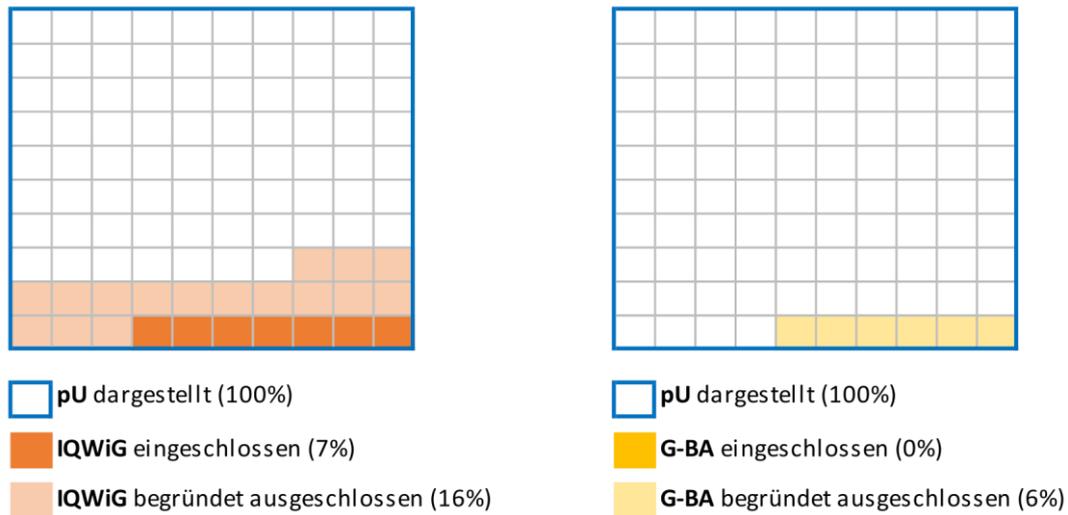


Abbildung 13: Anteil an berücksichtigten Ergebnis-Plots durch das IQWiG und den G-BA
 Anmerkung: Die Prozentangaben vom IQWiG und G-BA stellen Mittelwerte der relativen Anteile der von den Institutionen berücksichtigten Ergebnis-Plots dar.

Tabellen

Tabelle 3: Auswertungen im Verfahren Apalutamid (2020-04-01-D-538)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	143	1.153	936	1.175	3.407
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	13 (9,1%)	269 (23,3%)	61 (6,5%)	18 (1,5%)	361 (10,6%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	3 (2,1%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)	16 (1,4%)	22 (0,6%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	15 (10,5%)	11 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	27 (0,8%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	15 (10,5%)	269 (23,3%)	61 (6,5%)	18 (1,5%)	363 (10,7%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	3 (2,1%)	0 (0,0%)	3 (0,3%)	16 (1,4%)	22 (0,6%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 4: Auswertungen im Verfahren Brigatinib (2020-05-01-D-542)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	40	155	632	210	1.037
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	15 (37,5%)	133 (85,8%)	171 (27,1%)	40 (19,0%)	359 (34,6%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	1 (2,5%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	10 (4,8%)	14 (1,4%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	17 (42,5%)	10 (6,5%)	81 (12,8%)	0 (0,0%)	108 (10,4%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	17 (42,5%)	133 (85,8%)	177 (28,0%)	40 (19,0%)	367 (35,4%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (4,8%)	10 (1,0%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 5: Auswertungen im Verfahren Darolutamid (2020-05-01-D-543)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	103	865	4128	1.832	6.928
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	12 (11,7%)	165 (19,1%)	116 (2,8%)	9 (0,5%)	302 (4,4%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	60 (58,3%)	506 (58,5%)	449 (10,9%)	1.421 (77,6%)	2.436 (35,2%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	14 (13,6%)	6 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	20 (0,3%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	36 (35,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	75 (4,1%)	111 (1,6%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	14 (13,6%)	165 (19,1%)	116 (2,8%)	9 (0,5%)	304 (4,4%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	58 (56,3%)	506 (58,5%)	449 (10,9%)	1.421 (77,6%)	2.434 (35,1%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 6: Auswertungen im Verfahren Encorafenib (2020-07-01-D-551)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	203	301	1.871	437	2.812
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	21 (10,3%)	173 (57,5%)	0 (0,0%)	6 (1,4%)	200 (7,1%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	65 (32,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	90 (20,6%)	155 (5,5%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	22 (10,8%)	6 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (1,0%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	65 (32,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	90 (20,6%)	155 (5,5%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	22 (10,8%)	173 (57,5%)	0 (0,0%)	6 (1,4%)	201 (7,1%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	65 (32,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	90 (20,6%)	155 (5,5%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 7: Auswertungen im Verfahren Enzalutamid (2020-05-15-D-541)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	6	405	735	110	1.256
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	1 (16,7%)	249 (61,5%)	191 (26,0%)	9 (8,2%)	450 (35,8%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	2 (33,3%)	9 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (0,9%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	2 (33,3%)	249 (61,5%)	191 (26,0%)	9 (8,2%)	451 (35,9%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 8: Auswertungen im Verfahren Fidaxomicin (2020-03-15-D-519)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	32	111	412	16	571
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	6 (18,8%)	48 (43,2%)	100 (24,3%)	2 (12,5%)	156 (27,3%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	6 (18,8%)	7 (6,3%)	13 (3,2%)	0 (0,0%)	26 (4,6%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	6 (18,8%)	48 (43,2%)	100 (24,3%)	2 (12,5%)	156 (27,3%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 9: Auswertungen im Verfahren Ozanimod (2020-07-15-D-567)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	123	131	675	360	1.289
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	52 (42,3%)	8 (6,1%)	90 (13,3%)	2 (0,6%)	152 (11,8%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	8 (6,5%)	97 (74,0%)	48 (7,1%)	108 (30,0%)	261 (20,2%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	52 (42,3%)	20 (15,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	72 (5,6%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	8 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	43 (11,9%)	51 (4,0%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	52 (42,3%)	20 (15,3%)	90 (13,3%)	2 (0,6%)	164 (12,7%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	8 (6,5%)	85 (64,9%)	48 (7,1%)	108 (30,0%)	249 (19,3%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 10: Auswertungen im Verfahren Romosozumab (2020-03-15-D-516)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	146	1528	1012	50	2.736
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	10 (6,8%)	278 (18,2%)	22 (2,2%)	10 (20,0%)	320 (11,7%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	63 (43,2%)	0 (0,0%)	17 (1,7%)	8 (16,0%)	88 (3,2%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	25 (17,1%)	42 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	67 (2,4%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	5 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (16,0%)	13 (0,5%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	25 (17,1%)	313 (20,5%)	22 (2,2%)	10 (20,0%)	370 (13,5%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	57 (39,0%)	0 (0,0%)	17 (1,7%)	8 (16,0%)	82 (3,0%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 11: Auswertungen im Verfahren Talazoparib (2020-06-01-D-545)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	143	361	2.090	552	3.146
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	21 (14,7%)	153 (42,4%)	102 (4,9%)	32 (5,8%)	308 (9,8%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	48 (33,6%)	0 (0,0%)	50 (2,4%)	48 (8,7%)	146 (4,6%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	22 (15,4%)	17 (4,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	39 (1,2%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	48 (33,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	48 (8,7%)	96 (3,1%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	22 (15,4%)	153 (42,4%)	102 (4,9%)	32 (5,8%)	309 (9,8%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	48 (33,6%)	0 (0,0%)	50 (2,4%)	48 (8,7%)	146 (4,6%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

Tabelle 12: Auswertungen im Verfahren Trifluridin/Tipiracil (2020-04-01-D-535)

	Wirksamkeitsendpunkte inkl. Sensitivitätsanalysen	Unerwünschte Ereignisse	Subgruppenanalysen	Ergebnis-Plots	Gesamtauswertungen
pU					
Dargestellte Auswertungen	38	923	4.687	10.521	16.169
IQWiG					
Eingeschlossene Auswertungen	3 (7,9%)	253 (27,4%)	512 (10,9%)	44 (0,4%)	812 (5,0%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	6 (0,7%)	12 (0,3%)	60 (0,6%)	78 (0,5%)
G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	6 (15,8%)	22 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (0,2%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	6 (0,7%)	0 (0,0%)	60 (0,6%)	66 (0,4%)
IQWiG und/oder G-BA					
Eingeschlossene Auswertungen	6 (15,8%)	253 (27,4%)	512 (10,9%)	44 (0,4%)	815 (5,0%)
Begründet ausgeschlossene Auswertungen	0 (0,0%)	6 (0,7%)	12 (0,3%)	60 (0,6%)	78 (0,5%)
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					