



# Frühe Nutzenbewertung aus Sicht des IQWiG

Jürgen Windeler

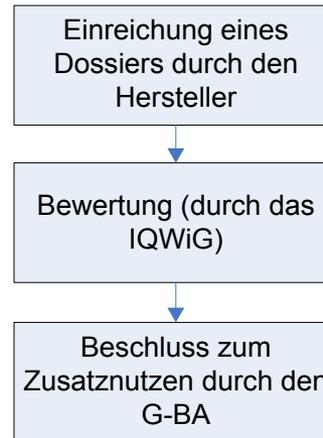


## AMNOG, aus der Begründung

Die **Datenlage** für neue Wirkstoffe (insbesondere in der **Onkologie**) wird von Experten als **unbefriedigend** bezeichnet. Die **Aussagekraft der für die Zulassung durchgeführten klinischen Studien** über die in der Praxis auftretenden Anforderungen an ein Arzneimittel und auch **zu patientenrelevanten Endpunkten** sind nach Ansicht der Experten **gering**...

Die Datenlage nach der Zulassung ist folgendem Dilemma der Zulassungsbehörden geschuldet: Einerseits darf der Zugang zu neuen Wirkstoffen gegen schwere Erkrankungen nicht unnötig verzögert werden, andererseits ist eine gründliche Bewertung notwendig. Besonders bei schwerwiegenden Erkrankungen (wie z. B. Krebs) ist die **Zulassungsbehörde häufig gezwungen, einen Markteintritt trotz bestehender Unsicherheiten (d. h. nicht optimaler Datenlage) zu ermöglichen.**

# AMNOG Ablauf

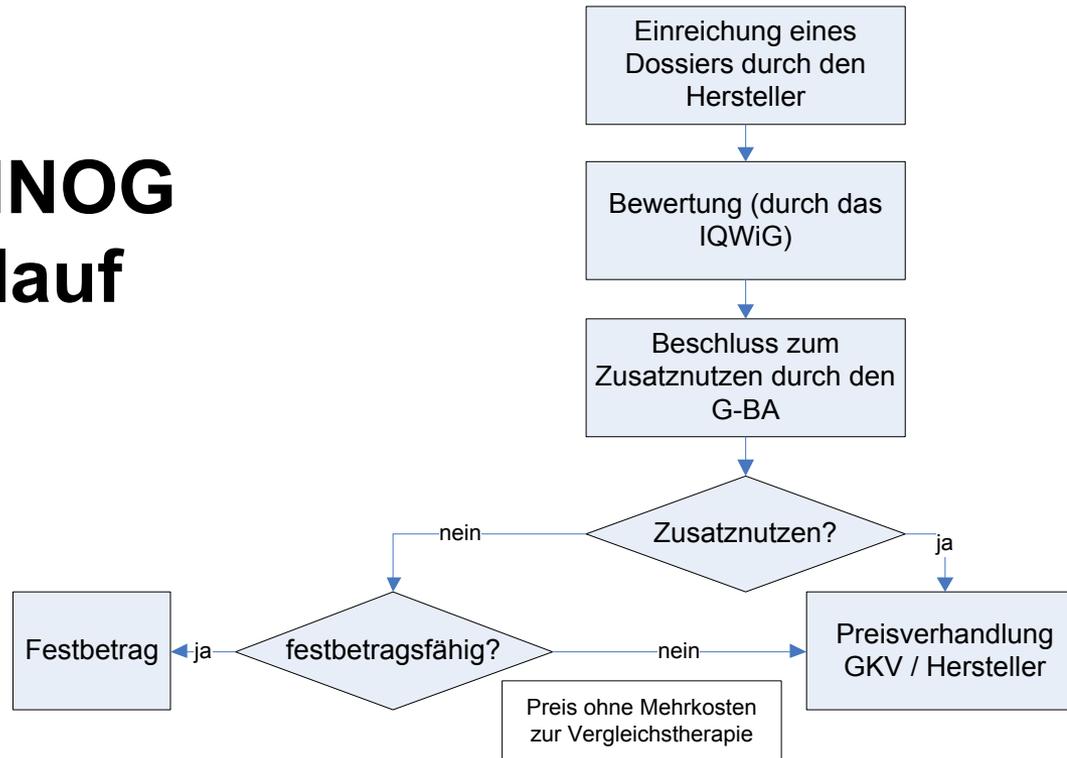


Markteintritt

Monat 3

Monat 6

# AMNOG Ablauf



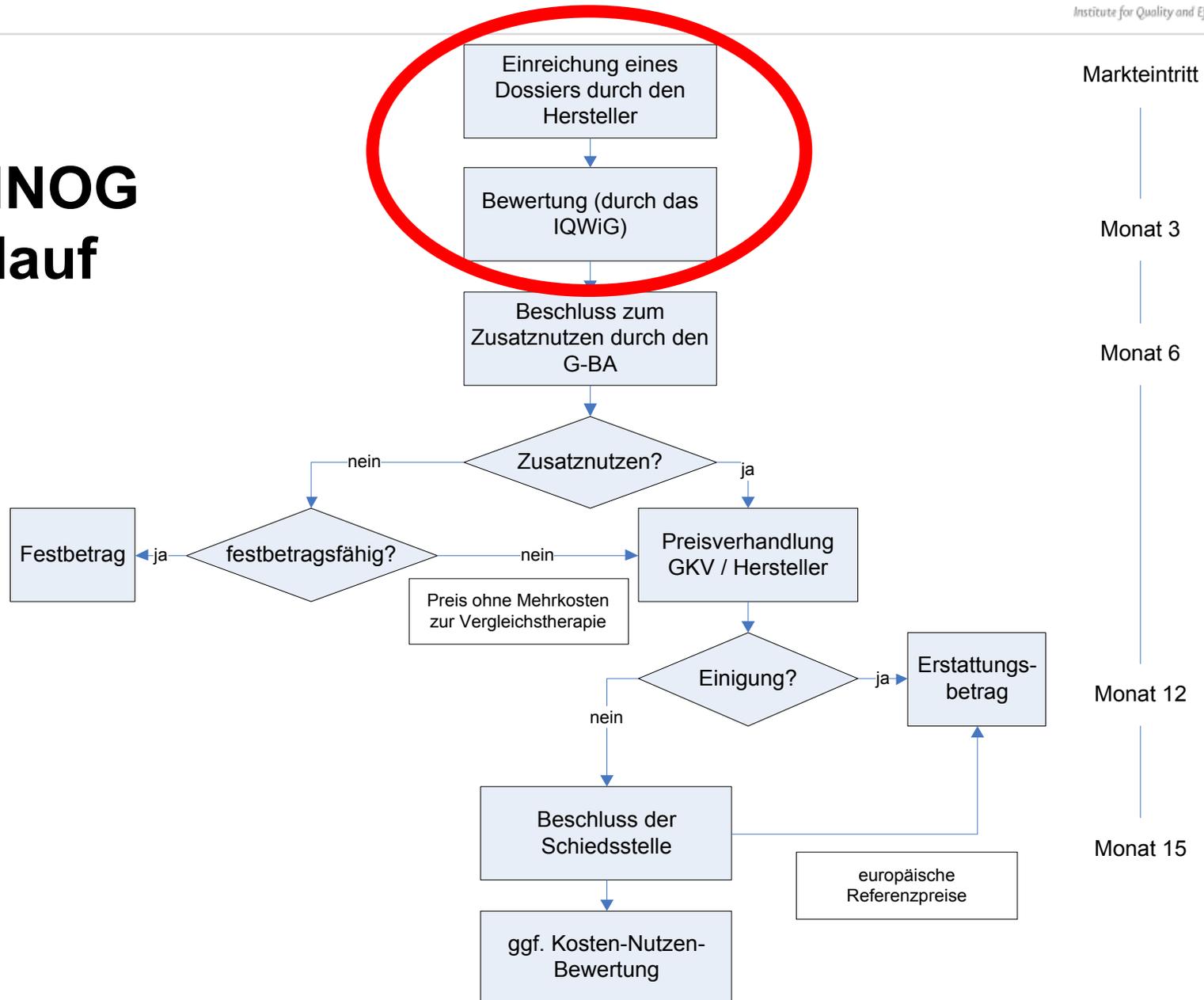
Markteintritt

Monat 3

Monat 6

Monat 12

# AMNOG Ablauf



Markteintritt

Monat 3

Monat 6

Monat 12

Monat 15

## Definition von Nutzen und Zusatznutzen

- Rechtsverordnung, § 2 Begriffsbestimmungen:
  - (3) Der **Nutzen** eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist der **patientenrelevante therapeutische Effekt** insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
  - (4) Der **Zusatznutzen** eines Arzneimittels im Sinne dieser Verordnung ist ein Nutzen im Sinne des Absatzes 3, der quantitativ oder qualitativ höher ist als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist.

# Ausmaß des Zusatznutzens

- Erheblicher Zusatznutzen
- Beträchtlicher Zusatznutzen
- Geringer (mehr als nur geringfügiger) Zusatznutzen
- Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- Kein Zusatznutzen
- Geringerer Nutzen

# Ausmaß des Zusatznutzens

- **Erheblicher Zusatznutzen**
  - Nachhaltige bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens (Heilung, erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen)
- **Beträchtlicher Zusatznutzen**
  - Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens (Abschwächung schwerwiegender Symptome, moderate Verlängerung der Lebensdauer, spürbare Linderung der Erkrankung, relevante Vermeidung schwer-wiegender Nebenwirkungen, bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen)

# Ausmaß des Zusatznutzens

- **Geringer Zusatznutzen**
  - Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens (Verringerung nicht schwerwiegender Symptome, relevante Vermeidung von Nebenwirkungen)

# Ausmaß des Zusatznutzens – AM-NutzenV mit Ergänzung

		Zielgrößenkategorie			
		Überlebenszeit (Mortalität)	Symptome (Morbidität)	Lebensqualität	Nebenwirkungen
<b>Zusatznutzen</b>	<b>Erheblich</b> ... nachhaltige ... große Verbesserung ...	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer	Langfristige Freiheit von schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Erhebliche Verbesserung der Lebensqualität	Weitgehende Vermeidung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen
	<b>Beträchtlich</b> ... deutliche Verbesserung ...	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer	Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)  Bedeutsame Verringerung von nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität	Relevante Vermeidung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen  Bedeutsame Vermeidung anderer (nicht schwerwiegender bzw. schwerer) Nebenwirkungen
	<b>Gering</b> ... moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung ...	Jegliche Verlängerung der Überlebensdauer	Jegliche Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)  Verringerung von nicht schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen (bzw. Folgekomplikationen)	Relevante Verbesserung der Lebensqualität	Jegliche Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Nebenwirkungen  Relevante Vermeidung von (anderen, nicht schwerwiegenden bzw. schweren) Nebenwirkungen

# Ausmaß des Zusatznutzens – Effektstärken

		Zielgrößenkategorie			
		Überlebenszeit (Mortalität)	Schwerwiegende ( <i>bzw. schwere</i> ) Symptome ( <i>bzw. Folgekomplikationen</i> ) und Nebenwirkungen	Lebensqualität	Nicht schwerwiegende ( <i>bzw. nicht schwere</i> ) Symptome ( <i>bzw. Folgekomplikationen</i> ) und Nebenwirkungen
<b>Zusatznutzen</b>	<b>Erheblich</b> nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>große Verbesserung</b> des therapierelevanten Nutzens	Erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 0,85</b> (RR <sub>1</sub> = 0,50)	Langfristige Freiheit bzw. weitgehende Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) <b>und Risiko ≥ 5%<sup>2</sup></b>	<i>Erhebliche Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 0,75</b> (RR <sub>1</sub> = 0,17) <b>und Risiko ≥ 5%<sup>2</sup></b>	Nicht besetzt
	<b>Beträchtlich</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>deutliche Verbesserung</b> des therapierelevanten Nutzens	Moderate Verlängerung der Überlebensdauer <b>KI<sub>S</sub>: 0,95</b> (RR <sub>1</sub> = 0,83)	Abschwächung bzw. relevante Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)	<i>Bedeutsame Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)	Bedeutsame Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,80</b> (RR <sub>1</sub> = 0,33)
	<b>Gering</b> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte <b>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung</b> des therapierelevanten Nutzens	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verlängerung der Überlebensdauer</i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	<i>Jegliche (statistisch signifikante) Verringerung</i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	<i>Relevante Verbesserung<sup>1</sup></i> <b>KI<sub>S</sub>: 1,00</b>	Relevante Vermeidung <b>KI<sub>S</sub>: 0,90</b> (RR <sub>1</sub> = 0,67)

## AM-NutzenV § 5 Abs 3: verfügbare Evidenz

- Für die erstmalige Bewertung ... zum Zeitpunkt der Markteinführung sind ... grundsätzlich die Zulassungsstudien zu Grunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der G-BA weitere Nachweise verlangen. **Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufen durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen.**

## AM-NutzenV § 5 Abs 5: indirekte Vergleiche

- Liegen **keine direkten Vergleichsstudien** für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor **oder** lassen diese **keine ausreichenden Aussagen** über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen **indirekten Vergleich** mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.

## AM-NutzenV § 5 Abs 5: Surrogatendpunkte

- Für Arzneimittel nach Absatz 3 wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte .... Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen.

IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80

**Aussagekraft von  
Surrogatendpunkten in der  
Onkologie**

**Rapid Report**

Auftrag: A10-05  
Version: 1.0  
Stand: 31.01.2011

# Rapid Report A10-05

# Verpflichtung zur Vollständigkeit und Transparenz

- Dossier unvollständig → ggf. kein Zusatznutzen
- alle für die Bewertung relevanten Daten müssen veröffentlichungsfähig vorliegen
  - sonst ggf. unvollständig → ggf. kein Zusatznutzen

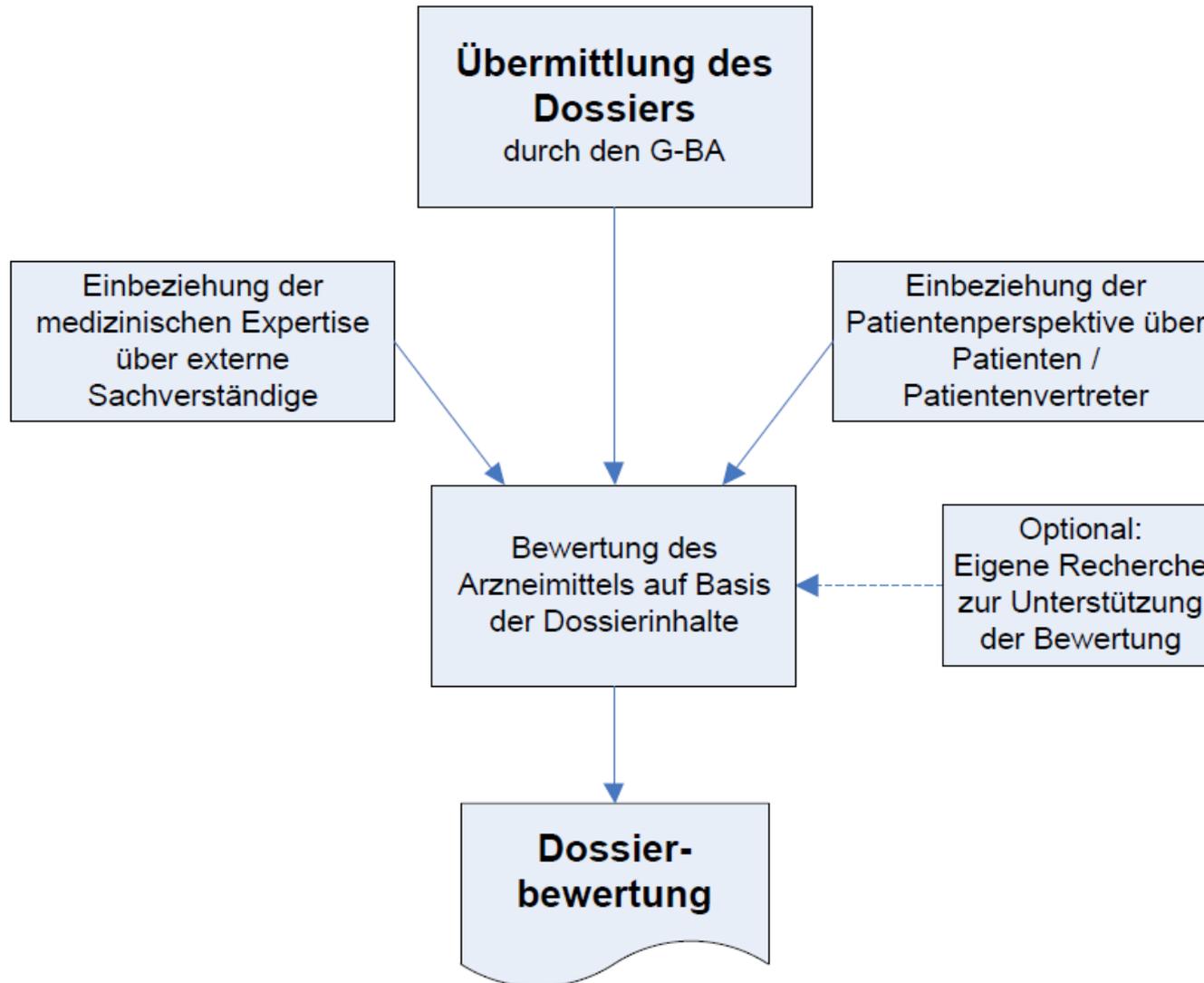


Abbildung 3: Ablauf der Erstellung einer Dossierbewertung

# Nutzenbewertung durch das IQWiG

- Eigene Bewertung des IQWiG auf Basis des Dossiers
  
- Prüfung der (inhaltlichen) Vollständigkeit und Validität der Angaben im Dossier
  - Relevante Daten in Modul 4 enthalten?
  - Kongruenz Modul 4 / Modul 5?
  - Alle relevanten Studien eingeschlossen? (ggf. eigene Recherche des IQWiG)
  
- Ist die gewählte Methodik adäquat?
  - Sind Abweichungen von den Angaben in der Dossiervorlage begründet?

# Nutzenbewertung durch das IQWiG

- Sind Ausnahmen adäquat begründet?
  - Indirekte Vergleiche
  - Verwendung weiterer Unterlagen
  - Verwendung von Surrogatparametern
  
- Ist ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt?
  - Welcher Zusatznutzen ist für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt?
  - Mit welcher Wahrscheinlichkeit ist der Beleg jeweils erbracht?

# Frühe Nutzenbewertung - unmöglich?

	<b>Frühe Nutzenbewertung (AMNOG)</b>	<b>Späte Nutzenbewertung ( § 139a SGB V)</b>
<b>Zeitpunkt</b>	Zum Markteintritt (i.d.R. direkt nach Zulassung)	Nicht an einen speziellen Zeitpunkt gebunden
<b>Nutzenparameter</b>		
<b>Datengrundlage</b>		
<b>Sicherheit der Aussage</b>		

# Frühe Nutzenbewertung - unmöglich?

	<b>Frühe Nutzenbewertung (AMNOG)</b>	<b>Späte Nutzenbewertung ( § 139a SGB V)</b>
<b>Zeitpunkt</b>	Zum Markteintritt (i.d.R. direkt nach Zulassung)	Nicht an einen speziellen Zeitpunkt gebunden
<b>Nutzenparameter</b>	Primär: Morbidität, Mortalität, Lebensqualität	=
<b>Datengrundlage</b>	Dossier des Herstellers	Recherche des IQWiG
<b>Sicherheit der Aussage</b>		

# Frühe Nutzenbewertung - unmöglich?

	<b>Frühe Nutzenbewertung (AMNOG)</b>	<b>Späte Nutzenbewertung ( § 139a SGB V)</b>
<b>Zeitpunkt</b>	Zum Markteintritt (i.d.R. direkt nach Zulassung)	Nicht an einen speziellen Zeitpunkt gebunden
<b>Nutzenparameter</b>	Primär: Morbidität, Mortalität, Lebensqualität	=
<b>Datengrundlage</b>	Dossier des Herstellers	Recherche des IQWiG
<b>Sicherheit der Aussage</b>	Gering? (nur „Nutzenprognose“ ?)	Hoch?

# Frühe Nutzenbewertung – sinnvoll und möglich

	<b>Frühe Nutzenbewertung (AMNOG)</b>	<b>Späte Nutzenbewertung ( § 139a SGB V)</b>
<b>Zeitpunkt</b>	Zum Markteintritt (i.d.R. direkt nach Zulassung)	Nicht an einen speziellen Zeitpunkt gebunden
<b>Nutzenparameter</b>	Primär: Morbidität, Mortalität, Lebensqualität	=
<b>Datengrundlage</b>	Dossier des Herstellers	Recherche des IQWiG
<b>Sicherheit der Aussage</b>	Abhängig von der Datengrundlage	

# Erste Dossierbewertung: Ticagrelor (A11-02)

IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96

## **Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A11-02  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2011

# Ergebnis Ticagrelor – Instabile Angina p. / NSTEMI

Zusatznutzen	Größerer Schaden

# Ergebnis Ticagrelor – Instabile Angina p. / NSTEMI

Zusatznutzen	Größerer Schaden
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (Gesamtmortalität)</b></p> <p>HR 0,73 [0,60; 0,89] 3,8 % vs. 5,3 %</p>	
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (kardiovaskuläre Mortalität)</b></p> <p>HR 0,70 [0,56; 0,87] 3,1 % vs. 4,6 %</p>	
<p><b>Hinweis auf Zusatznutzen - gering (Folgekomplikationen: Myokardinfarkt)</b></p> <p>HR 0,85 [0,72; 1,00] 5,9 % vs. 7,0 %</p>	

# Ergebnis Ticagrelor – Instabile Angina p. / NSTEMI

Zusatznutzen	Größerer Schaden
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (Gesamtmortalität)</b></p> <p>HR 0,73 [0,60; 0,89]</p> <p>3,8 % vs. 5,3 %</p>	<p><b>Beleg für größeren Schaden – beträchtlich (unerwünschte Ereignisse: Dyspnoe)</b></p> <p>RR 0,55 [0,49; 0,62]</p> <p>14,0 % vs. 7,7 %</p>
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (kardiovaskuläre Mortalität)</b></p> <p>HR 0,70 [0,56; 0,87]</p> <p>3,1 % vs. 4,6 %</p>	<p><b>Beleg für größeren Schaden – gering (unerwünschte Ereignisse: Abbruch wegen UE)</b></p> <p>RR 0,70 [0,60; 0,81]</p> <p>8,2 % vs. 5,7 %</p>
<p><b>Hinweis auf Zusatznutzen - gering (Folgekomplikationen: Myokardinfarkt)</b></p> <p>HR 0,85 [0,72; 1,00]</p> <p>5,9 % vs. 7,0 %</p>	

# Ergebnis Ticagrelor – Instabile Angina p. / NSTEMI

Zusatznutzen	Größerer Schaden
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (Gesamtmortalität)</b></p> <p>HR 0,73 [0,60; 0,89]</p> <p>3,8 % vs. 5,3 %</p>	<p><b>Beleg für größeren Schaden – beträchtlich (unerwünschte Ereignisse: Dyspnoe)</b></p> <p>RR 0,55 [0,49; 0,62]</p> <p>14,0 % vs. 7,7 %</p>
<p><b>Beleg für Zusatznutzen - beträchtlich (kardiovaskuläre Mortalität)</b></p> <p>HR 0,70 [0,56; 0,87]</p> <p>3,1 % vs. 4,6 %</p>	<p><b>Beleg für größeren Schaden – gering (unerwünschte Ereignisse: Abbruch wegen UE)</b></p> <p>RR 0,70 [0,60; 0,81]</p> <p>8,2 % vs. 5,7 %</p>
<p><b>Hinweis auf Zusatznutzen - gering (Folgekomplikationen: Myokardinfarkt)</b></p> <p>HR 0,85 [0,72; 1,00]</p> <p>5,9 % vs. 7,0 %</p>	
<p><b>Gesamtschau: Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</b></p>	

# Ergebnis Ticagrelor – STEMI

Indikation	Ergebnis
<b>STEMI (PCI)</b>	<b>Kein Beleg für Zusatznutzen</b> Kein Ergebnis statistisch signifikant (Vergleich mit Prasugrel [indirekter Vergleich])
<b>STEMI (medikamentöse Behandlung)</b>	<b>Kein Beleg für Zusatznutzen</b> Keine Daten (Vergleich mit Clopidogrel)
<b>STEMI (CABG)</b>	<b>Kein Beleg für Zusatznutzen</b> Keine Daten (Vergleich mit ASS-Monotherapie)

# Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- Dillenburger Straße 27
- D-51105 Köln
- Telefon +49-221/3 56 85-0
- Telefax +49-221/3 56 85-1
- [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)
- [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

