



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

Dr. Katharina Schmidt,
Laura Bien,
Dr. Claudia Pütz

04. September 2018

Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung: Zwischen G-BA-Kriterien, Wissenschaft und Realität

63. GMDS-Jahrestagung in Osnabrück



Agenda

Hintergrund

G-BA
Bewertung

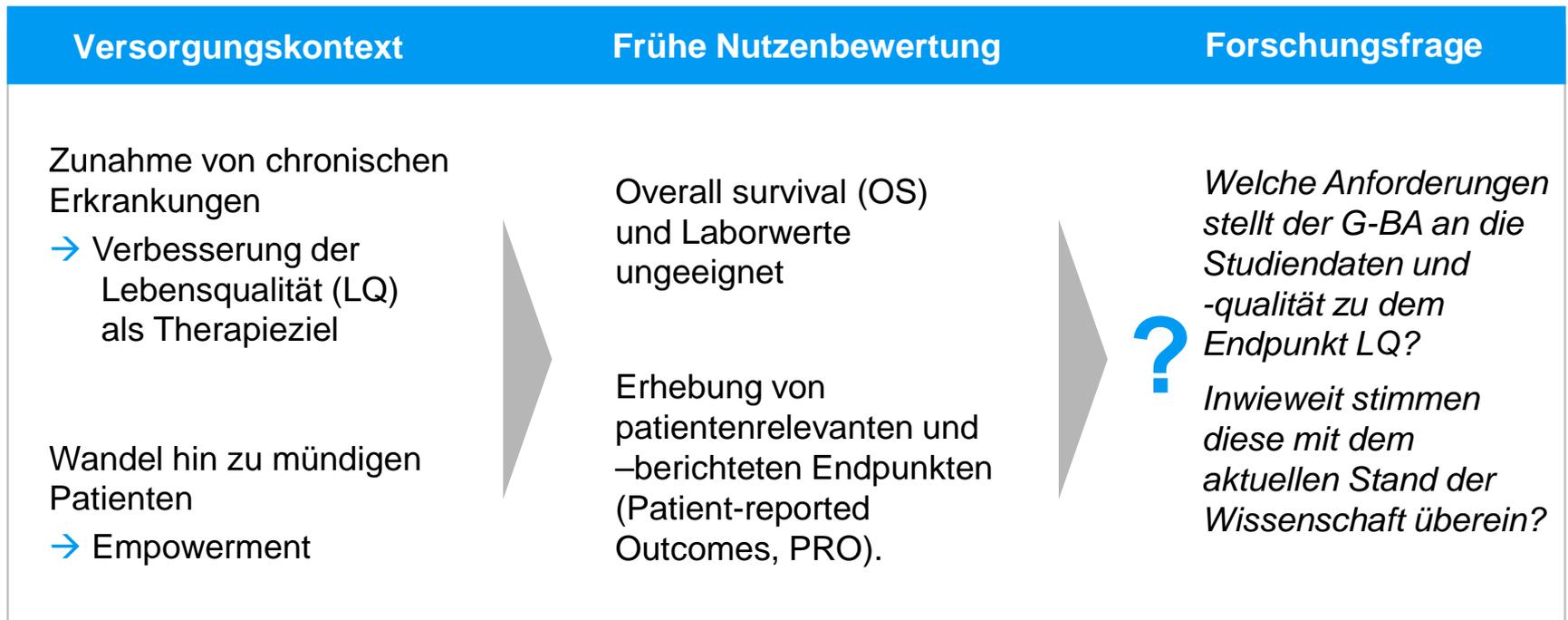
Wissenschaftlicher
Standard

Realität der
Umsetzbarkeit



Lebensqualität gewinnt durch die Zunahme chronischer Erkrankungen an Bedeutung

Hintergrund und Forschungsfrage





Alle abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurden in die Analyse eingeschlossen

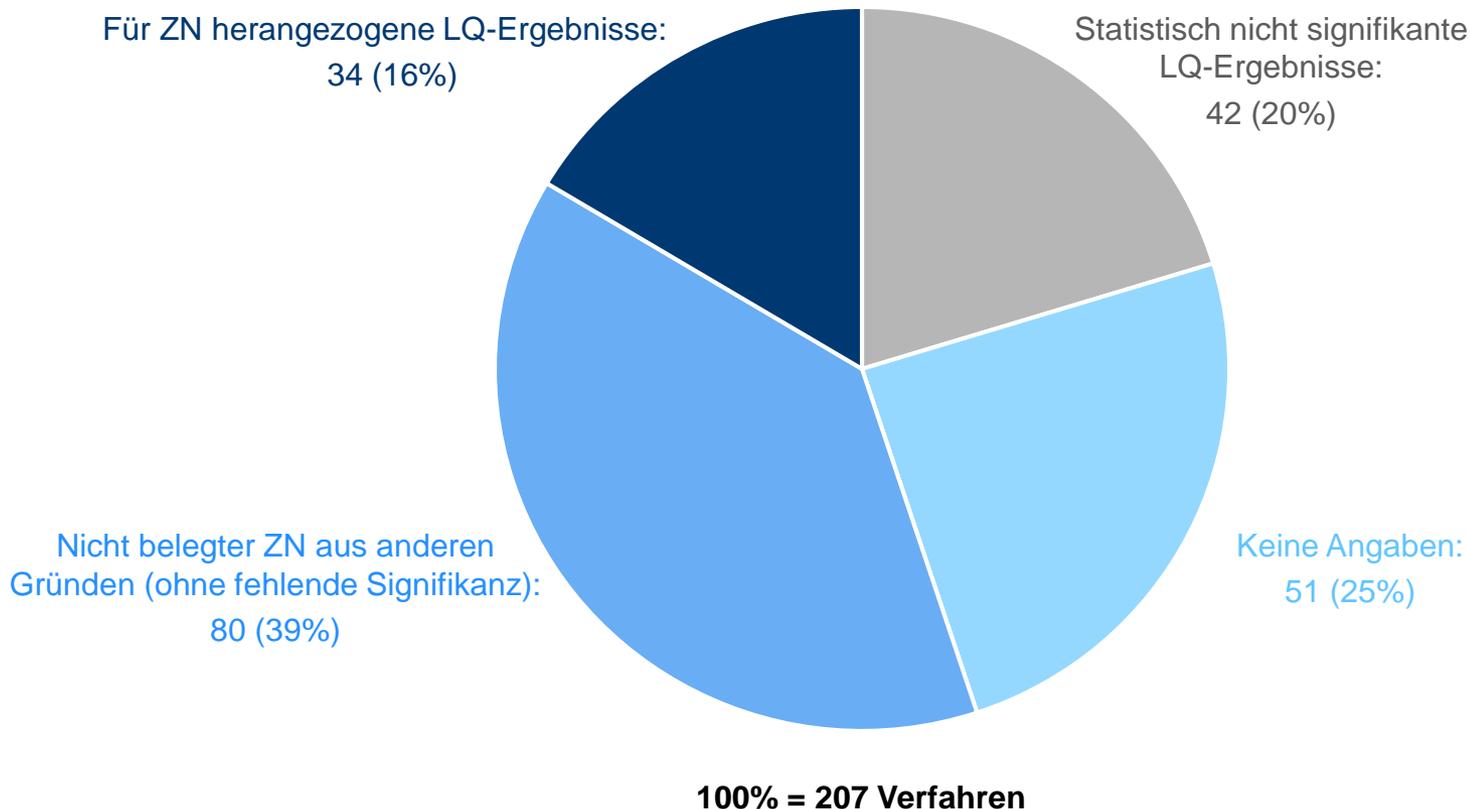
Datengrundlage und Methode





In nur 16% der Verfahren wurden die Lebensqualitätsergebnisse vom G-BA für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen

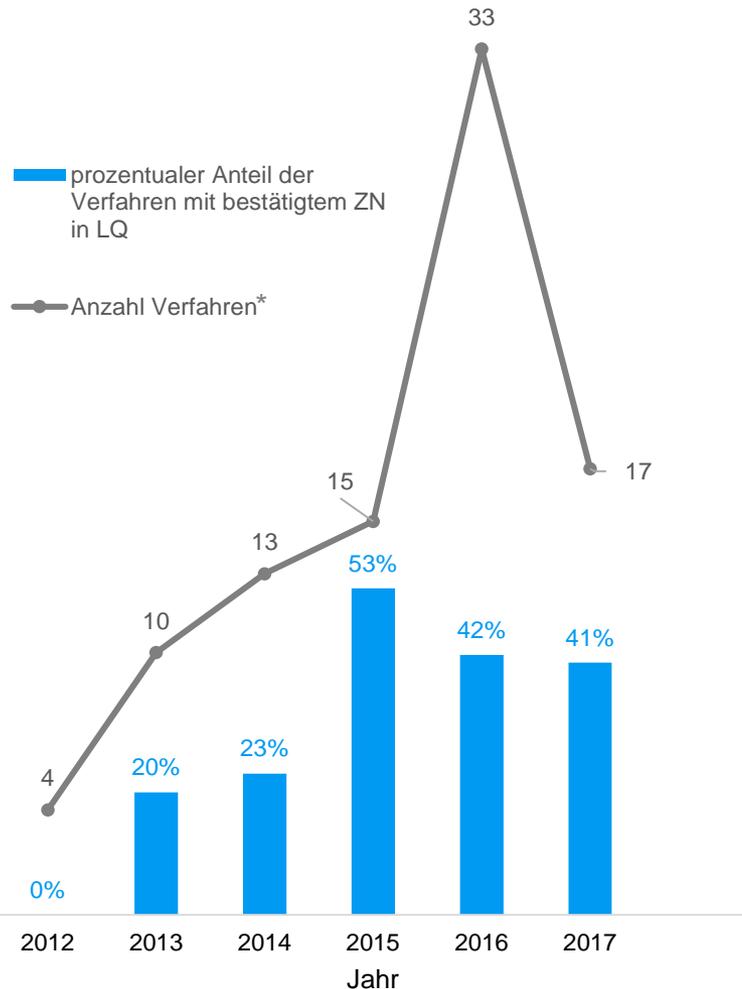
Übersicht der Verfahren mit Lebensqualitätserhebungen (Gesamtzeitraum)





Trotz zunehmender Anzahl an Verfahren mit LQ-Erhebung stagniert der Anteil der Verfahren mit bestätigtem ZN in diesem Endpunkt

Erfolgreich bewertete LQ-Erhebungen



- Lediglich 40-50% der LQ-Erhebungen als Argument für **positiven Zusatznutzen** herangezogen.
- Begründung vom G-BA zum Ausschluss der restlichen LQ-Erhebungen:
 - Mängel bei der Studiendurchführung,
 - unzureichende Datenlage.
- Bisher **keine** Veränderungen oder **Lerneffekte** auf Seiten der Hersteller erkennbar.
- Alternative Hypothese: **LQ-Erhebungen** für frühe Nutzenbewertung **ungeeignet**.



Der G-BA stellt 4 Anforderungen speziell zur Anerkennung von Lebensqualitätsendpunkten

Anforderungen des G-BA an LQ-Studien

1

Validität der LQ-Fragebögen muss nachgewiesen sein.

2

Rücklaufquoten sollte $\geq 70\%$ sein bzw. $< 15\%$ -Punkte Unterschied zwischen den Gruppen.

3

Begründung für fehlende Werte anführen, geeignete Imputation nutzen.

4

Irrelevanzschwelle darf nicht unterschritten werden.

Weitere Kritik vom G-BA:

- EQ-5D und ASBI/LCSS keine LQ-Fragebögen.
- LQ auch über Progress hinaus erheben.





Der G-BA stellt 4 Anforderungen speziell zur Anerkennung von Lebensqualitätsendpunkten

Anforderungen des G-BA an LQ-Studien

1

Validität der LQ-Fragebögen muss nachgewiesen sein.

2

Rücklaufquoten sollte $\geq 70\%$ sein bzw. $< 15\%$ -Punkte Unterschied zwischen den Gruppen

3

Begründung für fehlende Werte anführen, geeignete Imputation nutzen.

4

Irrelevanzschwelle darf nicht unterschritten werden.

“Justify the PRO instrument to be used [...]. Evidence of PRO instrument measurement properties, interpretation guidelines, and patient acceptability and burden should be provided or cited if available, ideally in the population of interest. State whether the measure will be used in accordance with any user manual and specify and justify deviations if planned.”

Calvert et al. (2018): Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. JAMA, 319(5):483-494.

1

Validität der LQ-Fragebögen muss nachgewiesen sein.



2

Rücklaufquoten sollte $\geq 70\%$ sein bzw. $< 15\%$ -Punkte Unterschied zwischen den Gruppen.

3

Begründung für fehlende Werte anführen, geeignete Imputation nutzen.

4

Irrelevanzschwelle darf nicht unterschritten werden.

“Missing data are a particular problem for PROs because participants with the poorest outcomes in a trial often are those who do not complete planned PRO assessments, and data cannot be obtained retrospectively beyond the time frame of interest or from medical records.

This is a potentially significant source of bias and may reduce trial power. It is important to note that not all missing PRO data are avoidable: patients have the right to decide not to complete questionnaires.

Common reasons for avoidable missing PRO data are administrative errors, lack of explanation of the importance of PRO data, and overly burdensome questionnaires. Addressing these in the protocol should help minimize avoidable missing data.”

Calvert et al. (2018): Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. JAMA, 319(5):483-494.

1

Validität der LQ-Fragebögen muss nachgewiesen sein.



2

Rücklaufquoten sollte $\geq 70\%$ sein bzw. $< 15\%$ -Punkte Unterschied zwischen den Gruppen.



3

Begründung für fehlende Werte anführen, geeignete Imputation nutzen.

4

Irrelevanzschwelle darf nicht unterschritten werden.

“State how **missing data will be described** and outline the methods for **handling missing items** or entire assessments (eg, approach to imputation and sensitivity analyses). [...]

Whether and how missing items should be imputed is usually specified in an **instrument's scoring algorithm**. When entire PRO assessments are missed, analysis requires **assumptions about why those data were missing** (ie, the missing data mechanism). There are a range of statistical approaches, each with specific assumptions. Common methods include **complete case analysis**, **imputation** (various approaches), a range of **maximum likelihood modeling approaches**, and **sensitivity analysis**. Inappropriate method selection may lead to potentially **biased and misleading results** [...]

Calvert et al. (2018): Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols The SPIRIT-PRO Extension. JAMA, 319(5):483-494.

3

Begründung für fehlende Werte anführen,
geeignete Imputation nutzen.

(✓)



4

Beispiel Ruxolitinib (ID-108): LOCF-Analyse in
Stellungnahmeverfahren nachgereicht
→ G-BA erkennt Zusatznutzen an



Die Anforderungen des G-BA entsprechen überwiegend dem aktuellen Stand in der LQ-Forschung

1

Validität der LQ-Fragebögen muss nachgewiesen sein.



2

Rücklaufquoten sollte $\geq 70\%$ sein bzw. $< 15\%$ -Punkte Unterschied zwischen den Gruppen.



3

Begründung für fehlende Werte anführen, geeignete Imputation nutzen.



4

Irrelevanzschwelle darf nicht unterschritten werden.





Bisher werden noch nicht alle Vorteile aus den LQ-Erhebungen für die frühe Nutzenbewertung ausgeschöpft (1/2)

Zusammenfassung

Schlussfolgerungen aus G-BA Beschlüssen:

- LQ in der frühen Nutzenbewertung nicht Hauptaugenmerk.
- Höhe der **Rücklaufquoten** und **Validierung** der Fragebögen in Subgruppen kritisierbar.
- LQ-Erhebungen könnten jedoch den Zusatznutzen **positiv beeinflussen**.
- LQ als alleiniger Vorteil bisher in keinem Verfahren herangezogen.
- Negative LQ-Ergebnisse bisher kaum Einfluss auf Abwertung des ZN.

Relevanz der LQ für pharmazeutische Unternehmer:

- LQ (meistens) **nicht** als **primärer Endpunkt** in Zulassungsstudien.
- **Komplexe** Planung und Umsetzung von LQ-Studien, sehr **teuer** und **zeitaufwendig**.
- Viele **vermeidbare Fehler** bei der Studienplanung, –durchführung und –auswertung.



Bisher werden noch nicht alle Vorteile aus den LQ-Erhebungen für die frühe Nutzenbewertung ausgeschöpft (2/2)

Fazit

- LQ-Erhebungen vom G-BA gefordert.
- Hohe Anforderungen an LQ-Endpunkte durch G-BA gestellt.
- In der Realität LQ-Erhebungen eher „nebenbei“ durchgeführt.
- Nur mehr Aufwand von pharmazeutischen Unternehmer betrieben, wenn deutliche Vorteile absehbar sind.
- Weitere Vorteile durch LQ-Erhebungen bleiben bisher ungenutzt!



Beratung für Hersteller von Arzneimitteln,
Diagnostika und Medizinprodukten

Dr. Katharina Schmidt,
Laura Bien,
Dr. Claudia Pütz

04. September 2018

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

www.ecker-ecker.de

