



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

„Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA

Berlin, 2. Februar 2017

Thomas Müller

**Arzt und Apotheker, Leiter Abteilung Arzneimittel
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Daten zu patientenrelevanten Endpunkten

Das Dossier soll ein möglichst vollständiges und differenziertes Bild des Wirkstoffs liefern:

Daten zur

- Mortalität,
- Morbidität (Symptomatik),
- gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu
- Nebenwirkungen

Kleine epistemologische Präambel

Aggregiertes Wissen (Studie, Preis, Zusatznutzenkategorie, DRG-Fallpauschale, Mittelwert etc.)

versus

Partikulares Wissen (Fallgeschichte, Tumorkonferenz, Klinikvisite, Arztpraxis, Anamnese etc.)

In Medizin als praktizierte Humanwissenschaft sind beide Kategorien relevant und es finden Übergänge statt.

Sandra J. Tanenbaum: Particularism in health care: challenging the authority of the aggregate, *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 20 (2014) 934-941

Erfassung des Endpunktes Lebensqualität

- Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) sind indikationsspezifische Erfassungsinstrumente zu bevorzugen (Sensitivität!).
- Für Fragen zur Verwendung von spezifischen Erfassungsinstrumenten in Studien dringend frühe Studienberatung (Scientific Advice) nutzen!
- Als generisches Erfassungsinstrument empfiehlt sich SF-36.
- EQ-5D: Nicht akzeptiert zur Erfassung der Lebensqualität, die visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) wird als Morbiditätsendpunkt bewertet (in 29/248 Beschlüssen).
- Einschätzung der Lebensqualität durch betroffene Patienten erforderlich.



HRQL und PRO: Kriterien

- Erfassungsinstrumente müssen in Indikation / Population validiert sein.
- MID/MCID soll prä-definiert sein (untere Grenze des KI soll die MID überschreiten)
- Offene Fragen zu MID/MCID: Patienten-Differenzen oder Gruppen-Differenzen?
- Besser individuelle Patienten-Differenz (Responder-Definition)
- Offenes, nicht-verblindetes Studiendesign in der Regel nicht adäquat.
- Umgang mit fehlenden Daten? (Rücklaufquote größer/gleich 70% gefordert) → geeignete Ersetzungsstrategie nutzen!
- Datenerhebung nicht zu früh abbrechen (z.B. über Progress hinaus erfassen)

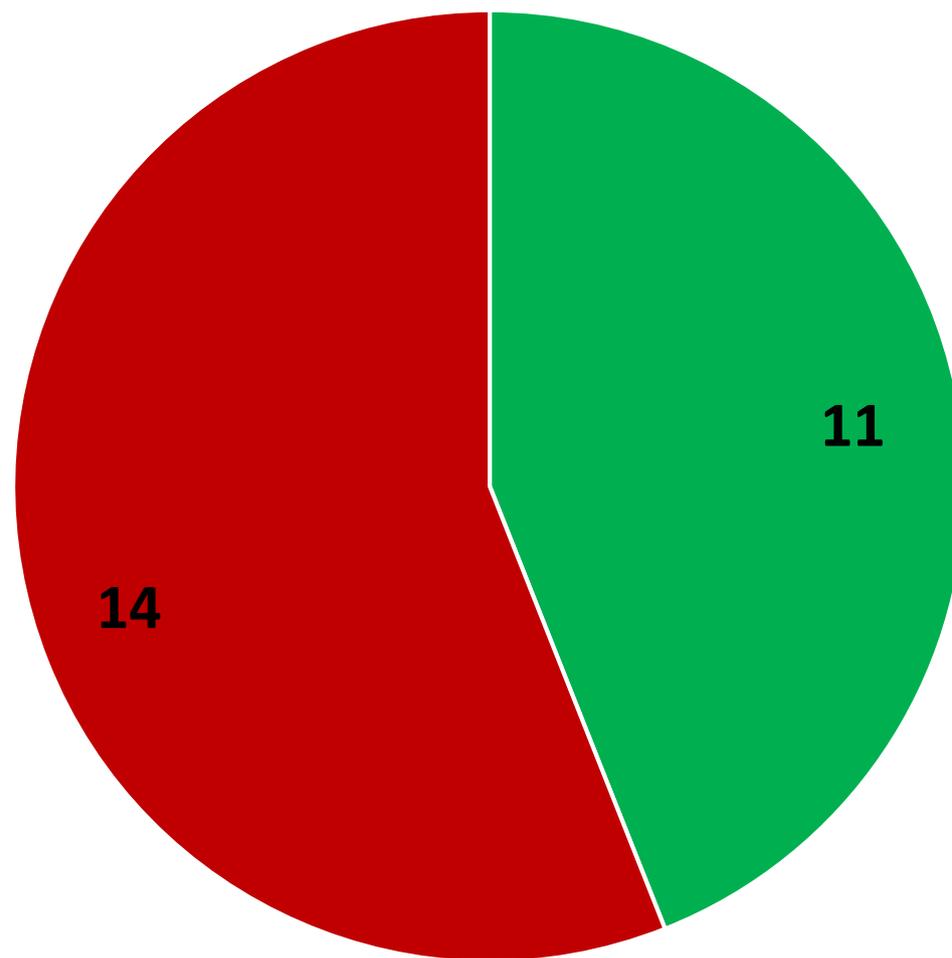


Verhältnis der einzelnen Endpunkte

- Alle Endpunkte und -Kategorien werden zur frühen Nutzenbewertung gleichermaßen gefordert, geprüft, bewertet und dargestellt
- Lebenszeit und Lebensqualität werden nicht im Sinne eines QALY „verrechnet“
- Vollständige Darstellung der Endpunkte in der Nutzenbewertung soll individuelle Entscheidungen von Arzt und Patient verbessern und erleichtern
- Zusatznutzen stellt ein wertendes Gesamtbild der positiven und negativen Effekte des neuen Wirkstoffs (im Vergleich zur Vergleichstherapie) dar



Wurde in den letzten 25 Beschlüssen Lebensqualität erhoben?



■ ja ■ nein

Die letzten 25 Beschlüsse im Überblick (chronologisch)

Indikation	LQ erhoben?	Bewertung der LQ seitens G-BA (Tragende Gründe)	Zusatznutzen
Bronchialkarzinom	Ja	Vorteil LQ	Beträchtlich (UE↓)
Hämophilie B	Ja	Eingeschränkte Validität, klinische Relevanz?	Nicht quantifizierbar
CLL	Nein		Nicht belegt
Melanom	Nein		Nicht belegt
CLL	Ja	Nur 2 Zeitpunkte wg. hoher drop-outs, keine signifikanten Unterschiede → limitiert	Nicht quantifizierbar
Diabetes mellitus 2	Nein		Nicht belegt
PAH	Nein		Nicht belegt
Diabetes mellitus 2	Nein		Nicht belegt
Melanom	Nein		Nicht belegt
Hämophilie B	Ja	Klinische Relevanzschwelle?	Nicht quantifizierbar
M. Duchenne	Ja	Keine signifikanten Unterschiede	Gering (Morbidität↑)
Multiples Myelom	Nein		Keine Daten → Befristung
Multiples Myelom	Ja	Keine signifikanten Unterschiede	Gering (Mortalität↑)
Liposarkom	Ja	Vorteil LQ	Beträchtlich (Mort.↑/Morb.↑)
Morbus Fabry	Ja	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht quantifizierbar
HIV-Infektion	Ja	PSC: keine signifikanten Unterschiede / MCS: nicht klinisch relevant nach Hedge's g	Nicht belegt
NSCLC	Nein	<i>zVT nicht erfüllt</i>	Nicht belegt
Nierenzellkarzinom	Nein		Beträchtlich (Mort.↑/Morb.↑, UE↓)
NSCLC	Nein		Beträchtlich (Mort.↑/Morb.↑, UE↓)
Postmenopause	Nein		Nicht belegt
Magenkrebs	Ja	Potentiell verzerrte Daten, klinische Relevanz?	Gering (Mortalität↑)
CLL	Nein		Nicht belegt
NSCLC	Ja	Ungeeignet für LQ, nur Symptomatik (Morbidität) bewertet	Nicht belegt
Lungenkarzinom	Nein		Keine Daten → Befristung

Beispiele von Probleme bei Messinstrumenten (Orphan Drugs)

Hämophilie B

- zu wenig Rückläufer
- Rücklaufquote im Verlauf stark gesunken
- klinische Relevanz nicht beurteilbar aufgrund fehlender Responseschwelle

Chronisch lymphatische Leukämie

- nur zwei Erhebungszeitpunkte wegen unbegründet vieler Drop-Outs

Lebersche hereditäre Optikusneuropathie

- Für Katarakt entwickelt, für LHON Validität unklar während Studie zeigte sich für pU Ungeeignetheit:
 - G-BA: in Nutzenbewertung erhoben, allerdings für Beschluss:
„Keine --> kein ZN verwertbaren Daten“



Problem – Klinische Relevanz?!

psychischen Summenscore des SF-36 (*EVG/COBI/FTC/TAF HIV 16.06.2016*):

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied **zugunsten** von EVG/COBI/FTC/TAF. Zur Beurteilung der **Relevanz** des signifikanten Unterschiedes, wird die **standardisierte Mittelwertdifferenz** in Form von Hedges'g betrachtet. Da das 95 %-Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, wird der Effekt **als nicht klinisch relevant** bewertet.



Problem bei Nichterhebung

Bewertung (*Nivolumab Nierenzellkarzinom 20.10.2016*):

*Zudem wurden **keine** Daten für den patientenrelevanten Endpunkt LQ erhoben. Die Erhebung der LQ ist insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Nachteile wie Blutungen und Dyspnoe in der vorliegenden Konstellation von Bedeutung.*

Die Interpretation der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird damit erschwert.



Problem Nichterhebung – Beschlussrelevanz!

Bewertung (*Necitumumab NSCLC 15.09.2016*):

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen. In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird.

Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.



Problem Nichterhebung – Beschlussrelevanz!

Bewertung (EVG/COBI/FTC/TAF (therapienaive Erwachsene)
HIV 16.06.2016):

Zusatznutzen ist nicht belegt.

Keine der eingeschlossenen Studien erhob Daten zur gesundheitsbezogenen **Lebensqualität**, obgleich diese Daten aus Sicht des G-BA **bedeutsam** sind. **Informationen** zu diesem Endpunkt sind insbesondere **wichtig**, um besser beurteilen zu können, inwiefern sich Vor- und Nachteile bei weiteren Endpunkten (z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, psychiatrische Ereignisse oder Hautausschläge) **tatsächlich auf die Lebensqualität** des Patienten **auswirken**.



Beträchtlicher Zusatznutzen

Bronchialkarzinom

- EORTC QLQ-C30

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der **erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität** und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass **eine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens **nicht gerechtfertigt** wäre.

Liposarkom

- EORTC-QLQ-C30

In der Gesamtbetrachtung wird der große Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der Überlebenszeit sowie die **statistisch signifikanten Ergebnisse zu Gunsten** von Eribulin bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik und der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** unter Berücksichtigung [...].

Plaque-Psoriasis

- DLQI-Responder

[...] unabhängig von der Biologika-Vorbehandlung eine **signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität** unter Secukinumab gegenüber Ustekinumab. Dieser **Lebensqualitätsvorteil** wird insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere und des chronischen rezidivierenden Verlaufs der Erkrankung „Plaque-Psoriasis“ **positiv bewertet**.



Abgrenzung Lebensqualität und Morbidität

Morbidität / Symptomatik:

- Ausgehend vom Krankheitsbegriff
- Meist auf einzelne Organsysteme oder Wahrnehmungsqualitäten bezogen
- Eher objektiv messbar (oft physikalische Messwerte)
- Erfassung eher durch den behandelnden Arzt / Ärztin

Lebensqualität:

- Ausgehend vom Erleben des erkrankten Individuums
- Einschätzung durch den Patienten
- Immer multidimensional: physisch, psychisch, sozial, Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit, Beziehungen
- Eher subjektive, individuelle Einschätzung, anschließend Standardisierung (Psychometrie)
- Oft kontextabhängig (Alter, Familie, soziale Stellung, Arbeit etc.)



State of the Art: Lebensqualität in der Arzneimittelbewertung des G-BA

- Neben „Gesundheitszustands“, „Krankheitsdauer“, „Überleben“, „Nebenwirkungen“ ein gleichrangiges, gesetzliches Kriterium des Nutzens eines Arzneimittels
- Bedeutsame Information zur Einschätzung des Zusatznutzens
- Andere Qualität der Information: Ermöglicht eine integrative, ganzheitliche Betrachtung des Stellenwertes von Symptomatik und Nebenwirkungen aus Sicht der Patienten
- Positive Entwicklung der Studienlage, aber noch nicht zufriedenstellend (fehlende Normierung und Standardisierung der Messinstrumente, prospektive Einplanung im Studiendesign erforderlich, Vereinfachung des Aufwandes, Erfassung der Lebensqualität oft zu kurzfristig)
- Verständnis und Forschung zur Dimension „Lebensqualität“ noch nicht abgeschlossen



Förderprojekte „Lebensqualität und Arzneimitteltherapie“ des Innovationsausschusses

- Verbesserung der rheumatologischen Versorgungsqualität durch koordinierte Kooperation (Universitätsmedizin Mainz)
- Versorgung von Menschen mit Rheuma optimieren (Techniker Krankenkasse)
- Angemessene und sichere Medikation für Heimbewohner/innen mit Hilfe einer interprofessionellen Toolbox (AMTS-Toolbox) (Medizinische Hochschule Hannover)
- Entwicklung eines Instruments (PROPERmed) zur Identifikation von multimorbiden Hochrisikopatienten für negative Folgen von Multimedikation (Universität Frankfurt/M.)
- Patientenbezogener Nutzen neuer Arzneimittel in der Onkologie (Deutsche Stiftung für Versorgungsforschung in der Onkologie)





www.g-ba.de
✉ arzneimittel@g-ba.de