

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”



„Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“

Sichtweise der Patienten

Dieter Wenzel

Sprecher der Patientenvertretung im Unterausschuss Arzneimittel beim G-BA

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

- WARUM LEBENSQUALITÄT?
- Warum Lebensqualität erheben?
- Wie sollte Lebensqualität erhoben werden?
- Beispiele aus den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Zusammenfassung

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

LEBENSQUALITÄT = KLINISCHER ENDPUNKT

klinischer Endpunkt ist ein Merkmal, das ausdrückt, **was ein Patient fühlt [Lebensqualität]**, wie er funktioniert [Morbidity] oder überlebt [Mortality]

“Clinical Endpoint: “a characteristic or variable that reflects how a patient [or consumer] feels, functions, or survives.”“Biomarkers Definitions Working Group. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 69(3):89–95”

Erhebung von Daten zur Lebensqualität war stets Forderung der PATV

LEBENSQUALITÄT = STIMME DER PATIENTEN



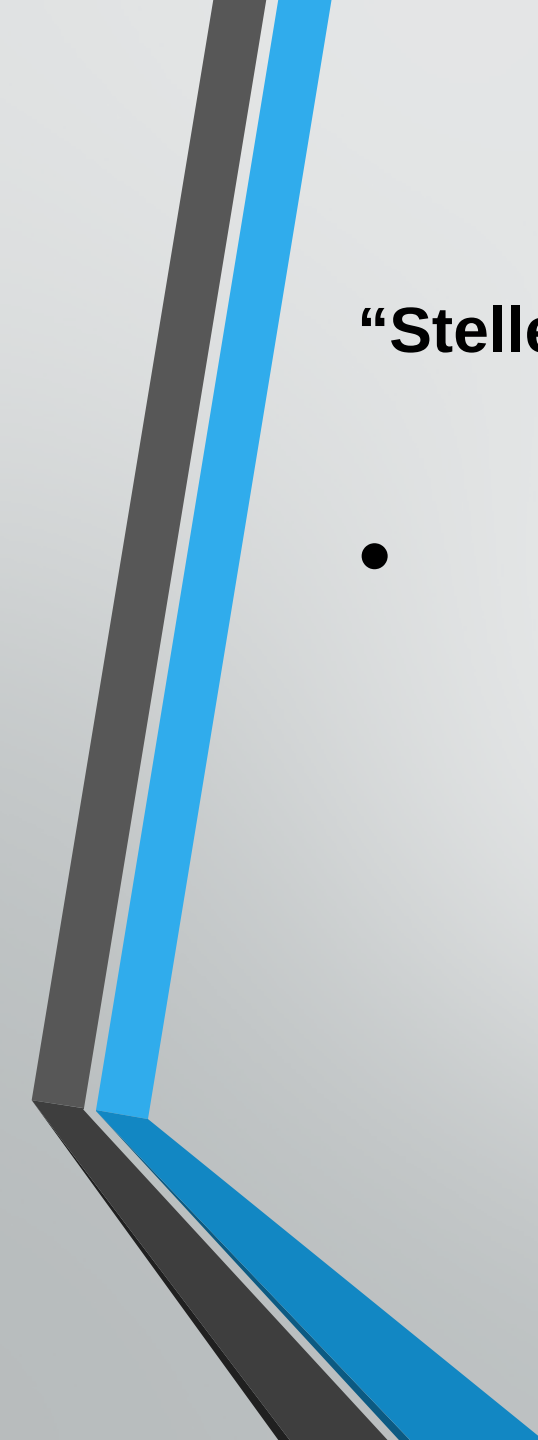
“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

„Patientenberichtete Endpunkte“

– Patient Reported Outcomes

Persönliches Erleben von

- Schmerz**
- Fatigue**
- Ängste**



“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

- **Endpunkt Lebensqualität**

**multidimensionaler Endpunkt,
der sich auf 5 Dimensionen
des Wohlbefindens aus Sicht
der Patienten bezieht**

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

- Körperlich, z. B. Symptome**
- Emotional, z. B. Stimmung**
- Mental, z. B. Konzentration**
- Sozial, z. B. Kontakte**
- Verhaltensbezogen, z. B. Beruf**

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

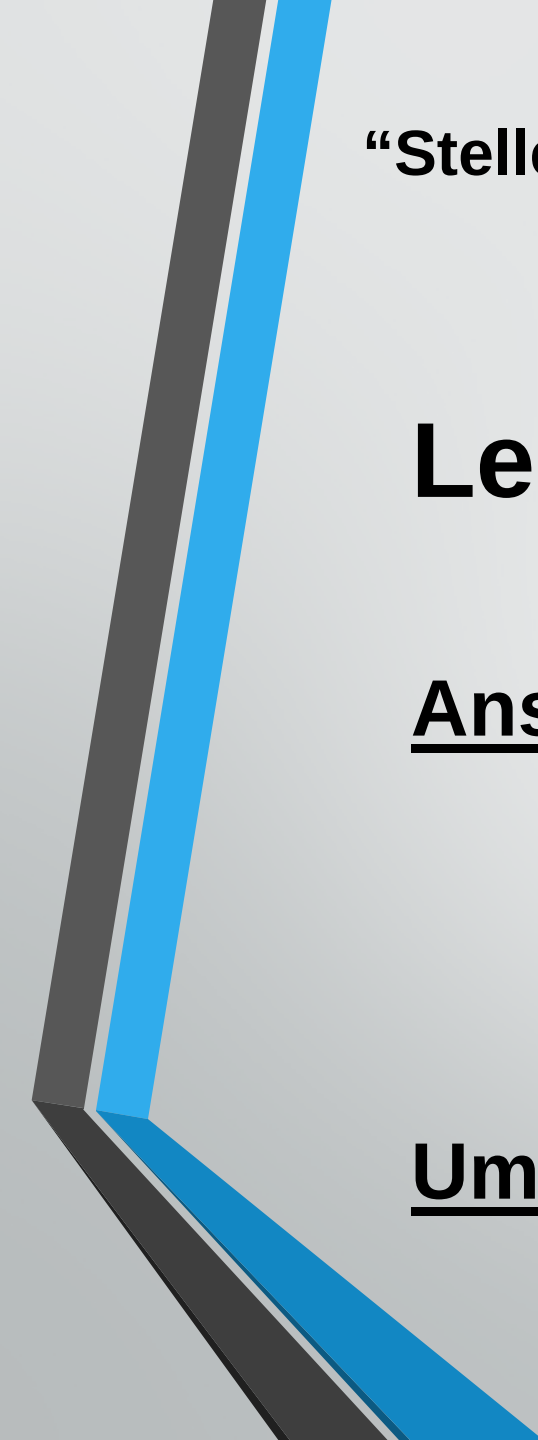
- **Lebensqualität als Diskussionsthema**
- **Lebensqualität als messbares Outcome**



“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Messung der Lebensqualität

- **im Behandlungsgeschehen**
- **in klinischen Studien**
- **in der Qualitätssicherung**



“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Lebensqualitätsmessung

Ansatz: Nach psychodiagnostischen, testtheoretischen Qualitätsstandards entwickelte Instrumente

Umsetzung: Befragungen mit validierten Fragebögen

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Messtheoretische Gütekriterien

- **Objektivität**
- **Reliabilität**
- **Validität**
- **Änderungssensitivität**

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

- **Generisch**
 - SF 36 Health Survey
 - WHO – QoL Questionnaire
- **Spezifisch**
 - EORTC
 - FACT

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

generische Lebensqualitätsfragebögen (SF-36, SF-12)

- umfassend
- psychometrische Validierung, Normwerte

krankheitsspezifische Lebensqualitätsfragebögen (EORTC, FACT)

- spezifisch für Indikation und Patienten
- kürzer
- Morbiditätsaspekte
- höhere Änderungssensitivität



“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

- **Umsetzung in Studien**
 - **Studienärzte**
 - **Patientinnen und Patienten**

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Erwartungen an die Erfassung von Lebensqualität

Informationszugewinn

- zur Situation von Patienten
- zum Ergebnis von Interventionen
- zur Qualität der Versorgung
- Verbesserung und Ergänzung patientenrelevanter Endpunkte

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Eribulin

- zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom
- internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label durchgeführte zweiarmige Phase III Studie zum direkten Vergleich von Eribulin gegenüber Dacarbazin
- Gesamtüberleben; statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; die mediane Überlebenszeit betrug 15,6 Monate unter Eribulin gegenüber 8,4 Monaten unter der Behandlung mit Dacarbazin, (Hazard Ratio: 0,51 [0,35; 0,75], p-Wert < 0,001)

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Eribulin

- Für die Behandlung mit Eribulin zeigt sich gegenüber Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberleben von 7,2 Monaten
- **gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben**
- Aus den Analysen der **Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** gehen für die Skalen zur körperlichen und sozialen Funktion **statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Eribulin** zwischen den Behandlungsgruppen hervor

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Eribulin

- Für Patienten, für die Dacarbazin eine geeignete Therapieoption darstellt
 - *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*
- Für Patienten, die für andere Therapieoptionen (außer Dacarbazin) in Frage kommen
 - *Ein Zusatznutzen ist nicht belegt*

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

TASIMELTEON (Orphan)

- wird angewendet bei völlig blinden Erwachsenen zur Behandlung des Nicht-24- Stunden-Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24).
- Zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte und mulizentrische Studien (SET/RESET)
- 2 Behandlungsarme: Tasimelteon und Placebo
- Primärer Endpunkt: Laborparameter 6-Sulfatoxymelatonin (aMT6s) und Cortisol im Urin
- weitere Endpunkte: Schlafdauer in der Nacht und am Tag

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

TASIMELTEON (Orphan)

- In den Studien SET und RESET wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst.
- Beeinträchtigung des Patienten durch zu wenig oder zu schlechten Schlaf hätten sich in der Lebensqualität widerspiegeln sollen
- Diese Veränderungen bezüglich der Lebensqualität hätten dokumentiert werden können/müssen

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

TASIMELTEON (Orphan)

Bewertung des G-BA
nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

- Kein Rückschluss auf ZN bei alleiniger Betrachtung der Schlafzeiten in Form von Nacht- und Tagschlafdauer
- **Keine Einschätzung möglich, wie groß die Belastung durch die Nicht-Synchronisierung für den Patienten ist.**
- Einschätzung der Relevanz der Wirkung von Tasimelteon hätte eine Betrachtung der Schlafqualität bzw. der Lebensqualität der betroffenen Patienten erfordert.

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

RUXOLITINIB (Orphan)

Erste Bewertung 2013

ZN - GERING

ist angezeigt für die Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei Erwachsenen mit primärer **Myelofibrose**

2 Studien - COMFORT I/COMFORT II -

Lebensqualität:

- EORTC QLQ-C30.
- FACT-Lym (COMFORT II)

▪ **Rücklaufquote:**

- Ruxo-Arm 47,9 %
- BAT-Arm 39,7 %

Aufgrund der geringen Rücklaufquote der Erhebungsbögen (COMFORT II) und der Imbalancen zwischen den Studienarmen (COMFORT I, II) valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ nicht ableitbar

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

RUXOLITINIB

Zweite Bewertung 2015

ZN - BETRÄCHTLICH

Erster Orphan-Wirkstoff, der 50Millionen-Grenze überschritten hat

2 Studien - COMFORT I/COMFORT II – nur COMFORT I zur Bewertung herangezogen

Lebensqualität:

- EORTC QLQ-C30.
- Imbalancen zwischen den Studienarmen (Differenz zwischen Interventionsarm und Kontrollarm ca.20% hinsichtlich der berücksichtigten Fragebögen)
- Im Stellungnahmeverfahrens nachgereichte LOCF-Analyse (*last observation carried forward*) für die Bewertung herangezogen
- statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib.

Die Vorteile bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unterstützen die Ergebnisse zugunsten von Ruxolitinib bei den Morbiditätsendpunkten.

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

RUXOLITINIB

Dritte Bewertung 2015

ZN - BETRÄCHTLICH

Behandlung von Erwachsenen mit **Polycythaemia vera**, die resistent oder intolerant gegenüber HU sind.

1 STUDIE. (RESPONSE-Studie)

Lebensqualität

- **EORTC-QLQ-C30**
- globaler Gesundheitszustand - statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,53; 95 %-KI: [2,12; 5,88]; $p < 0,001$).
- Funktionsskala „körperliche Funktion“ statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ruxolitinib (RR: 3,36; 95 %-KI: [1,74; 6,48]; $p < 0,001$).
- Vorteil in Endpunktkategorie Lebensqualität - Einstufung „beträchtlich“

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Sacubitril/Valsartan

wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet

ZVT: ACE-Hemmer und, sofern angezeigt, Betablocker unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus.

- **Gesamtmortalität:** statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (HR 0,84; 95%-KI [0,76; 0,93]; $p < 0,001$;
- **Morbidität:** statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan (HR 0,83, 95%-KI [0,77; 0,90]; $p < 0,001$).
- **Lebensqualität:** statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Sacubitril/Valsartan

gesundheitsbezogene Lebensqualität:

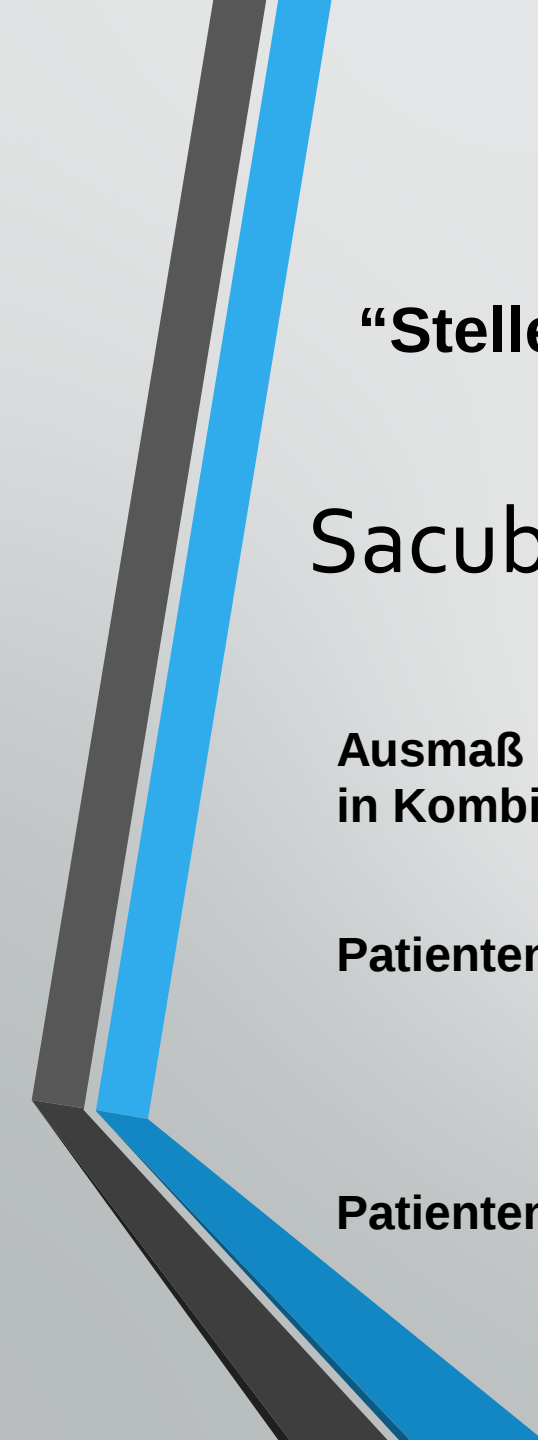
- klinischer Summenscore KCCQ-OSS des krankheitsspezifischen Fragebogens KCCQ
(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire is the most sensitive, specific, and responsive health-related quality of life measure for heart failure.)

klinisch relevante Verbesserung)

- statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Sacubitril/Valsartan
- RR 1,07, 95%-KI [1,01; 1,14]; $p < 0,032$).

klinisch relevante Verschlechterung)

- statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sacubitril/Valsartan
- (RR 0,88, 95%-KI [0,82; 0,94]; $p < 0,001$).



“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”

Sacubitril/Valsartan

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber ACE-Hemmer in Kombination mit einem Betablocker:

Patienten ohne Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

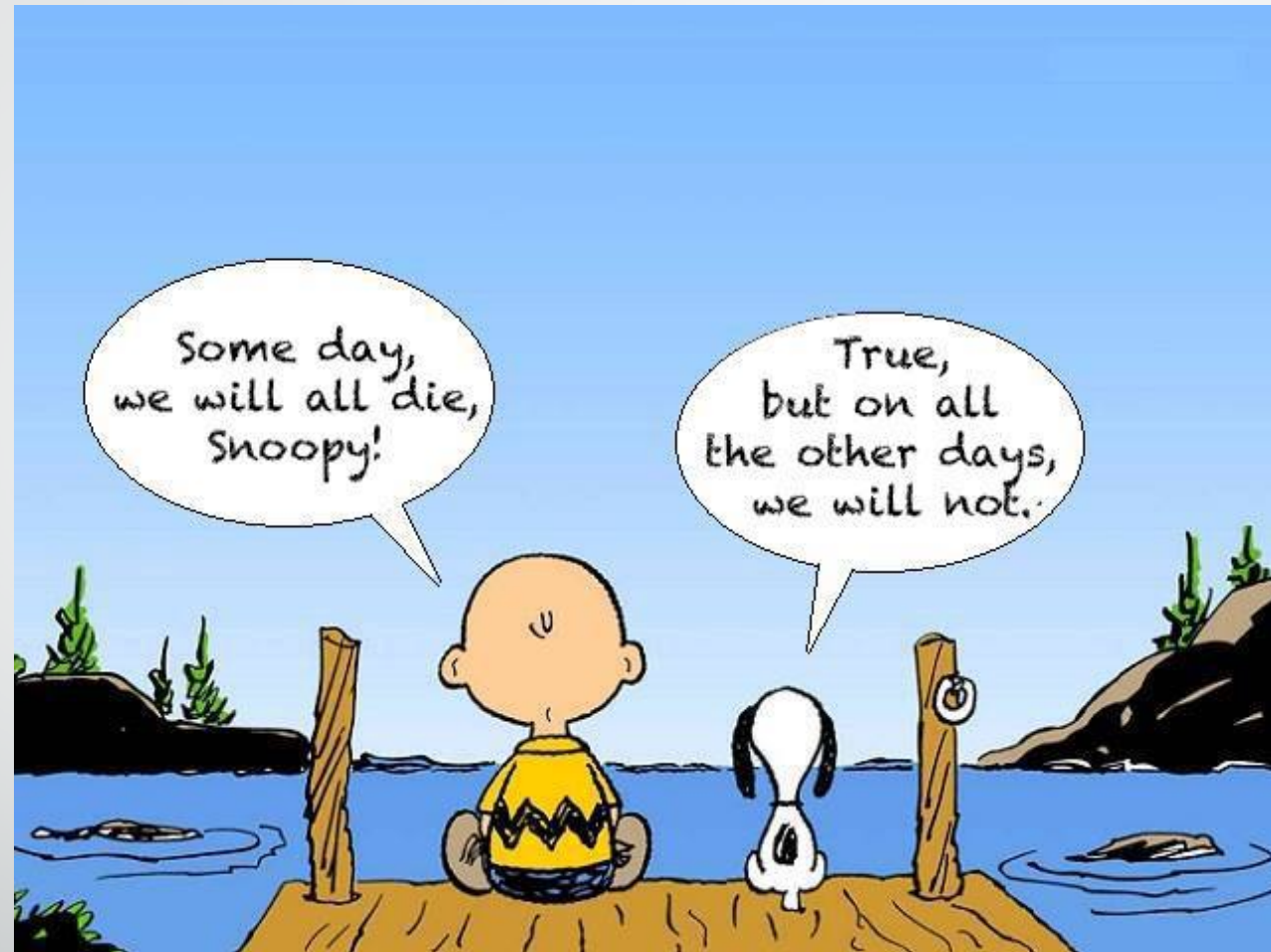
Patienten mit Diabetes mellitus:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Zusammenfassung

- Lebensqualität wird immer häufiger erhoben (Onkologie)
- „Volkskrankheiten“ und "Orphans" kaum – mehr Forschung
- Geringe Rücklaufquoten – alle Bemühungen ausschöpfen
- Kombination aus generischen und krankheitsspezifischen LQ-Instrument sinnvoll (Morbidität / Lebensqualität)
- nur validierte und sensitive Instrument einsetzen
- **Lebensqualität wird immer wichtiger**

“Stellenwert der Lebensqualität bei Arzneimitteln – ein 360°-Blick”



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!