

RCT versus bestverfügbare Evidenz - Orphan Drugs in der frühen Nutzenbewertung

Gemeinsame Anstrengungen zur Weiterentwicklung einer Methodik unter Anerkennung einer höheren Ergebnisunsicherheit sind notwendig

Dr. rer. nat. Gerrit Müller, Dr. rer. nat. Lena Fanter, Dipl.-Ges.oec. Julia Knierim

EXA/DE/CORP/0400

Hintergrund

- Mit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wurde in Deutschland ein Nutzenbewertungsverfahren für innovative, patentgeschützte Arzneimittel eingeführt.
- Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) findet seither eine Bewertung des therapeutischen Nutzens eines neu zugelassenen Arzneimittels im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt.
- Für die Evaluation der relativen Wirksamkeit eines neuen Arzneimittels bildet die klinische Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) als „Goldstandard“ die Bewertungsgrundlage.
- Bei Arzneimitteln für Seltene Erkrankungen (Orphan Drugs; OD) stellt diese Evidenzgenerierung mittels dieses „Goldstandards“ RCT allerdings eine besondere Herausforderung dar.
- Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der europäischen Verordnung (EG Nr. 141/2000) gilt im Nutzenbewertungsverfahren der Zusatznutzen von OD als belegt (OD-Nutzenbewertung).
- Mit Erreichen einer bestimmten Umsatzschwelle wird diese Sonderregelung jedoch obsolet und OD durchlaufen eine erneute reguläre Nutzenbewertung.
- Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nimmt im Rahmen eines Arbeitspapiers (GA21-01) einen Vergleich zwischen der OD-Nutzenbewertung und der erneuten regulären Nutzenbewertung vor. Für OD, die sich einer erneuten, regulären Nutzenbewertung unterzogen haben, schlussfolgert das IQWiG, dass der Zusatznutzen der OD-Nutzenbewertung fiktiv gewesen sei und empfiehlt daher, ausschließlich RCT mit aktivem Kontrollarm für die Nutzenbewertung von OD heranzuziehen.

Methodik

- Eigene Analysen der Datenbasis des IQWiG-Arbeitspapiers GA21-01 – u.a. im Hinblick auf die Frage, ob die zVT innerhalb des Verfahrens bedient wurde (zVT, ja oder nein)
- Extraktion der Anzahl der Patient:innen bzw. der für die Behandlung infrage kommenden Patient:innengruppen zum Zeitpunkt der OD-Nutzenbewertung, Anzahl der Patient:innen in den jeweiligen bewertungsrelevanten Studien, die Art der Studie (RCT, ja oder nein), der Zusatznutzen (Zusatznutzen, ja oder nein) im jeweiligen Verfahren und der Solistenstatus (Solist, ja oder nein) zum Zeitpunkt des jeweiligen Verfahrens aus den Beschlüssen des G-BA
- Berechnung des Zeitraums zwischen den Verfahren in Tagen auf Basis der G-BA-Beschlüsse

Zusammenfassung

- RCT bei Seltenen Erkrankungen können durchgeführt werden, sofern die Prävalenz des seltenen Leidens relativ hoch ist.
- Etwa 85% der Seltenen Erkrankungen haben jedoch eine niedrigere Prävalenz als 1 zu 1.000.000 (< 80 GKV-Patient:innen)².
- Die IQWiG-Forderung nach RCT-generierter Evidenz für alle OD gilt es kritisch zu hinterfragen.
- Bei bestimmten Seltenen Erkrankungen mit sehr wenigen Patient:innen sollte die bestverfügbare Evidenz die Bewertungsbasis bilden.
- Gemeinsame Anstrengungen zur Entwicklung einer adäquaten, akzeptablen Methodik unter Anerkennung einer höheren Ergebnisunsicherheit sind notwendig.

Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, die Aussagen des IQWiG anhand der vom IQWiG extrahierten Daten zu überprüfen.

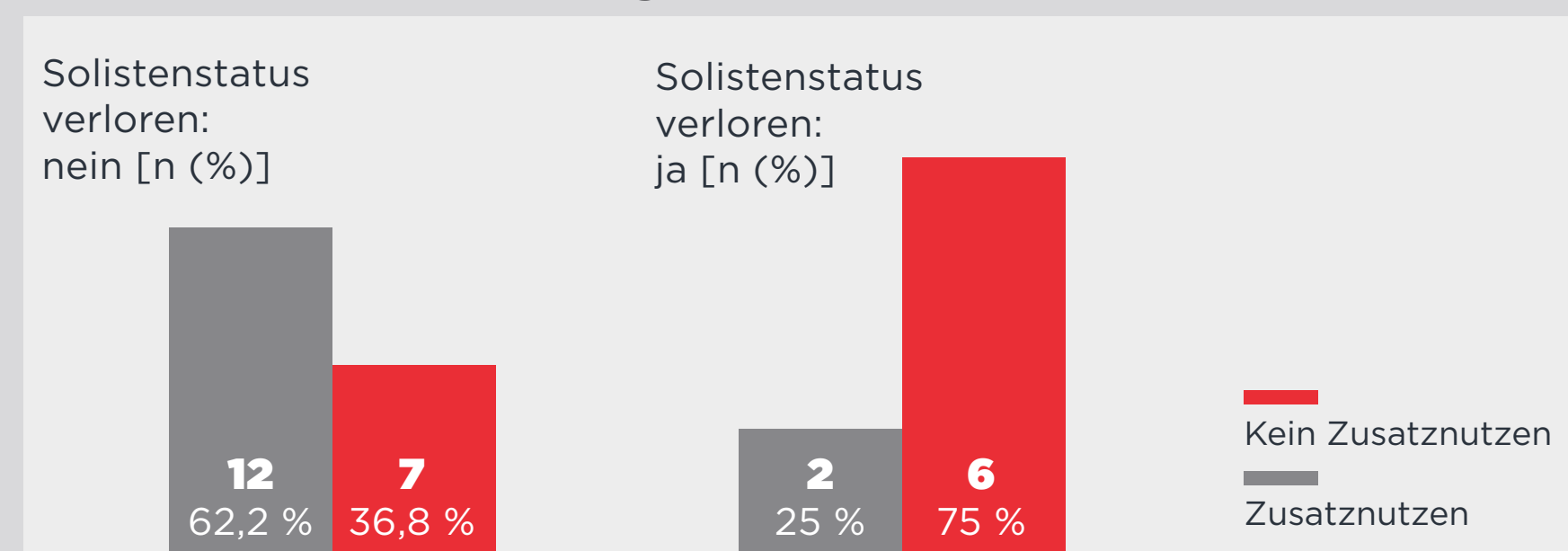
| 1: Ausgangssituation OD-Nutzenbewertung vs. reguläre Nutzenbewertung

Zeitunterschied zwischen Orphan-Drug und regulären Nutzenbewertungsverfahren

n	Mittelwert (SD)	Median (P ₂₅ , P ₇₅)
41	1.145,9 (706,6)	994 (581, 1.477)

Tab. 1: Dauer in Tagen zwischen Orphan-Drug- und regulärem Nutzenbewertungsverfahren. Legende: SD, Standardabweichung; P₂₅, 25%-iges Perzentil; P₇₅, 75%-iges Perzentil

Zusatznutzen und Solistenstatus von Orphan-Drug-Verfahren-Nutzenbewertungsverfahren



Tab. 2: Zusatznutzen und Solistenstatus von Orphan-Drug-Verfahren (n = 27). Legende: Solistenstatus zum Zeitpunkt der initialen Zusatznutzenbewertung bei Marktzugang im Vergleich zu Zeitpunkt der regulären Zusatznutzenbewertung; KI, Konfidenzintervall. Risk Ratio (0,95-KI), p-Wert nach Fisher: 2,5 (0,72; 8,80), 0,103

- Zwischen initialer (zu Marktzugang) und erneuter, regulärer Nutzenbewertung lagen durchschnittlich 1.146 Tage.
- Eine adäquate Abbildung der zVT im Rahmen der vorgelegten Evidenz hängt jedoch zentral von der Therapiesituation zum Zeitpunkt der Durchführung der regulären Nutzenbewertung ab.
- In dem der IQWiG-Studie zugrundeliegenden Datensatz mit 41 OD-Verfahren verfügten 27 (65,9%) über einen Solistenstatus (einzig verfügbare Therapie) in der initialen OD-Bewertung.
- Von diesen hatten 30% (8/27) ihren Solistenstatus zur regulären Neubewertung verloren, was die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen deutlich reduzierte, denn für 75% (6/8) konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden. Dem gegenüber konnte für 63% der OD (12/19) mit anhaltendem Solistenstatus der Zusatznutzen in der regulären Nutzenbewertung bestätigt werden.

| 2: Prävalenz als Maßstab für die Evidenzgrundlage

Mediane Zielpopulation und Studienpopulation mit Korrelationskoeffizient von Orphan-Drug-Verfahren

n	Zielpopulation Median (P ₂₅ , P ₇₅)	Studienpopulation Median (P ₂₅ , P ₇₅)	Spearman's rho (p-Wert)
41	1.057 (250;2.300)	161 (75,5; 416,5)	0,7471 (< 0,001)

Tab. 3: Mediane Zielpopulation und Studienpopulation mit Korrelationskoeffizient von Orphan-Drug-Verfahren (n=41). Legende: P₂₅, 25%-iges Perzentil; P₇₅, 75%-iges Perzentil.

Größe der Zielpopulation mit und ohne RCT von Orphan-Drug-Verfahren

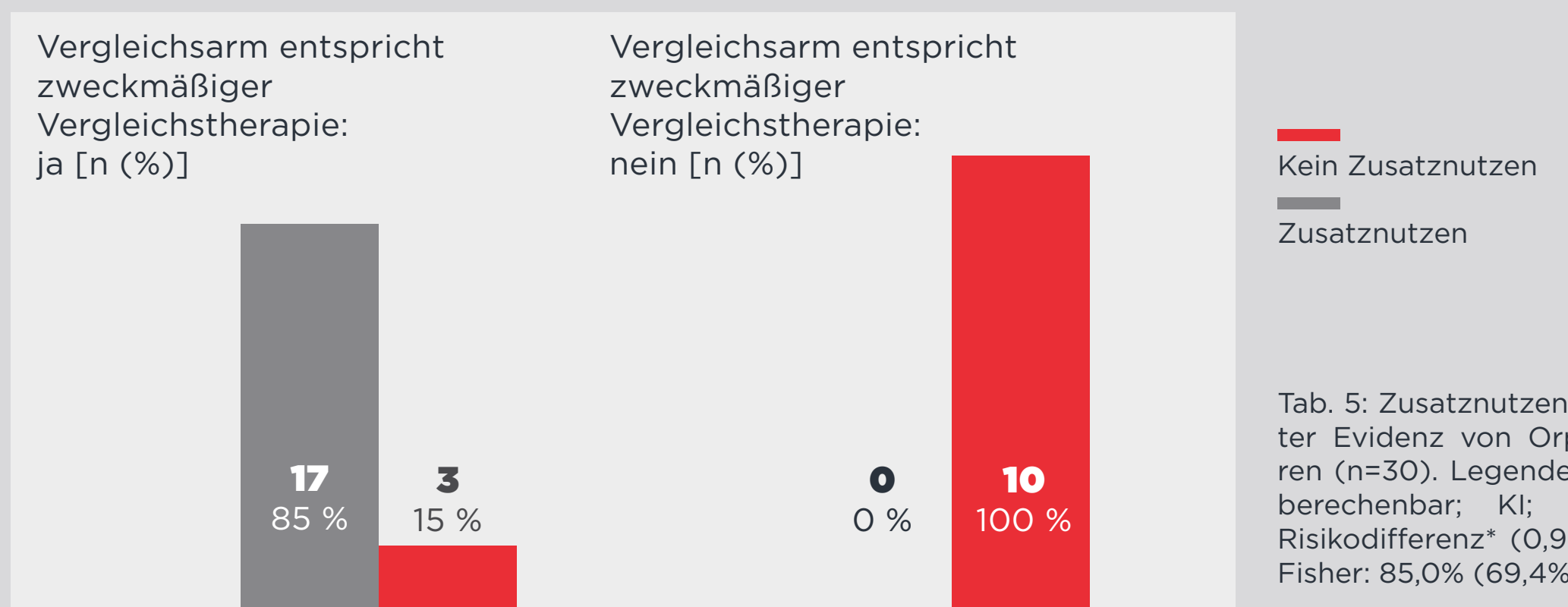
	n (%)	Mittelwert (SD)	Median (P ₂₅ , P ₇₅)
RCT	30 (73,2)	2.445,1 (2.560,4)	1735 (250, 3.550)
Kein RCT	11 (26,8)	471,3 (640,3)	440 (17, 445)
Rangsummentest, p-Wert		0,0123	

Tab. 4: Größe der Zielpopulation mit und ohne RCT von Orphan-Drug-Verfahren (n = 41). Legende: SD, Standardabweichung; P₂₅, 25%-iges Perzentil; P₇₅, 75%-iges Perzentil.

- Die Häufigkeit eines Leidens ist für die Durchführbarkeit einer RCT von relevanter Bedeutung.
- Der zugrundeliegende Datensatz verdeutlicht, dass die Anzahl der für die Therapie infrage kommenden Patient:innen mit der Größe der Studienpopulation assoziiert ist.
- In Verfahren mit RCT lag die mittlere Anzahl der Patient:innen bei 2.445 Patient:innen, während diese in Verfahren ohne RCT bei 471 Patient:innen lag. Dieser Unterschied erreicht statistische Signifikanz.

| 3: Zusatznutzen bei RCT-generierter Evidenz von Orphan-Drug-Verfahren

Zusatznutzen bei RCT-generierter Evidenz von Orphan-Drug-Verfahren



Tab. 5: Zusatznutzen bei RCT-generierter Evidenz von Orphan-Drug-Verfahren (n=30). Legende: Risk Ratio nicht berechenbar; KI, Konfidenzintervall, Risikodifferenz* (0,95-KI) p-Wert nach Fisher: 85,0% (69,4%; 100%), < 0,0001.

- In Verfahren mit RCT (30/41) entsprach der Vergleichsarm bei 10 Verfahren nicht der vom G-BA festgelegten zVT, was jeweils ausschlaggebend für den fehlenden Zusatznutzen war.
- Sofern der Vergleichsarm den G-BA-Anforderungen entsprach (20/30), so wurde in 85% (17/20) ein Zusatznutzen festgestellt.
- Somit wurden bei 13 von 30 (43,3%) regulären Nutzenbewertungen von OD trotz RCT-generierter Evidenzbasis kein Zusatznutzen ausgesprochen, weil die Kontrollintervention nicht der zVT des G-BA entsprach.

| 4: Größe der Zielpopulation bei RCT mit Zusatznutzen und korrekter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Größe der Zielpopulation bei RCT mit Zusatznutzen und korrekter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	n (%)	Mittelwert (SD)	Median (P ₂₅ , P ₇₅)
Placebo-Kontrollarm	10 (58,8)	1649,95 (3163,97)	271,5 (44, 1680)
Kein Placebo-Kontrollarm (aktiver Komparator)	7 (41,2)	3439,29 (2677,76)	2300 (1200, 5850)
Rangsummentest, p-Wert		0,0508	

Tab. 6: Größe der Zielpopulation bei RCT mit Zusatznutzen und korrekter Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit und ohne Placebo-Kontrollarm in Orphan-Drug-Verfahren (n = 17). Legende: SD, Standardabweichung; P₂₅, 25%-iges Perzentil; P₇₅, 75%-iges Perzentil.

- Die regulären Nutzenbewertungen von OD mit Zusatznutzen auf Basis einer RCT wurden dahingehend näher untersucht, inwiefern sich die Anzahl der Patient:innen zwischen placebokontrollierten und aktiv kontrollierten Studien voneinander unterscheiden.
- Von den 17 Verfahren mit RCT und Zusatznutzen in der regulären Nutzenbewertung betrug die mittlere Anzahl der Patient:innen 1.650 (10/17), wenn ein Placebo-Vergleich durchgeführt wurde. Dem gegenüber wurden 3.439 Patient:innen bei einem Vergleich mit aktivem Komparator (7/17).
- Eine genauere Betrachtung jener 20 Orphan-Drug-Verfahren, in denen eine RCT vorlag, die auch die vom G-BA definierte zVT adäquat abbildete, zeigt, dass es sich hierbei größtenteils um Verfahren handelte, für die ein Placebo-Vergleichsarm eine akzeptable Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellte. Dies war operationalisiert über „Best supportive care“ oder „beobachtendes Abwarten“ oder ein Placebo als Vergleichsintervention repräsentierte eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption genauso wie ein bestimmter Wirkstoff.
- Es handelte sich folglich um Verfahren, in denen die pivotale placebokontrollierte Studie mangels Therapiealternativen im Rahmen der Nutzenbewertung für den G-BA die geeignete Evidenzgrundlage darstellte.

Quellen:

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). "Evidenz zu Orphan Drugs." Arbeitspapier GA21-01
- Nguengang Wakap, S., D. M. Lambert, A. Olry, C. Rodwell, C. Gueydan, V. Lanneau, D. Murphy, Y. Le Cam and A. Rath (2020). "Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database." Eur J Hum Genet 28(2): 165-173.
- Global Genes https://globalgenes.org/ Zuletzt geöffnet: Februar 2023.

Weitere Informationen und Materialien unter <http://doi.org/10.24945/MVF.02.23.1866-0533.2481>

Weitere Informationen und Materialien unter <http://doi.org/10.24945/MVF.02.23.1866-0533.2481>



Glossar:

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG): Preisregulierung neuer, patentgeschützter Arzneimittel in Deutschland seit Januar 2011. Erstattungsbeiträge werden auf Basis einer Nutzenbewertung verhandelt.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Als oberstes Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen ist er u.a. für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zuständig.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt die reguläre Nutzenbewertung durch.

Kontrollgruppe: Vergleichsgruppe innerhalb einer kontrollierten Studie

Nutzenbewertung: Vergleich neuer, patentgeschützter Arzneimittel gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird vom G-BA festgelegt. Grundlage für Verhandlung des Erstattungsbeitrags.

Orphan Drug (OD): Arzneimittel zur Therapie Seltener Erkrankungen

Orphan-Drug-Nutzenbewertung: Sie berücksichtigt Ziele der europäischen Verordnung (Nr. 141/2000) auf nationaler Ebene, um die Erforschung, Entwicklung und das Inverkehrbringen von Orphan Drugs durch die pharmazeutische Industrie zu fördern. So gilt der Zusatznutzen von Orphan Drugs mit Zulassung als belegt (§35a Abs. 1 S. 11 f. SGB V).

Randomisierte kontrollierte Studie (RCT): Studiendesign für experimentelle Studien, das aufgrund seiner Eigenschaften – kontrolliert und randomisiert – als Goldstandard gilt. Kontrolliert bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es eine Experimentalgruppe und Kontrollgruppe gibt. Unter randomisiert versteht man eine zufällige und verdeckte Zuordnung von Patient:innen zu Experimental- oder Kontrollgruppe.

Seltene Erkrankungen: In der EU gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen von ihr betroffen sind. Es existieren etwa 10.000³ verschiedene Seltene Erkrankungen, d.h. Seltene Erkrankungen sind höchst heterogen. Die Zahl der Patient:innen ist extrem wichtig. Sie geht einher mit der Frage wie viele Betroffene sich für eine Studie rekrutieren lassen, um statistisch signifikante Effekte zu zeigen. Ein weiterer Faktor ist der Komparator im Kontrollarm der Studie. Bei Vorhandensein einer alternativen Therapie kann u.U. eine Vergleichsstudie aufgesetzt werden. Gibt es keine alternativen Therapien, ist die Durchführung einer aktiv kontrollierten RCT nicht möglich, und es werden für den Zweck der arzneimittelrechtlichen Zulassung andere Wege des Nachweises einer Wirksamkeit und Sicherheit gefunden, z.B. mittels einarmiger Kohortenstudien, historischer oder indirekter Vergleiche oder sofern eine RCT möglich ist, Placebo-kontrollierter Studien.

Solistenstatus von Medikamenten bei der Nutzenbewertung: Liegt keine weitere zugelassene Therapie vor, mit nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit in dem betreffenden Indikationsgebiet, handelt es sich bei dem betreffenden Arzneimittel um einen therapeutischen Solisten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT): Komparator oder Kontrollintervention zum Vergleich des neuen Arzneimittels, definiert durch G-BA