PROs Erhebungen im Rahmen von anwendungsbegleitenden Datenerhebungen (AbD)

Ulrike Seay, IQWiG

MVF-Fachkongress

09.12.2024

Agenda

- Patientenberichtete Endpunkte (PROs) zur Bewertung von Interventionseffekten:
  - Nutzenbewertung nach AMNOG
  - Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

- Anforderungen an die Erhebung von PROs:
  - Validität der Instrumente
  - Studiendesign und Qualität der Daten

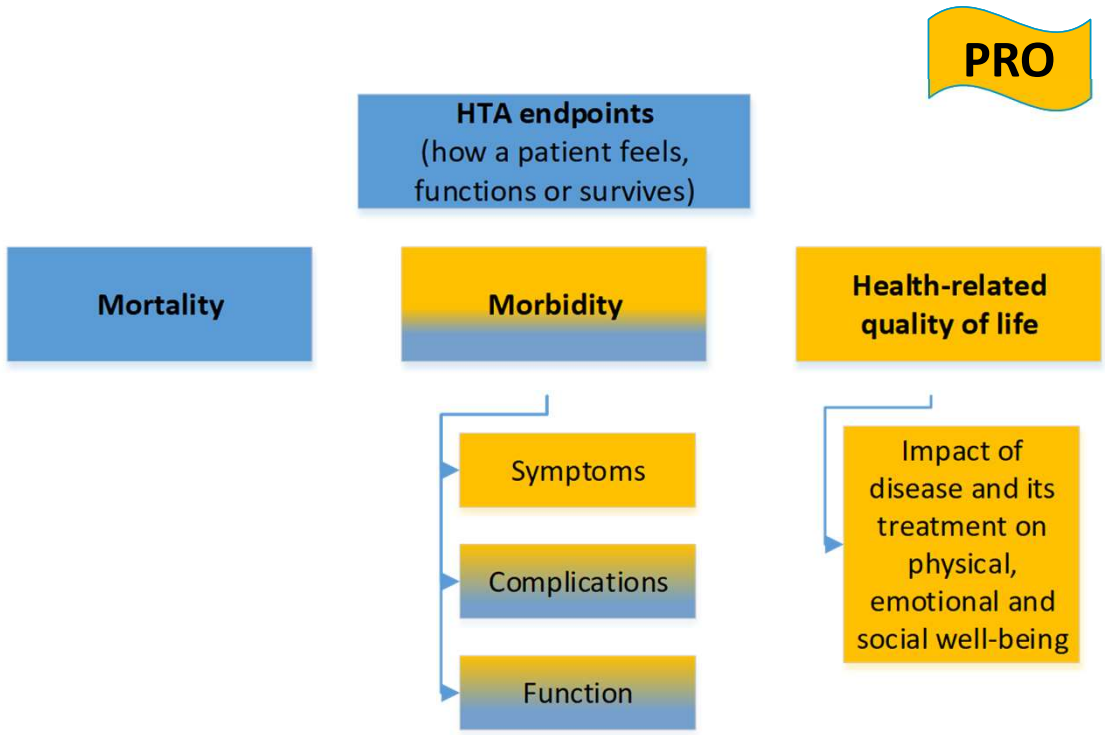
- PROs in laufenden AbDs

Arzneimittelbewertung in Deutschland: §35a SGB V (AMNOG)

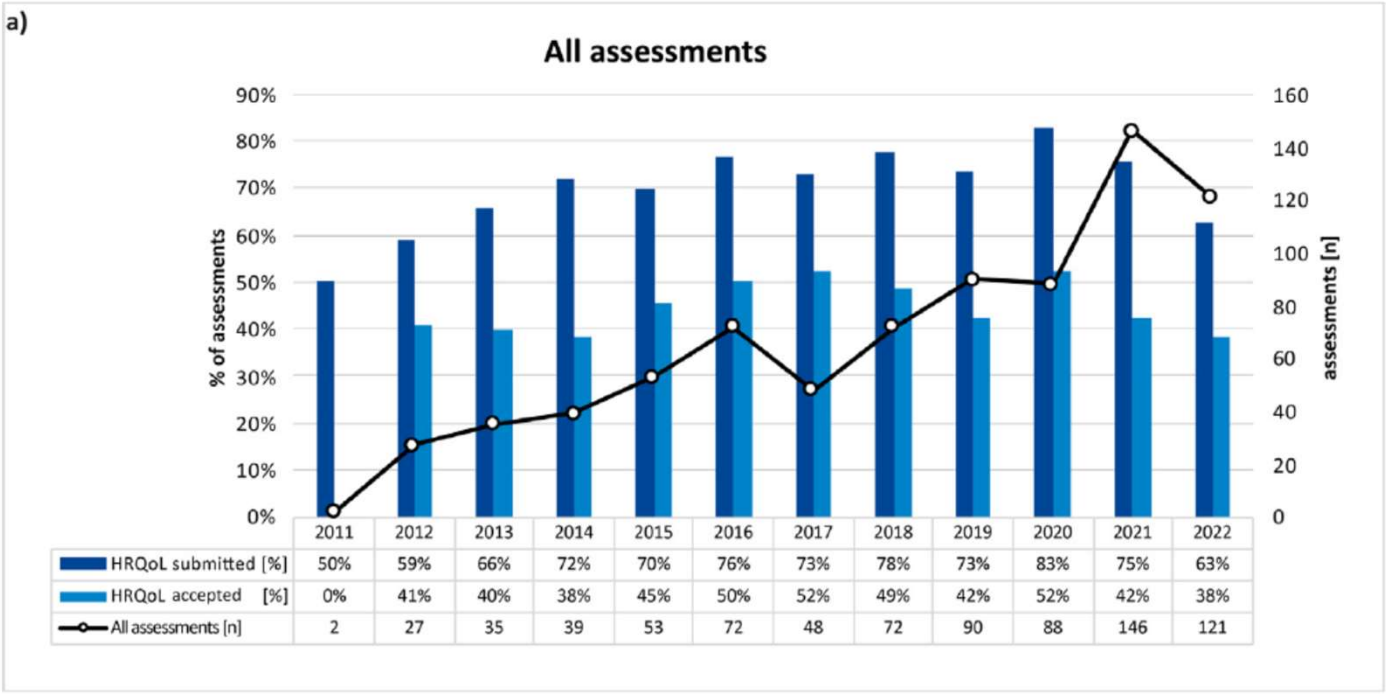
- Nutzenbewertung für jedes Arzneimittel mit **neuen Wirkstoffen** oder nach Zulassung eines **neuen Anwendungsgebiets**
- Frage nach dem **Zusatznutzen** (nicht nach dem Nutzen):
  Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- **Quantifizierung** des Zusatznutzens in Kategorien
  (Ausmaß des Zusatznutzens)
- anschließende **Preisgestaltung**
  u.a. abhängig vom Ausmaß des Zusatznutzens

AM-Nutzen V §2 (3)

Der Nutzen eines Arzneimittels…
ist der patientenrelevante therapeutische
Effekt … hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung
der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.



PROs in der Nutzenbewertung



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
HRQoL submitted [%]	50%	59%	66%	72%	70%	76%	73%	78%	73%	83%	75%	63%
HRQoL accepted [%]	0%	41%	40%	38%	45%	50%	52%	49%	42%	52%	42%	38%
All assessments [n]	2	27	35	39	53	72	48	72	90	88	146	121

Kramer, L., et al. (2024). "Health-related quality of life (HRQoL) in German early benefit assessment: The importance of disease-specific instruments." Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 186: 1-9.

Schließen von Evidenzlücken – die Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)

„Der Gemeinsame Bundesausschuss kann…vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage **anwendungsbegleitender Datenerhebungen** und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern: …“

→ betrifft: Orphan Drugs, bedingte Zulassungen und Zulassungen unter außergewöhnlichen Umständen

- Datenerhebung eingeschränkt auf nicht randomisierte Studien
- Datenerhebung in der Regel in (indikationsspezifischen) Registern
- Nutzenbewertung im Anschluss an die Datenerhebung, erneute Preisverhandlung; unter bestimmten Umständen (z. B. keine Durchführung der Datenerhebung) sind Preisabschläge möglich

Herausforderungen der AbD

- Daten müssen sowohl für die interessierende Therapie (z.B. neuer Wirkstoff) als auch für die Vergleichstherapie (z.B. bisheriger Standard) erhoben werden.
- In der Regel Anpassungen der Register erforderlich
- Die Erhebung ist nicht auf Daten beschränkt, die per se in der Versorgung erfasst werden (z.B. Erweiterung um Daten zu PROs).

Studien ohne Randomisierung

- höhere Unsicherheit
- erweiterte Datenanforderungen (Confounder)
- primär für größere (erwartete) Therapieeffekte geeignet

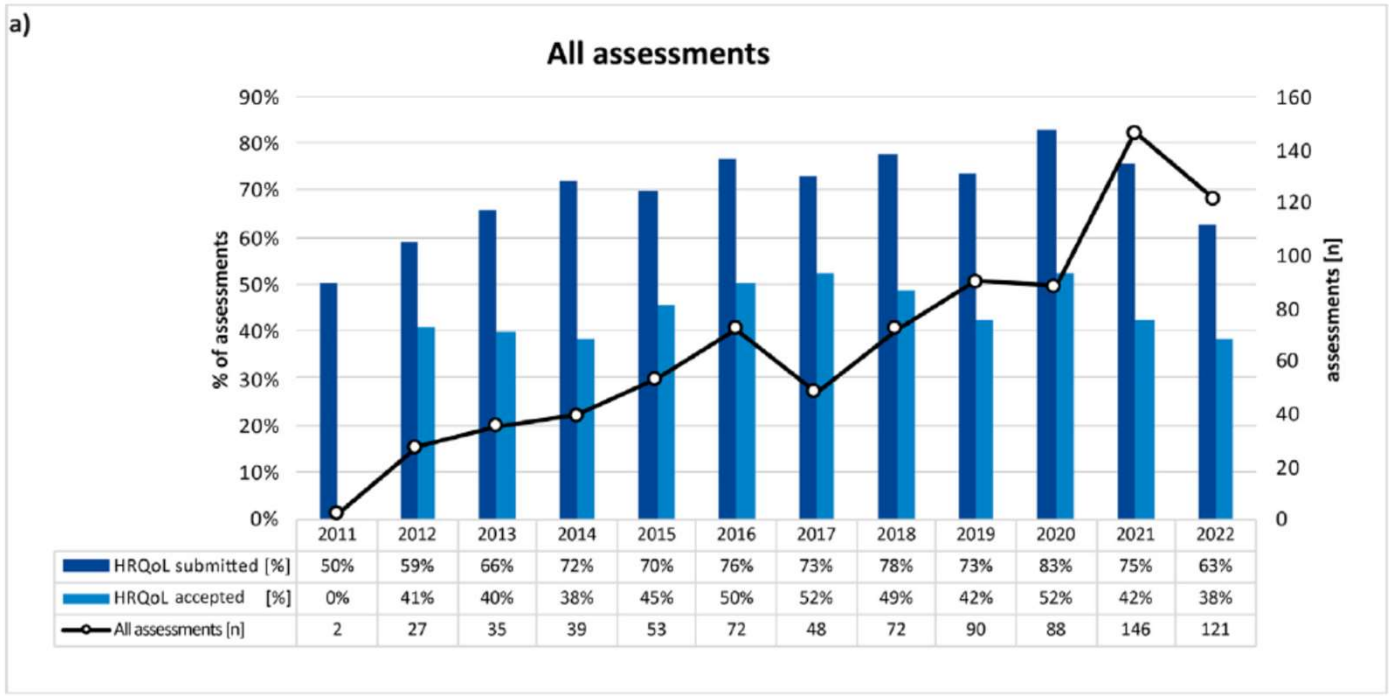
AbD Forderung durch den G-BA: PROs

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

P(opulation)	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5)
I(ntervention)	Valoctocogen Roxaparvovec[a]
C(omparator)	Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate[a]
O(outcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtmortalität ▪ Morbidität ▫ Schmerz, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Gelenkfunktion, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Blutungen - schwere Blutungen - lebensbedrohliche Blutungen - Gelenkblutungen ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen ▫

a. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet. Eine Bedarfsbehandlung muss grundsätzlich in allen Studienarmen möglich sein.

Datenqualität von PROs für die Nutzenbewertung oft nicht ausreichend



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
HRQoL submitted [%]	50%	59%	66%	72%	70%	76%	73%	78%	73%	83%	75%	63%
HRQoL accepted [%]	0%	41%	40%	38%	45%	50%	52%	49%	42%	52%	42%	38%
All assessments [n]	2	27	35	39	53	72	48	72	90	88	146	121

Kramer, L., et al. (2024). "Health-related quality of life (HRQoL) in German early benefit assessment: The importance of disease-specific instruments." Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 186: 1-9.

Anforderungen an PROMs

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: mindestens die Domänen
  - Körperliche Funktion / Wohlbefinden
  - Psychische Funktion / Wohlbefinden
  - Soziale Funktion / Wohlbefinden
- Morbidität : alle aus Patientensicht relevanten Aspekte des interessierenden Konstrukts müssen erfasst werden.
- PROMs müssen validiert sein und standardisiert erhoben werden

Fallstricke PRO Erhebung

- Studienplanung für Erhebung, Analyse und Reporting von PROs erschwert aussagekräftige Analysen:
  - PROs sind in Studien häufig nur als explorative EP geplant
  - Fehlende Präspezifikation der Analysen
- Im Verlauf der Studie (und zwischen den Studienarmen differenziell) sinkende Rücklaufquoten
- Beobachtungsdauern unterscheiden sich zwischen den Studienarmen
- Erhebungszeitpunkte unterscheiden sich zwischen den Studienarmen

→ Die meisten Probleme durch adäquates Studiendesign vermeidbar

PRO Erhebung endet nach Progress

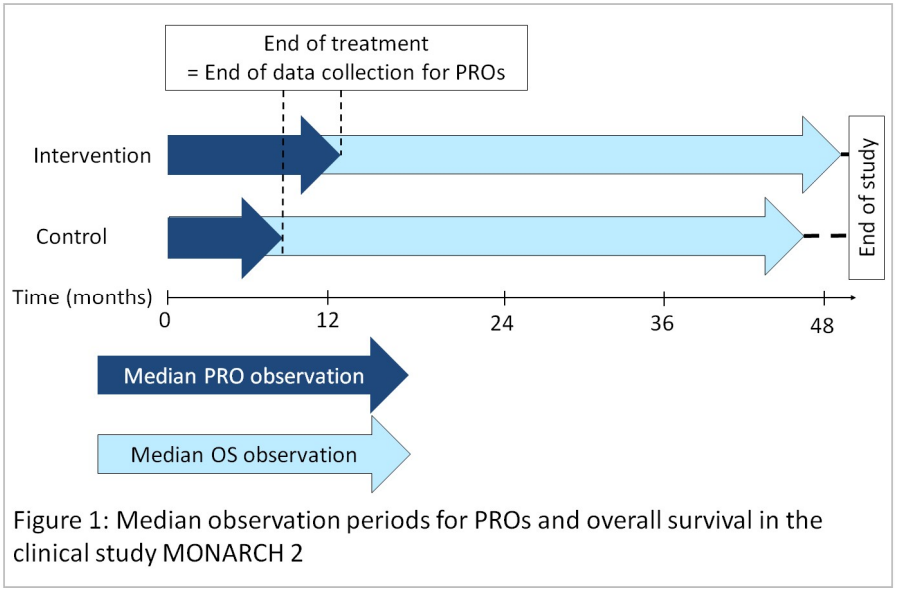


Figure 1: Median observation periods for PROs and overall survival in the clinical study MONARCH 2

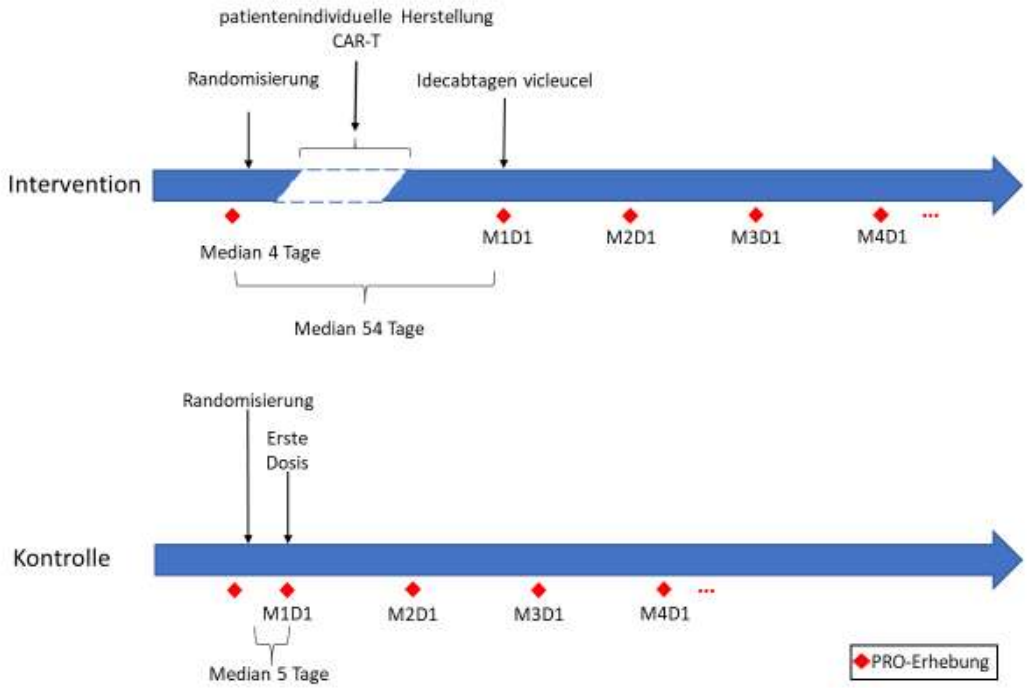
Current standard of study design

- Durch die verkürzte Erhebung der PROs großer Teil der Beobachtungszeit nicht abgedeckt
- Unterschiedliche Beobachtungsdauer erschwert die Interpretation der Daten

King-Kallimanis BL et al. Perspectives on Patient-Reported Outcome Data After Treatment Discontinuation in Cancer Clinical Trials. doi: 10.1016/j.jval.2023.06.019.

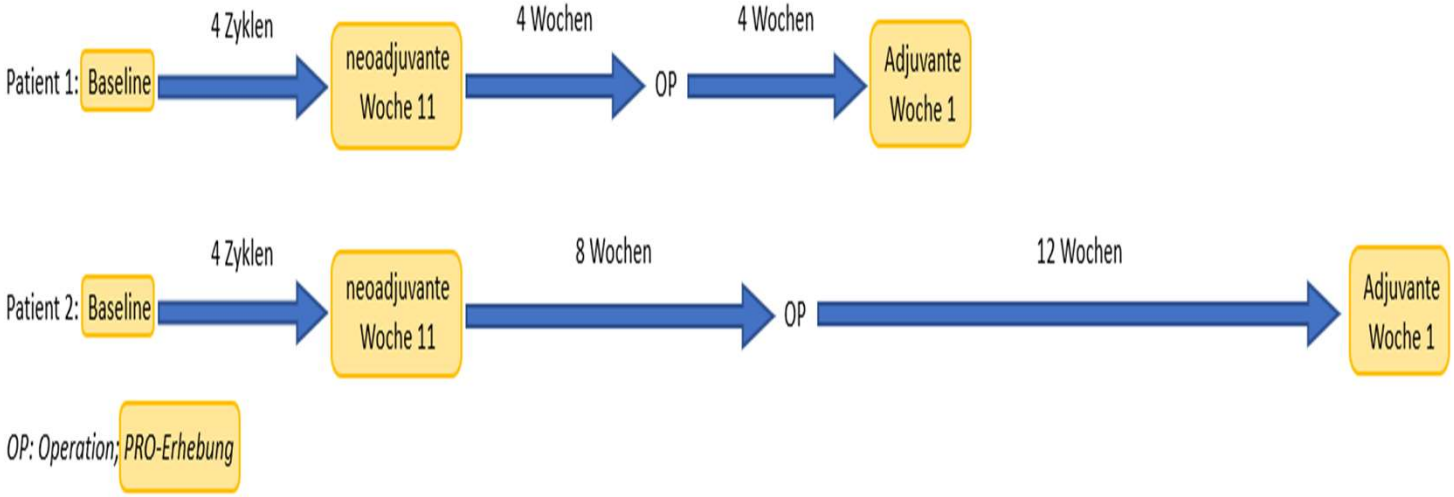
Unterschiedliche Erhebungen zwischen den Studienarmen

Bsp. Idecabtagen Vicleucel (CAR-T)



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom, ≥ 2 Vortherapien); Addendum zum Projekt A24-35 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: https://dx.doi.org/10.60584/A24-81.

Patientenindividuell unterschiedlich lange erhebungsfreie Zeiträume (Pembrolizumab)



Beispiele für unterschiedlich lange erhebungsfreie Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase in der Studie KEYNOTE 671

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Addendum zum Projekt A24-46 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: 05.11.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-93

weitere Fallstricke PRO Erhebung bei AbD

- Kein einheitlicher Beobachtungsstart (keine Randomisierung)
- Zeitfenster für die PRO Erhebung (Patienten kommen nicht regelmäßig)
- In vielen Registern werden (noch) keine PROs erhoben – Anpassungsbedarf

PROs für AbD: Brexucabtagen Autoleucel (Mantelzell-Lymphom)

- AbD im European-Mantle-Cell-Lymphoma-Network(EMCL)-Register

  ⟹ keine PROS

- Anpassung (nur für Patienten die an AbD teilnehmen): EORTC QLQ-30 und EORTC-QLQ-NHL-HG29
- Index Datum: Zeitpunkt der Tumorboard Entscheidung / Therapieentscheidung
- PRO Erhebung durch externes Trust Center (IMBEI)
  - Versendet Fragebogen postalisch an die Patienten
  - postalische + telefonische Erinnerung
  - Weitere Anstrengungen um Patienten aufzufinden (Meldebehörden)

  ⟹ PRO Erhebung unabhängig von Visiten gewährleistet

https://www.g-ba.de/studien/abd/tecartus/ Studienunterlagen vom 16.11.2023

PROS für AbDs: Brexucabtagen autoleucel bei MCL

Table 3. Procedure for the Collection of HRQoL using Patient Questionnaires

Time Point	Theoretical Day (Tolerance Window[a])	Responsible for Administration of PRO Instruments
Baseline	Day 0 (Day 0 – Day 27)	Trust center (IMBEI)
Month 1	Day 31 (Day 28 – Day 61)	Trust center (IMBEI)
Month 3	Day 92 (Day 62 – Day 137)	Trust center (IMBEI)
Month 6	Day 183 (Day 138 – Day 273)	Trust center (IMBEI)
Month 12	Day 366 (Day 274 – Day 458)	Trust center (IMBEI)
Month 24	Day 731 (Day 639 – Day 823)	Trust center (IMBEI)
Month 36	Day 1096 (Day 1004 – Day 1188)	Trust center (IMBEI)

https://www.g-ba.de/studien/abd/tecartus/ Studienunterlagen vom 16.11.2023

PROs für AbD: Valoctocogen Hämophilie A Etranacogen Hämophilie B

- AbDs im Deutschen Hämophilie Register (DHR) ⟹ keine PROS
- Anpassung (nur für Patienten die an AbD teilnehmen) Hemophilia Quality of Life assessment (Haemo-QoL-A) und Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
- Index Datum: Verabreichung Gen Therapie / Zustimmung AbD Teilnahme
- Für die AbDs Datenerhebung: zu Index Datum, halbjährlich zu regulären Visiten, 3 Jahre follow-up
- Technische Lösung im DHR:
  - im Basisdatensatz Link zu Fragebogen
  - PROs werden in einem gesonderten Modul erhoben

https://www.g-ba.de/anwendungsbegleitende-datenerhebung-verfahren/2/#zweite-uberprufung-studienprotokoll-und-statistischer-analyseplan

https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html

Fazit

- PROs sind wesentliche für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln relevante Endpunkte (einschließlich gesundheitsbezogene Lebensqualität)
- AbD eröffnet die Chance Evidenzlücken bei Arzneimitteln zu schließen
- Voraussetzung für Generierung aussagekräftiger PRO-Daten zum Vergleich von Therapieeffekten sind adäquates Studiendesign / Studiendurchführung
- PRO-Daten aus der AbD nur bei ausreichender Datenqualität für die anschließende Nutzenbewertung heranziehbar

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)



Siegburger Str. 237
50679 Köln

Telefon + 49 221 35685 – 0
Telefax + 49 221 35685 – 1
Mail info@iqwig.de

www.iqwig.de
www.gesundheitsinfomation.de
www.themencheck-medizin.de

@iqwig@wisskomm.social
@iqwig-gi@wisskomm.social