

pharmazeutische medizin 3



ZUR SACHE

Klinische Forschung
in Zeiten des AMNOG

AMNOG: Was bei der Endpunktwahl
für Zulassungsstudien zu berücksichtigen ist

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

Fallstricke für klinische Prüfungen
und wie man sie vermeidet

RECHT

Medical Apps: Einordnung als
Medizinprodukt, Zertifizierung,
Schnittstellen und Updates



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

Auswahl, Operationalisierung und Auswertung von Studienendpunkten zum Nachweis eines Zusatznutzens

AMNOG: Was bei der Endpunktwahl für Zulassungsstudien zu berücksichtigen ist

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) und die frühe Nutzenbewertung in Deutschland werden oft als ein „lernendes System“ bezeichnet. In der Tat hat bei vielen pharmazeutischen Unternehmen seit 2011 ein Lernprozess stattgefunden, und es wird bereits bei der Planung von Zulassungsstudien an die Nutzenbewertung gedacht. Der folgende Beitrag beschreibt einige besonders wichtige Aspekte bei der Auswahl und Operationalisierung von Studienendpunkten, die berücksichtigt werden müssen, um die Chance auf die Anerkennung eines Zusatznutzens zu wahren.



| Dr. Alexandre Patchev, Alexandra Otto, Dr. Christoph Engler, Dr. Michael Obermeier, GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, München

Hintergrund

Seit Inkrafttreten des AMNOG im Jahr 2011 wurden 141 Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V abgeschlossen (Stand: 10. August 2015) [1]. Ziel der frühen Nutzenbewertung ist es, den Zusatznutzen eines neuen Wirkstoffes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zu eruieren. Das Vorliegen und das Ausmaß dieses Zusatznutzens stel-

len dann essenzielle Grundlagen für die Preisverhandlungen des pharmazeutischen Unternehmers (pU) mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen dar. Die Prozesse und Mitwirkenden im Rahmen des AMNOG sind bereits an anderer Stelle beschrieben und diskutiert worden [2] [3].

Zum Nachweis des Zusatznutzens reicht der pU zum Zeitpunkt der Zulassung ein Dossier beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein, das in der Regel auf Daten aus den jeweiligen Zulassungsstudien basiert. Der G-BA bestimmt auf Grundlage dieses Dossiers das Ausmaß des Zusatznutzens in den folgenden Kategorien: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit. Dabei sollen für jede Kategorie nur solche Endpunkte Beachtung finden, für die eine Patientenrelevanz nachgewiesen ist bzw. nachgewiesen werden kann [4]. Gerade an diesem Kriterium scheitern

viele Endpunkte und werden daher vom G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen: Häufig mangelt es an realistischen, wissenschaftlich anerkannten und insbesondere validierten Endpunkten oder potenziell relevante Endpunkte werden nicht dargestellt bzw. wurden im Rahmen der Studie erst gar nicht erhoben. Auch Endpunkte aus Zulassungsstudien, die per definitionem der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dienen, werden im Rahmen der Nutzenbewertung zum Teil nicht als patientenrelevant akzeptiert.

Wie ist Patientenrelevanz definiert?

Die Verfahrensordnung des G-BA sieht vor, dass die Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels anhand patientenrelevanter Endpunkte zu erfolgen hat. Diese können eine Verbesserung des Gesundheitszustandes oder eine Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), eine Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität), eine Verbesserung der Lebensqualität oder eine Verringerung der Nebenwirkun-



[Foto: © Lisa S.]

gen einer Therapie darstellen. Dabei soll als Patientenrelevanz verstanden werden, wie der Patient seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann sowie ob bzw. wie lange der Patient überlebt. Dies bedeutet, dass bei einem Endpunkt, der nicht mit einer nachgewiesenen Wahrnehmbarkeit durch den Patienten einhergeht, die Patientenrelevanz zumindest nicht unmittelbar gegeben ist.

Patientenrelevanz von Surrogatendpunkten

Angesichts der Definition eines patientenrelevanten Endpunkts im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die begrenzte Akzeptanz von Surrogatendpunkten offensichtlich. Ein Surrogatendpunkt ist definiert als ein Endpunkt, der selbst nicht von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten ist, aber stellvertretend für wichtige Endpunkte stehen kann [5].

Klassische Surrogatendpunkte sind solche, die aus bildgebender, Funktions- und/oder Labordiagnostik abgeleitet werden. In der Regel sind solche Veränderungen nur selten mit spürbaren Veränderungen für den Patienten assoziiert und haben somit kaum Aussicht darauf, als patientenrelevant akzeptiert zu werden. Selbst ein Laborparameter oder ein Befund in der Bildgebung, der nach medizinischem Verständnis mit einer Veränderung des Krankheits- bzw. Gesundheitsstatus einhergeht und/oder Therapieentscheidungen beeinflusst, wird nicht zwangsläufig im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Als valider Surrogatendpunkt wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nur derjenige angesehen, der den klinischen Nutzen vorhersagt, und zwar mit einer hinreichend großen Sicherheit. Diese Sicherheit der Vorhersage wiederum muss für jeden Surrogatendpunkt nachgewiesen (d.h. validiert) sein, sofern es schon akzeptierte validierte Surrogatendpunkte gibt. Daher muss zum einen das Ausmaß der Veränderung des Surrogats mit einer gleichwertigen Veränderung eines patientenrelevanten Endpunkts einhergehen. Zum anderen muss dies auch für eine vergleichbare Intervention (d.h. Arzneimittelwirkung) in einer eingegrenzten, jedoch repräsentativen Population und anhand akzeptierter statistischer Methoden nachgewiesen werden [6]. Diese Validierung ist nur in seltenen Fällen, auch mangels ausreichender Daten, möglich.

Ein typisches Beispiel für einen im Rahmen der Nutzenbewertung problematischen Surrogatendpunkt sind Tumormarker in onkologischen Studien. Um einen Zusatznutzen zu erhalten, muss nachgewiesen werden, dass eine Veränderung des Markerspiegels mit einer Veränderung eines patientenrelevanten Endpunkts (z.B. Gesamtüberleben) einhergeht. Dieser Nachweis muss exklusiv für die aktuelle Indikation und Zielpopulation erbracht werden und zwar in Verbindung mit derselben oder einer pharmakody-



namisch vergleichbaren Intervention. Damit ist es beispielsweise nicht ausreichend, auf Patienten mit einer anderen Tumorart zu verweisen, bei denen dieser Marker eine prädiktive Validität in Bezug auf das Gesamtüberleben besitzt.

An dieser Stelle sei auf die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptierten Methoden zur Surrogatvalidierung verwiesen, welche im aktuellen Methodenpapier ausführlich dargestellt werden [6].

Die Problematik zusammengesetzter Endpunkte

Bei der Analyse veröffentlichter Nutzendossiers fällt auf, dass zusammengesetzte Endpunkte, d.h. Endpunkte, die auf Veränderungen mehrerer Variablen basieren, häufig als problematisch angesehen werden. Die Gründe hierfür sind sehr unterschiedlich, lassen sich aber grob kategorisieren:

- Zusammengesetzte Endpunkte sollen im Dossier in ihre Einzelkomponenten „zerlegt“ werden. Die Effekte der Intervention auf diese Einzelkomponenten müssen analysiert und gezeigt werden. Dies bedeutet, dass a priori die Operationalisierung und Analyse der Einzelkomponenten vorausschauend geplant und statistisch einwandfrei ausgeführt werden sollte.
- Die Patientenrelevanz der Einzelkomponenten muss gegeben sein bzw. nachgewiesen werden. Dies ist insbesondere bei Endpunkten, die Surrogatparameter als Einzelkomponenten beinhalten, meist schwierig.

– Die Größenordnung der Veränderungen der Einzelkomponenten muss eine patientenrelevante Relation aufweisen. Auch der erwartete Einfluss einzelner Komponenten auf das Outcome des zusammengesetzten Endpunktes sollte indikations- und interventionsspezifisch diskutiert werden.

Zur Verdeutlichung der Problematik zusammengesetzter Endpunkte eignet sich ein typisches und oft zitiertes Beispiel: das progressionsfreie Überleben (progression free survival – PFS) im Rahmen onkologischer Studien. In Abhängigkeit von der Krebsart ist der Endpunkt PFS zusammengesetzt aus dem Einzelendpunkt Gesamtüberleben sowie verschiedenen Parametern, die mit der Progression der Erkrankung zusammenhängen. Bei der Mehrzahl der soliden Tumoren handelt es sich hierbei meist um Auswertungen bildgebender Untersuchungen und/oder von Biomarkern. Dies bedeutet, dass alle Einzelkomponenten des PFS im Nutzendossier zusätzlich einzeln darzustellen sind.

Während das Gesamtüberleben per definitionem als patientenrelevant gilt und in der Regel als eigenständiger Endpunkt dargestellt wird, ist die Patientenrelevanz für die meisten Surrogatendpunkte ohne eine entsprechende Validierung (s.o.) nicht gegeben. Gelingt eine entsprechende Darstellung des Endpunktes nicht, bedeutet dies im schlimmsten Fall, dass keine der anderen Einzelkomponenten als patientenrelevant anerkannt wird und infolgedessen der gesamte Endpunkt nicht akzeptiert wird. Um dies zu verhindern, wird im Rahmen des Dossiers häufig das PFS dennoch als patientenrelevant angeführt, da beispielsweise ein längeres PFS die

Notwendigkeit einer weiteren Therapie verzögert. Mit dieser Argumentation kann versucht werden, das PFS als Morbiditätsparameter im Dossier darzustellen. Dies ist insbesondere im Kontext der Erstlinientherapie medizinisch berechtigt, da deren Versagen in der Regel die Initiierung der Zweitlinientherapie zur Folge hat.

Im Rahmen des Studiendesigns werden Abfragen von patientenrelevanten Parametern, die unmittelbar durch Einzelkomponenten des PFS oder durch das PFS allgemein beeinflusst werden, häufig vernachlässigt bzw. eignen sich aufgrund mangelhafter Operationalisierung für die Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung nur bedingt. Ähnlich verhält es sich mit der Erfassung von Schmerzen oder psychologischen Belastungen durch eine Progression – hier reicht es in der Regel nicht aus, auf Publikationen zu verweisen, die einen solchen Zusammenhang gezeigt haben. Diese Publikationen beruhen nämlich nur selten auf Studien mit der gleichen Population und/oder Intervention und unterstützen somit die Argumentation nicht.

Was bedeutet dies für die Praxis? Das PFS ist ein von Zulassungsbehörden in der Regel anerkannter Endpunkt und insbesondere bei Studien zu Erkrankungen mit langer Überlebensdauer ein sinnvoller Mortalitätsendpunkt, wenn aufgrund niedriger Ereigniszahlen Daten zum Gesamtüberleben zum Studienende noch nicht vorliegen. Demnach hat das PFS als Endpunkt seine Berechtigung und wird auch als primärer Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden als solcher akzeptiert, sofern das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt zusätzlich analysiert wird. Dennoch ist seine Patientenrelevanz im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgrund der oben dargestellten Problematik der Validierung limitiert. Tatsächlich wurde in keinem Fall das PFS als eigenständiger Endpunkt zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass bereits bei der Planung der Zulassungsstudien weitere patienten-

relevante Endpunkte, die durch das PFS beeinflusst werden, berücksichtigt und möglichst umfassend operationalisiert werden sollten (z.B. Inzidenz und Dauer bis Initiierung einer Zweitlinientherapie). Dies ist insbesondere wichtig, wenn das PFS im Dossier nicht als Mortalitäts-, sondern als Morbiditätsempfindung dargestellt wird.

Lebensqualität – Fluch oder Segen?

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, nicht zuletzt durch den Einbezug im Rahmen von nationalen Nutzenbewertungen und Health Technology Assessments in verschiedenen Ländern, einen zunehmenden Stellenwert in der klinischen Forschung erhalten. Bei der Erhebung und Auswertung sind jedoch einige wichtige methodologische Faktoren zu berücksichtigen, um Endpunkte

zur Lebensqualität erfolgreich im Rahmen der Nutzenbewertung in Deutschland zur Geltung zu bringen. Noch immer leidet die Erhebung der Lebensqualität innerhalb vieler Zulassungsstudien an methodologischen und qualitativen Problemen. Diese führen häufig dazu, dass Daten zur Lebensqualität nicht ausreichend in die Nutzenbewertung einfließen können [7]. Bei der Studienplanung müssen daher hinsichtlich der Daten zur Lebensqualität wichtige Faktoren berücksichtigt werden:

Die verwendeten Instrumente (z.B. Fragebögen) müssen stets in einer validierten Version in der jeweiligen Sprache vorliegen. Dies kann vor allem bei globalen Studien ein Problem darstellen. Dabei ist ferner zu bedenken, dass die Validierung des Instruments nicht nur auf die Sprache bezogen sein muss, sondern auch auf die jeweilige Indikation. Indikationsübergreifende, generische Instrumente können Verwendung finden, jedoch

sind diese bezüglich ihrer Sensitivität und Aussagekraft bei spezifischen Auswirkungen der jeweiligen Erkrankung auf die Lebensqualität häufig limitiert. Somit sollten bevorzugt validierte, krankheitsspezifische Instrumente zum Einsatz kommen.

Zudem muss berücksichtigt werden, dass der Rücklauf der Fragebögen mindestens 80 Prozent betragen soll, um für die Nutzenbewertung des G-BA akzeptable Interpretationen zu erlauben [8] [9]. Dies bedeutet nicht nur, dass für jedes Instrument a priori definiert werden sollte, anhand welcher Kennzahlen der Rücklauf berechnet wird und wie im Falle von Studienabbruch bzw. Versterben die Zensurierung der Daten erfolgt. Auch die Rahmenbedingungen der Erhebung sollen einen möglichst hohen Rücklauf fördern. So sollte der zeitliche Aufwand für die Patienten realistisch eingeschätzt werden und die Bedeutung der Lebensqualitätserhebung in der Patienteninformation sowie durch



den aufklärenden Arzt verdeutlicht werden, um die Motivation zum Ausfüllen der Fragebögen im Laufe der Studie möglichst hoch zu halten.

Zusätzlich sollte im Rahmen der Operationalisierung und der Auswertung auf bidirektionale Veränderungen (d.h. Verbesserung/Verschlechterung) sowie auf die Definition von Maßzahlen klinisch relevanter Veränderungen für das jeweilige Instrument geachtet werden. Letzteres ist oftmals schwierig, da nicht für jede Erkrankung bzw. jedes Instrument ein solcher Grenzwert definiert ist. Allerdings lässt sich die Patientenrelevanz nur bei klinisch relevanten Veränderungen begründen. Hierbei müssen, je nach Instrument, soziale, kulturelle und sprachliche Faktoren berücksichtigt werden, die die Größenordnung der klinisch relevanten Veränderung für einzelne Länder unterschiedlich beeinflussen. Eine frühzeitige Berücksichtigung solcher definierter Grenzwerte und ggf. deren Abhängigkeit von bestimmten soziodemografischen Faktoren ist somit dringend zu empfehlen. Parallel laufende Beobachtungsstudien können gegebenenfalls zur Schließung von Datenlücken und zur Definition von Grenzwerten der klinischen Relevanz von Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität initiiert werden. So wird eine Basis für die Interpretation der Ergebnisse aus der Zulassungsstudie im Rahmen der Nutzenbewertung geschaffen.

Die Auswirkungen einer Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden von jedem Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen und sind unter anderem

durch das Geschlecht sowie durch soziale, kulturelle und demografische Faktoren beeinflusst. Einige dieser Faktoren können bzw. müssen im Rahmen von Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen im Nutzendossier berücksichtigt werden [10]. Dennoch stellt gerade die Subjektivität der Wahrnehmungen einen wichtigen Aspekt bei der Erhebung der Lebensqualität dar, dem in der klinischen Forschung und auch im Rahmen der Nutzenbewertung oft nicht ausreichend Rechnung getragen werden kann.

Analog zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten spielt insbesondere bei der Erhebung der Lebensqualität die Verblindung der Studie eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz der Lebensqualitätsdaten durch das IQWiG und den G-BA. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird die Aussagekraft von Daten aus unverblindeten Studien als stark limitiert angesehen. Eine unzureichende, d.h. fehlende oder inkorrekt durchgeführte Verblindung erzeugt in allen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial. Im Kontext der Lebensqualität ist der Aspekt mangelnder Verblindung in Verbindung mit dem subjektiven Charakter von Daten zur Lebensqualität ein zusätzlicher Risikofaktor für eine Ablehnung des Endpunkts zur Nutzenbewertung. Diese Punkte sollten zukünftig bereits in der frühen Planung der Studie Berücksichtigung finden.

Trotz solcher methodologischer Hürden bietet die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext der frühen Nutzenbewertung aufgrund ihrer unbestrittenen Patien-

tenrelevanz großes Potenzial für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Nebenwirkungen

Ein weiterer Endpunkt von hoher Patientenrelevanz ist die Verringerung von Nebenwirkungen. Auch hierbei sind methodologische Besonderheiten im Rahmen der Studienplanung zu bedenken. Diese Besonderheiten beinhalten sowohl grundsätzliche Auswirkungen des Designs auf die Auswertbarkeit der Nebenwirkungsdaten (z.B. Cross-Over-Studien, unterschiedliche Beobachtungszeiträume in unterschiedlichen Therapiearmen, Run-in-Phasen etc.), als auch spezielle Überlegungen hinsichtlich bestimmter Endpunkte.

Beispielsweise basieren häufig Gesamtmortalität oder Hospitalisierungen als Morbiditätsendpunkt gänzlich oder partiell auf Daten aus der Erhebung unerwünschter Ereignisse. Verträglichkeitsdaten werden in der Regel anhand der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die Studienmedikation erhielten) ausgewertet, wohingegen andere Endpunkte zumeist anhand der Intention-to-treat (ITT, alle Patienten, die randomisiert wurden) dargestellt werden. Da sich diese Analysepopulationen unterscheiden können, kann es im Rahmen der Auswertung zu Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Datensätzen und Analysepopulationen kommen. Alle Abweichungen bzw. Diskrepanzen zwischen den Analysepopulationen müssen daher im Dossier immer adressiert werden.

Ferner ist bereits frühzeitig der Umgang mit interventionsspezifischen Nebenwirkungen zu bedenken. Insbesondere dann, wenn erwartet werden kann, dass diese in Qualität und Quantität sehr stark vom Nebenwirkungsprofil der wahrscheinlichen ZVT abweichen. Je nach Grunderkrankung und Intervention bzw. ZVT sollten hierbei sowohl die klinische und Patientenrelevanz als auch die Art der Auswertung und Darstellung der zu erwarteten Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Dies ist vor dem Hintergrund der hohen Gewichtung von Nebenwirkungen im Rahmen der Nut-

zenbewertung durch das IQWiG und den G-BA besonders wichtig. Aus diesem Grund empfehlen manche Experten, bei der Bewertung der Nebenwirkungen auch deren Patientenrelevanz anhand von Symptomatik, Behandelbarkeit und Reversibilität zu differenzieren.

Dies kann dazu führen, dass eine Gruppierung nach zulassungsrelevanten Kriterien (z.B. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) nicht immer ausreicht, da eine derartige Kategorisierung nicht zwingend Aufschluss über die Relevanz und Belastung des Patienten gibt. So kann eine asymptomatische CTCAE-Grad-3-Nebenwirkung (z.B. Transaminasenanstieg), die keine oder geringe klinische Konsequenzen hat, völlig anders bewertet werden als eine CTCAE-Grad-3-Nebenwirkung, die mit einer Hospitalisierung, einer belastenden Therapie oder Beeinträchtigungen des Patienten im Alltag einhergeht.

Weiter ist bei der Bewertung der Nebenwirkungen ein Widerspruch mit anderen Argumentationslinien im Dossier zu vermeiden. Je nach Erkrankung und Intervention können beispielsweise einzelne Nebenwirkungen (z.B. Zytopenien) Zeichen einer Krankheitsprogression darstellen; dies bedeutet, dass die Bewertung der Patientenrelevanz einer Zytopenie als Nebenwirkung nicht der Bewertung der Patientenrelevanz einer Zytopenie als Progressionsendpunkt widersprechen sollte. In manchen Fällen kann auch der zeitliche Verlauf der Nebenwirkungen (z.B. Zeit bis zum Erstauftreten, Dauer und/oder Latenz bis zum Wiederauftreten) nützliche Informationen bei der Bewertung der Nebenwirkung liefern, sodass auch die Erfassung und Auswertung derartiger Variablen rechtzeitig abzuwägen ist.

Insbesondere in Studien mit unterschiedlich langen Beobachtungsdauern (z.B. Survival-Studien) ist die Aussagekraft roher Inzidenzraten von Nebenwirkungen als kritisch anzusehen und für den Nachweis eines Zusatznutzens nicht ausreichend. Daher empfiehlt es sich, zeitadjustierte Berechnungen in der Studienplanung und -auswertung einzubeziehen.

Fazit

Die Auswahl, Operationalisierung und Auswertung von Studienendpunkten sowie das gesamte Studiendesign müssen frühzeitig die Anforderungen und Besonderheiten der frühen Nutzenbewertung in Deutschland berücksichtigen. Dies kann, vor allem im Kontext globaler Organisationen und internationaler Studien, eine nicht zu unterschätzende Herausforderung darstellen. Vor dem Hintergrund der Bedeutung des deutschen Arzneimittelmarktes ist die Berücksichtigung essenzieller Anforderungen des G-BA für die Anerkennung eines Zusatznutzens eines neuen Arzneimittels in Zulassungsstudien dringend zu empfehlen. Die bisherigen Erfahrungen bei der frü-

hen Nutzenbewertung legen nahe, dass sich an den Grundprinzipien der Entscheidungsfindung über das Ausmaß des Zusatznutzens in absehbarer Zukunft wenig ändern wird. Deshalb ist es wichtig, gemeinsam mit dem „lernenden System“ der frühen Nutzenbewertung in Deutschland zu lernen und Studiendesign und Auswertungsstrategien an dessen Anforderungen anzupassen. Dies gelingt jedoch nur dann, wenn frühzeitig die Fallstricke der frühen Nutzenbewertung im Rahmen der Studienplanung und Durchführung berücksichtigt werden. |

Die Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: boebue@boebue.de

AUTOREN

Die Autoren sind Mitarbeiter bei der GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, München, einer Full-Service-CRO für klinische Forschung. Sie sind dort für die Beratung und Erstellung von Nutzendossiers nach § 35a SGB V zuständig.



Dr. Alexandre V. Patchev
PhD, Medical Advisor

Kontakt
a.patchev@gkm-therapieforschung.de



Alexandra Otto
MPH, Health Economics & Outcomes Research (HEOR) Specialist

Kontakt
a.otto@gkm-therapieforschung.de



Dr. Christoph Engler
Facharzt für Augenheilkunde, Fellow of the European Board of Ophthalmology (FEBO), Medical Advisor

Kontakt
c.engler@gkm-therapieforschung.de



Dr. Michael Obermeier
Diplomstatistiker, Senior Biostatistician

Kontakt
m.obermeier@gkm-therapieforschung.de

■ ZUR SACHE

Auswahl, Operationalisierung und Auswertung von Studienendpunkten zum Nachweis eines Zusatznutzens

AMNOG: Was bei der Endpunktwahl für Zulassungsstudien zu berücksichtigen ist

Dr. Alexandre Patchev, Alexandra Otto, Dr. Christoph Engler, Dr. Michael Obermeier, GKM Gesellschaft für Therapieforschung mbH, München

Referenzen

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. – Stand: 03.08.2015. URL: www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung.
- [2] Rost M. An introduction to value dossiers for early benefit assessment in Germany - Part 2: Demonstration of additional benefit. Regulatory Rapporteur. 2014; 11(12):29-32.
- [3] Rost M. An introduction to value dossiers for early benefit assessment in Germany - Part 1: Processes and players. Regulatory Rapporteur. 2014; 11(11):25-27.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung von 18. Dezember 2008 (in Kraft getreten am 01. April 2009); zuletzt geändert am 18. Dezember 2014 (in Kraft getreten am 16. April 2015). URL: www.g-ba.de über das Menü „Institution > Verfahrensordnung“ (zuletzt abgerufen: 10. August 2015).
- [5] Mangiapane S and Garrido MV. HTA-Bericht 91: Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Hrsg. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland, Köln 2009.
- [6] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln 2015. URL: www.iqwig.de über das Menü „Methoden > Methodenpapier“ (zuletzt abgerufen: 10. August 2015).
- [7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Jahresbericht 2014. URL: www.iqwig.de über das Menü „Projekte & Ergebnisse > Publikationen > Jahresberichte“ (zuletzt abgerufen: 10. August 2015).
- [8] Klakow-Franck R. Die Bedeutung von Lebensqualität – für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. IQWiG-Herbst-Symposium 2013; Köln 2013. URL: www.iqwig.de über das Menü „Veranstaltungen > Herbst-Symposium > Symposium 2013“ (zuletzt abgerufen: 10. August 2015).
- [9] Wörmann B. Manual. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Hrsg. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 Eine Standortbestimmung Berlin 2013.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards: Anlage II.6: Modul 4 - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013. URL: www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > Richtlinien > (Seite 3) Verfahrensordnung des G-BA > Anlage II zum 5. Kapitel ... > Anlage II.6: Modul 4 ...“ (zuletzt abgerufen: 10. August 2015).

■