



SGV
SSMC

Jahreskongress SGV

OLUtool 2022 - Innovation NonOnko

Biel, 30. - 31. März 2022

Dr. med. Robert Fries und Dr. med. Beat Seiler, Vertrauensärzte SGV

«Es kommt darauf an, dass eine Neuheit als sinnvoll und nicht als unnütz beurteilt wird.»

Wie Innovationen entstehen, Handelsblatt 15.03.2010



OLUtool – was hat sich bewährt?

- Nutzenkategorien A-D
- Studienrating → Bewertung Einzelfall
- Anlehnung International
- C-Lösung



Rote Linie – erwartbarer grosser Nutzen im Einzelfall

Nutzenkategorie	Nutzengrösse	Nutzenbeschreibung
A	Grosser Nutzen	Erheblicher Nutzen
B	Grosser Nutzen	Beträchtlicher Nutzen
C	Kein grosser Nutzen	Hinweise, dass im Einzelfall ein grosser Nutzen möglich wäre → Probetherapie empfohlen
D	Kein grosser Nutzen	Nutzennachweis nicht belegt, da fehlende oder ungenügende Daten



Ohne Daten, kein Rating

- Publizierte klinische Studien
- Veröffentlichte Zwischenergebnisse
- Anderweitige wissenschaftliche Erkenntnisse

In OLUtool gibt es kein «POST HOC ERGO PROPTER HOC»



Anlehnung an ESMO-Modell, aber keine Übernahme

ESMO und OLUtool Onko

OLUtool muss umfassender sein als das Modell von ESMO

- Art. 71a-d KVV verlangt die Hürde des «grossen Nutzens»
- Viele Studien enden mit Ergebnissen oberhalb vom Medianwert 50% («not reached»)
- ESMO Modell nur gültig für solide Tumoren



Nutzenkategorie C erfordert wissenschaftliche Publikationen

«Da moderne Tumormedikamente in komplexe molekulare Netzwerke eingreifen, ist häufig nicht voraussehbar, welche Patienten von diesen Therapieansätzen profitieren werden. Nur wenige Patienten sprechen an, dafür sehr nachhaltig und meist bei guter Verträglichkeit.»

M. Borner, Fortschritte der Onkologie: mehr als teure Medikamente. SÄZ 2017;98(39):1244-1245



Relevante Neuerungen im OLUtool Onko

Hämatologie

- Anteil «MRD Status negativ» oder sCR nach Therapie ≥ 50 (ohne Δ)
- Kein Malus für AE bei Blutwerten, da vor Therapie ein Teil davon krank
- Single arm Studie ohne weitere Therapieoptionen mit ORR $\geq 60\%$

Molekularpathologie ohne Organ-Studien

Biologische Daten als 1° Studienendpunkt

1x Bonus

-

**Upgrading von C
auf B möglich**

Maximal C

Maximal B



- Studienheterogenität im NonOnko Bereich
- Bewertung des grossen therapeutischen Nutzens
- Experten
- C*



Funktionsänderung
Anzahl Ereignisse

Veränderung innerhalb Scorepunktesystem
Veränderung Surrogatwerte innerhalb Range

Ansprechrate 1° Endpunkt
Verminderung Mortalität



Clinical Benefit in den 6 Studientypen

Typ	1° Endpunkt Studie	Mess-Parameter von 1° Endpunkt	Bestimmung von Clinical Benefit
①	Funktionsänderung	%-Verbesserung ausgehend von Baseline	$\Delta\%$ Verum und Kontrolle → berechnen
②	Anzahl Ereignisse	%-Verbesserung ausgehend von Baseline	$\Delta\%$ Verum und Kontrolle → berechnen
③	Scorepunkte Messung	%-Verbesserung ausgehend von Baseline Total Scorepunkte = 100%	$\Delta\%$ Verum und Kontrolle von total Scorepunkte → berechnen
④	Surrogatwerte mit Studienrange (x – y)	%-Verbesserung ausgehend von Baseline Masszahl Studienrange (x – y) = 100%	$\Delta\%$ Verum und Kontrolle von Studienrange (x-y) → berechnen
⑤	Ansprechrate in %	%-Ansprechrate von 1°Endpunkt	$\Delta\%$ = Prozent Punkte (PP) = ARR → direkt aus Studie entnehmen
⑥	Mortalität	Mortalitätssenkung in Jahren oder HR	Δ direkt aus Studie zu entnehmen oder berechnen

Anforderung zur Leistungspflicht



Spezialitätenliste



Art. 71a-d KVV



OLUtoo Onko

Analog ESMO Modell mit Adaptationen

OLUtol NonOnko

Studientypen ① - ④

3 Pkte = B = 30 Prozentpunkte besser von absoluten Messgrößen

Studientyp ⑤

3 Pkte = B = ARR 20% = NNT 5 → Jeder 5. Patient profitiert
Mit Bonus: Jeder 10. Patient kann 3 Punkte (B) erreichen

Mortalität ⑥

Analog ESMO Modell

→ **Beizug von Experten, falls Unklarheiten zur klinischen Relevanz bestehen**

Der VA recherchiert selber

Internationale Fachgremien wie IQWiG/G-BA, NICE, CH-Konsensus Empfehlungen oder Guidelines mit 1° Evidenz

Der VA fragt Experten von grossen Zentren (Stellenwert UNI Kliniken)

Falls zwei grosse Zentren die gleiche Antwort geben, soll er dies akzeptieren

Der VA dokumentiert die Expertenbeurteilung

- Am Anfang steht ein Rating C
- Die übliche C-Lösung ist jedoch nicht umsetzbar, weil es sich um eine Einmaltherapie handelt oder die Probetherapie länger als 3 Monate dauert und die Pharma die Medikation nicht übernimmt.

Der Versicherer kann für diese Härtefälle mit Pharma eine Lösung finden

- Teil-Finanzierung der Probetherapie im Sinne von risk sharing
- Der VA unterstützt den Versicherer bei Limitationen oder der Messung von Therapiezielen

Der VA ist nicht verantwortlich, wenn die Pharma die Probetherapie nicht übernehmen will
C* ist eine Herausforderung für den Versicherer, nicht für den VA



EXAMPLES

Beispiel 1



SGV
SSMC

Lancet, *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1141–53

Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



*Joseph K Han, Claus Bachert, Wytske Fokkens, Martin Desrosiers, Martin Wagenmann, Stella E Lee, Steven G Smith, Neil Martin, Bhabita Mayer, Steven W Yancey, Ana R Sousa, Robert Chan, Claire Hopkins, on behalf of the SYNAPSE study investigators**

Beispiel 1



SGV
SSMC

The coprimary endpoints were change from

- baseline in total endoscopic nasal polyp score at week 52 → Score 0-4
- baseline nasal obstruction VAS score during weeks 49–52 → Score 0-10

Welcher Studientyp kommt zur Anwendung?

Beispiel 1



SGV
SSMC

Typ ③ = Scorepunkte Messung

Total Scorepunkte = 100%

Beispiel 2



SGV
SSMC

N Engl J Med 2020;382:1219-31.

ORIGINAL ARTICLE

A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

M.D. Cappellini, V. Viprakasit, A.T. Taher, P. Georgiev, K.H.M. Kuo, T. Coates, E. Voskaridou, H.-K. Liew, I. Pazgal-Kobrowski, G.L. Forni, S. Perrotta, A. Khelif, A. Lal, A. Kattamis, E. Vlachaki, R. Origa, Y. Aydinok, M. Bejaoui, P.J. Ho, L.-P. Chew, P.-C. Bee, S.-M. Lim, M.-Y. Lu, A. Tantiworawit, P. Ganeva, L. Gercheva, F. Shah, E.J. Neufeld, A. Thompson, A. Laadem, J.K. Shetty, J. Zou, J. Zhang, D. Miteva, T. Zinger, P.G. Linde, M.L. Sherman, O. Hermine, J. Porter, and A. Piga, for the BELIEVE Investigators*

Beispiel 2



The primary end point

- the percentage of patients who had a reduction in the transfusion burden of at least 33% from baseline during weeks 13 through 24 plus a reduction of at least 2 red-cell units over this 12-week interval.

Welcher Studientyp kommt zur Anwendung ?

Beispiel 2



SGV
SSMC

Typ ⑤ = Ansprechrate in % von 1°Endpunkt

OLUtool

Nutzenbewertung für Arzneimittel ausserhalb der regulären
Leistungspflicht

Grundlagen für die Praxis



SGV
SSMC

Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte SGV
2 0 2 2



SGV
SSMC

Beispiel 3



48-jährigen Mann, Hypertonie und Angina pectoris. Trotz Diät und Statin-Therapie besteht eine Hypercholesterinämie mit LDL-C 2,1 mmol/L → Antrag für Nilemdo® (Bempedoinsäure)

Swissmedic

Diät und in Kombination mit einem Statin zur Behandlung bei Erwachsenen mit klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, die eine zusätzliche LDL-C-Senkung benötigen

Zugelassene Alternative in SL

Sekundärprophylaxe verlangt LDL-C > 2,6 mmol/L



JAMA Cardiology October 2020 Volume 5, Number 10

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia

Maciej Banach, MD, PhD; P. Barton Duell, MD; Antonio M. Gotto Jr, MD, DPhil; Ulrich Laufs, MD, PhD; Lawrence A. Leiter, MD; G. B. John Mancini, MD; Kausik K. Ray, MD, MPhil; JoAnn Flaim, PhD; Zhan Ye, PhD; Alberico L. Catapano, MD(Hon), PhD



Vorgehen beim Rating

1. Worum geht es und was für eine Studie liegt vor?
2. 1° Endpunkt
3. Welcher Studientyp im Modell kommt zur Anwendung?
4. Bonus / Malus
5. Fazit



Vorgehen beim Rating

Worum geht es und was für eine Studie liegt vor?

Gepoolte Studie mit zwei Gruppen: ① ASCVD und Statin ② ASCVD «ohne» Statin
Vergleich jeweils mit Verum vs. Plazebo

1° Endpunkt

Prozentuale Verminderung von LDL-C nach 12 Wochen, ausgehend von Baseline

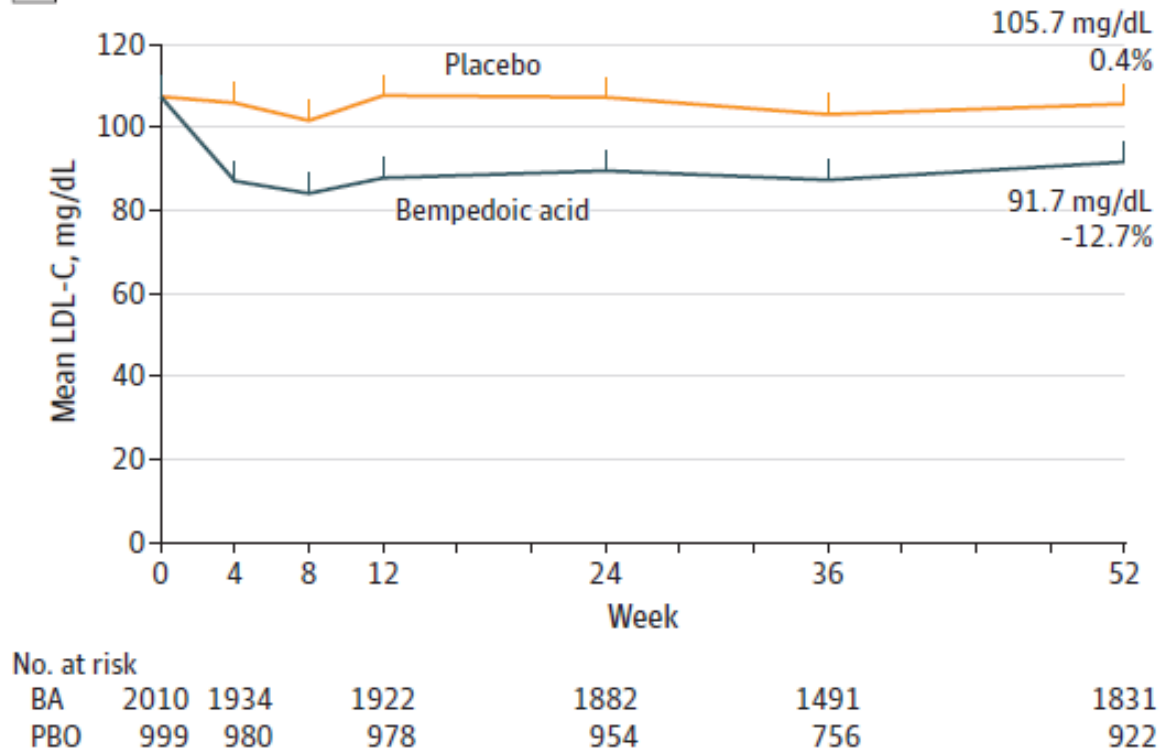
Welcher Studientyp im Modell kommt zur Anwendung?

Typ ④. Range ist akzeptiert, da für LDL-C-Messung international anerkannte Limiten

100 mg/dL = 2,59 mmol/L



B ASCVD or HeFH receiving statins pool





Berechnung Typ ④

Daten aus Studien-Gruppe ① → LDL-C Senkung nach 12 Wo:
Verum = 17,8% versus 1,8% Plazebo → Δ = Clinical Benefit = 16% = 2 Punkte
sAE → Δ = 14,1% versus 13,3% = Neutral

→ **Studienrating C**

F a z i t

- C ist angemessen
→ bei gepoolter Studie ist die Heterogenität gross → Aussagekraft wird geschmälert
- C ist gut umsetzbar



Experten befürworten die Therapie mit Bempedoinsäure in dieser Indikation

Frage → Gibt das einen Bonus?

Beispiel 4

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Studie - Atezolizumab/Bevacizumab (i.v.) ↔ Sorafenib (per os)

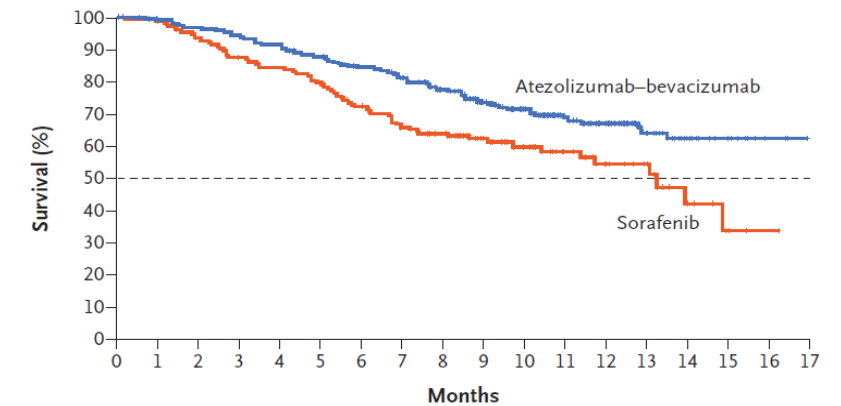
1° Endpunkt = OS

- Nach 12 Monaten: OS = 67,2% versus 54,6%, «not reached»
- Studiendauer 15 Monate
- HR = 0,58 (Punktschätzerwert)

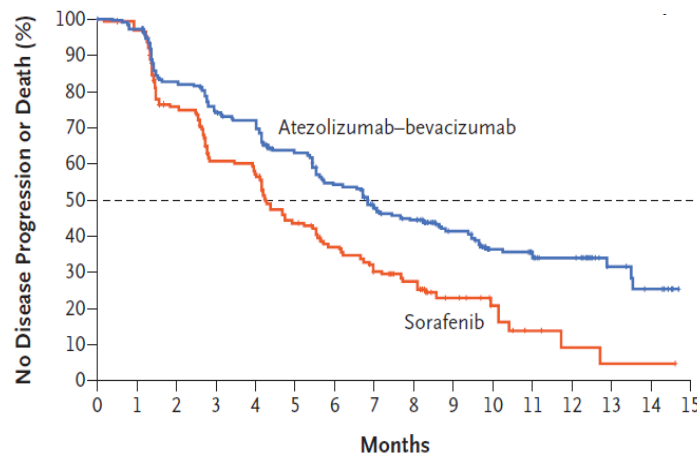
1° Endpunkt = PFS

- Δ PFS = 6,8 – 4,3 = 2,5 Mt.
- HR = 0,59 (LL95%HR)

A Overall Survival



B Survival without Disease Progression



Berechnung und Fazit

	Rubrik 1 OS als 1° Studienendpunkt Medianes Überleben < 1 Jahr unter Standardtherapie oder Best Care	Rubrik 2 OS als 1° Studienendpunkt Medianes Überleben 1 – 2 Jahre unter Standardtherapie oder Best Care	Rubrik 3 OS als 1° Studienendpunkt Medianes Überleben > 2 Jahre unter Standardtherapie oder Best Care	Rubrik 4 PFS als 1° Studienendpunkt Studie mit Kontrollgruppe
4	ΔOS nach 2 Jahren $\geq 10\%$ oder $LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 3Mt.$	ΔOS nach 3 Jahren $\geq 10\%$ oder $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 5 Mt.$	ΔOS nach 5 Jahren $\geq 10\%$ oder $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 9 Mt.$	
3	$LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 2 Mt.$ oder $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 4 Mt.$ oder $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 6 Mt.$ oder $mOS NR \geq 24 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	$LL95\%HR(PFS) \leq 0,65$ und $\Delta mPFS \geq 3 Mt.$ oder $mPFS NR \geq 8 Mt. + HR(PFS) \leq 0,70$
2	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 2 Mt.$ oder $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 3 Mt.$ oder $mOS NR \geq 12 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 4 Mt.$ oder $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	$LL95\%HR(PFS) \leq 0,65$ und $\Delta mPFS \geq 2 Mt.$ oder $mPFS NR \geq 6 Mt. + HR(PFS) \leq 0,70$
1	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 2 Mt.$ oder $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 3 Mt.$ oder $mOS NR > 12 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 4 Mt.$ oder $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$HR(PFS) \leq 0,75$

Bonus Malus

- QoL signifikant besser mit 37% = 1x Bonus
- ORR < 30% = 1x Malus
- AE neutral

Fazit → OS und PFS je 2 Pkte = Studienrating C

Visualisierung des Nutzens

- Grosser Nutzen bei QoL $\rightarrow \Delta = 37\%$
- OS $\rightarrow \Delta = 13\%$
- ORR $\rightarrow 27\%$ vs 12%

Im Einzelfall ist ein grosser Nutzen möglich (C)

Jahreskosten für Person von 65 kg
Neu SFr 140 000 versus 53 000



