

Medikament Indikation Studie	Version 2.0 August 2018
------------------------------------	----------------------------

A STUDIENRATING

	1 Mediane Überleben unter Standardtherapie / Best Care < 1 J → falls mOS als 1° Studienendpunkt	2 Mediane Überleben unter Standardtherapie / Best Care 1-3 J → falls mOS als 1° Studienendpunkt	3 Mediane Überleben unter Standardtherapie / Best Care > 3 J → falls mOS als 1° Studienendpunkt	4 Unabhängig vom medianen Überleben unter Standardtherapie / Best Care → falls mPFS als 1° Studienendpunkt
4	HR(OS) ≤ 0,65 und ΔmOS > 3Mt.	HR(OS) ≤ 0,70 und ΔmOS > 5 Mt.	Mortalitätssenkung ≥ 5 % für ≥ 3 J. oder HR(OS) ≤ 0,70 und ΔmOS > 9 Mt.	
3	HR(OS) ≤ 0,65 und ΔmOS 2-3 Mt.	HR(OS) ≤ 0,70 und ΔmOS 4-5 Mt. oder mOS not reached ≥ 12 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR(OS) ≤ 0,70 und ΔmOS 6-9 Mt. oder mOS not reached ≥ 24 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR(PFS) ≤ 0,65 und Δ mPFS ≥ 3 Mt. oder mPFS not reached ≥ 8 Mte und HR(PFS) ≤ 0,65
2	HR(OS) 0,66 - 70 und ΔmOS ≥ 2 Mt.	HR (OS) 0,71 - 75 und ΔmOS ≥ 4 Mt. oder mOS not reached ≥ 8 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR 0,71-75 und ΔOS > 6 Mt. oder mOS not reached ≥ 18 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR (PFS) ≤ 0,70 und ΔmPFS ≥ 3 Mt. oder mPFS not reached ≥ 6 Mt. und HR (PFS) ≤ 0,65
1	HR(OS) ≤ 0,80	HR(OS) ≤ 0,80 oder mOS not reached > 6 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR(OS) ≤ 0,80 oder mOS not reached ≥ 12 Mt. und HR(OS) ≤ 0,65	HR(PFS) ≤ 0,75 und Δm PFS ≥ 2 Mt. oder mPFS not reached ≥ 4 Mt. und HR (PFS) ≤ 0,65
0	HR(OS) > 0,80 oder ΔmOS < 2 Mt.	HR(OS) > 0,80 oder ΔmOS < 4 Mt.	HR(OS) > 0,80 oder ΔmOS < 6 Mt.	HR(PFS) > 0,75 oder ΔmPFS < 2 Mt.

mOS = Median Overall Survival = Anzahl Monate, in welcher 50% der Studienpopulation überlebt / **mPFS** = mediane Progressionsfreiheit / **ΔmOS** = Differenz des mOS zwischen den Vergleichsarmen / **HR(OS)** = Hazard Ratio von Overall Survival = Sterberisiko im Vergleich / **Not reached (NR)** = falls OS oder PFS bei Studienende über mOS/mPFS liegt, also > 50% / **In Studien: OS/PFS = mOS/mPFS**

	5 OHNE KONTROLLGRUPPE / SINGLE ARM STUDIE → Bewertung nur der Progressionsfreiheit (PFS) oder nur der Ansprechrate (ORR)	6 POTENTIALLY CURATIV OR ADJUVANT/NEOADJUVANT THERAPY → 1° Endpoint ist Mortalität oder ΔmOS oder mDFS
2	Progressionsfreiheit: mPFS > 6 Mt. oder mPFS not reached ≥ 9 Mt. Ansprechrate: ORR > 60% oder ORR 30-60% und Duration of Response (DoR) > 9 Mt.	4 Mortalitätssenkung ≥ 5% im Zeitraum ≥ 5 J.
1	Progressionsfreiheit: mPFS 2-6 Mt. oder mPFS not reached ≥ 6 Mt. Ansprechrate: ORR 40-60% oder ORR 20-60% und DoR > 4 Mt.	3 Mortalitätssenkung ≥ 5% im Zeitraum ≥ 3 J. oder HR (DFS) ≤ 0,65
0	Progressionsfreiheit/Ansprechrate: mPFS < 2 Mt. oder ORR < 20%	0 Mortalitätssenkung < 5% im Zeitraum < 3 Jahre oder HR für mDFS > 0,65

PFS hat Vorrang versus ORR / **mDFS** = median Disease Free Survival = Zeitdauer für 50% der Probanden ohne Zeichen und Symptome des Karzinoms (entspricht RFS = Relapse Free Survival) / **In Studien: DFS = mDFS**

Bonus/Malus Studienrating → maximal 1 Punkt	Adverse events (AE)	Ohne Kontrollgruppe : AE 3 + 4 ≥ 30 % Mit Kontrollgruppe : Δ AE 3 + 4 ≥ 20 %	-1 oder +1
	Long term plateau in survival curve (OS)	OS Plateau im Bereich 10 – 49 % → Plateau für ≥ 12 Mt. / Kein Bonus bei Crossover Studien	+1
	ORR (= PR + CR)	ORR Prüfmedikament ≤ 30 % . Gilt nicht bei Studien ohne Kontrollgruppe/Single arm (Rubrik 5)	-1
	Studiendefizite	Siehe Begleittext	-1
	QoL, falls als Studienendpunkt definiert	Validiert mit Instrumente wie FACT 300 oder Q 30	-1 oder +1

Total Studienrating → Summe aus Scorepunkte und maximal 1 Bonus/Malus-Punkt	5 → A	4 → A	3 → B	2 → C	1 → C	0 → D
---	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

B BEWERTUNG EINZELFALL

	Beurteilung durch Vertrauensarzt	Upgrading möglich	Downgrading möglich
Up- oder Downgrading um maximal eine Nutzenkategorie.	Relevante Zusatz-Aufwendungen Aufwendige Medikation oder Hospitalisation sowie Pflegeaufwand mit Spitex/Heim nötig oder vermeidbar	X	X
Bei Upgrading → auf maximal Kategorie B	Abweichung des Einzelfalls von der Studienpopulation Altersgruppe, Geschlecht, Prä-/Postmenopause, Therapielinie, Diagnose/Krankheitsstadium, Histo, Genetik		X
	Einzelsituation und QoL (falls kein deklarerter Studienendpunkt) Prüfkriterien → AZ, ADL, Selbständigkeit, Arbeitsfähigkeit, Kognition, Spitex/Pflegebedürftigkeit Relevante Komorbiditäten, limitierende Lebenserwartung Geringe Wahrscheinlichkeit des Ansprechens im Einzelfall oder ORR ≤ 10 %	X	X

	A	B	C	D
Grosser Nutzen = Pflichtleistung aus OKP	JA	JA	NEIN → Nach Therapieversuch mit Ansprechen im Einzelfall ist ein grosser Nutzen erwartbar	Nein

C BESONDERHEITEN UND ERLÄUTERUNGEN

Regeln zur Modellanwendung

- Ein Rating (Nutzenbeurteilung) basiert immer auf publizierten Studiendaten in anerkannten Fachzeitschriften oder im Rahmen von internationalen Fachärzte-Kongressen
- Ein Rating erfolgt nur, falls keine wirksame und zugelassene Therapiealternative besteht und bei Auslandszulassung eine In-label Anwendung erfolgt (Art. 71a-d KVV)
- Der Antragsteller stellt dem Vertrauensarzt die Studie mit der höchsten Evidenz zur Verfügung
- Bei Studien mit einer Kontrollgruppe müssen klinisch relevante und signifikante Unterschiede vorliegen ($p \leq 0,05$)
- Allgemein gilt die Regel → OS vor PFS vor ORR
- Adverse Events (AE): Bewertet werden nur relevante AE aus Grad 3 und 4
- Bei Conditional Approval (Zulassung JA, jedoch mit Auflage zur Datennachlieferung) → Maximal Studienrating B
- Bei relevanten Studiendefiziten → Maximal Studienrating B
- Studien ohne Kontrollgruppe / Single arm → Maximal Studienrating C
- Case reports → Studienrating D
- Summe der Bonus/Malus Punkte → Für Studienrating maximal (+1) oder (-1) Punkt
- Korrektur des Studienratings im Einzelfall → Korrektur durch den Vertrauensarzt um maximal eine Kategorie, bei einem Upgrading auf maximal B

Studiendefizite

- Homogenität der Studienpopulation ist ungenügend
- Kontrollgruppe passt nicht → Vergleich nicht mit best care/Standardtherapie oder mit Unterdosierung
- Negative Studienbewertungen durch anerkannte Fachgremien wie Cochrane, IQWiG, ICER
- Wirksamkeitsdaten sind nicht eindeutig als Primär-Endpunkte in der Studie definiert
- Studienabbrüche ≥ 20 % oder Hinweise auf Bias
- Kein Zugang zum Volltext der Studie
- Unvollständige Datenlage bei Interimsanalysen oder andere begründete relevante Mängel