

Studie

A Studienrating

| | | | |
|--|---|--|---|
| Klinischer Effekt Massgebend ist der 1° Endpunkt <u>Messparameter</u> → Δ Überleben → Klinische Effektänderung (ΔCE) als ARR → Δ Remissionen → Hazard Ratio (HR) ARR = Absolute Risiko Reduktion | Δ Überleben nach 5 Jahren Δ CE Klinisch relevante Effektänderung Δ Vollständige Remissionen | ≥ 10 % ≥ 50 % ≥ 30 % | 4 |
| | Δ Überleben nach 3 Jahren Δ CE Klinisch relevante Effektänderung Δ Remissionen Hazard Ratio HR, falls Berechnung ARR nicht möglich | ≥ 3 % ≥ 30 % ≥ 40 % ≤ 0,65 | 3 |
| | Δ Überleben nach 3 Jahren Δ CE Klinisch relevante Effektänderung Δ Remissionen Hazard Ratio HR, falls Berechnung ARR nicht möglich | ≥ 2 % ≥ 10 % ≥ 20 % ≤ 0,70 | 2 |
| | Δ Überleben nach 3 Jahren Δ CE Klinisch relevante Effektänderung Δ Remissionen Ohne Kontrollgruppe → Remissionen, Effektänderung, Benefit Hazard Ratio HR, falls Berechnung ARR nicht möglich | ≥ 1 % ≥ 5 % ≥ 10 % ≥ 35 % ≤ 0,75 | 1 |
| | Δ Überleben nach 3 Jahren Δ CE Klinisch relevante Effektänderung Δ Remissionen Hazard Ratio HR Case Reports | < 1 % < 5 % < 10 % > 0,75 | 0 |

| | | | |
|---|---|---------|--|
| Bonus/Malus-Punkte → In der Summe maximal (+1) oder (-1) Punkt → Bonus nur möglich, falls mindestens 1 Scorepunkt erreicht | Serious Adverse Events (sAE) → Mit Kontrollgruppe: ΔAE ≥ 20% → Ohne Kontrollgruppe AE ≥ 30% | +1 | Total (+1), (0) oder (-1) |
| | Ansprechrare (RR) → RR ≤ 30% ; Kein Malus bei der Rubrik «Remissionen» | -1 | |
| | Studiendefizite → falls nutzenrelevante Folgen begründet sind (siehe Liste) | -1 | |
| | QoL → falls als Studienendpunkt definiert und mit validiertem Fragebogen erhoben | +1 / -1 | |

| | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Studienrating → Summe aus den Scorepunkten und Bonus/Malus-Punkt | 5 → a | 4 → a | 3 → b | 2 → c | 1 → c | 0 → d |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|

B Bewertung Einzelfall

| | | | |
|---|---|-------------------|---------------------|
| → Up- oder Downgrading wird vom VA begründet → Up- oder Downgrading um maximal eine Nutzenkategorie → Upgrading auf maximal B | Beurteilung durch den Vertrauensarzt (VA) | Upgrading möglich | Downgrading möglich |
| | Relevante Zusatz-Aufwendungen: Durch Medikation bedingte Hospitalisation/Pflegeaufwand → nötig (↓) oder vermeidbar (↑) | X | X |
| | Nutzenrelevante Abweichung des Einzelfalls von der Studienpopulation: Kind/Erwachsene, Prä-/Postmenopause, Therapielinie, Diagnose, Krankheitsstadium | | X |
| | Einzelsituation: - AZ, Selbständigkeit (ADL), Arbeitsfähigkeit, Kognition, Pflegebedürftigkeit - QoL-Aussagen ausserhalb Studienendpunkt - Biologische Daten → Falls Verknüpfung mit klinischem Nutzen - Relevante Komorbiditäten, limitierte Lebenserwartung → VA nimmt Rücksprache mit dem behandelnden Arzt | X | X |

Biologische Daten = Nicht-klinische Mess-Parameter (Surrogat-Marker) wie Laborwerte, Nervenleitgeschwindigkeit, Genotyp, Radiologische Befunde usw.

| | | | | |
|--|----------|----------|--------------------------------|----------|
| NUTZENKATEGORIE | A | B | C | D |
| Grosser Nutzen = Pflichtleistung aus OKP | JA | JA | NEIN → Therapieversuch möglich | Nein |

C Besonderheiten und Erläuterungen

Regeln zur Modellanwendung

Ein Studien-Rating erfolgt erst dann, wenn die Kriterien zum Eintritt in den Art. 71 a-d KVV erfüllt sind

- Ein Rating basiert immer auf publizierten Studiendaten in anerkannten, peer-reviewten Fachzeitschriften oder Publikationen im Rahmen von internationalen Fachärzte-Kongressen
- Ein Rating basiert auf der Studie mit der höchsten Evidenz, welche vom Antragsteller benennt oder zur Verfügung gestellt wird. Ob bei komplementär aufgebauten Studien das Beste aus mehreren Studien (Studienmix) akzeptiert wird, entscheidet der VA
- Bei mehreren Endpunkten und unklarem 1°Endpoint, wird der Parameter mit der höchsten klinischen Relevanz bewertet
- OLUtool verlangt signifikante Studienergebnisse. Keine Signifikanz liegt vor, falls $p > 0,05$ oder obere Grenze Konfidenzintervall $CI \geq 1$
- Auswertung von Subgruppen sind dann akzeptiert, wenn diese im Studiendesign eingeplant waren
- Conditional Approval → Maximal Studienrating B
- Studien ohne Kontrollgruppe → Maximal Studienrating C (Sonderregelung Referenzzentrum)
- Case Reports → Studienrating D
- Summe der Bonus/Malus Punkte → Für Studienrating maximal (+1) oder (-1) Punkt
- Sonderregelung Referenzzentrum → Upgrading von D zu C möglich (Schlussrating im Einzelfall)
- Biologische Daten, falls Verknüpfung mit klinischem Nutzen → Upgrading von D zu C möglich (Schlussrating im Einzelfall)
- Divergierende Bewertungen durch anerkannte Fachgremien auf Niveau HTA wie G-BA, IQWiG, ICER, Hayes, NICE → Up-/Downgrading um eine Nutzen-Kategorie

Sonderregelung «Nationales Konzept Seltene Krankheiten» → Referenzzentrum

Bei ungenügenden klinischen Wirkdaten, die wegen Ethik oder Ultra-Rare-Disease (tiefe Evidenz) nicht besser ermittelt werden können, kann im Einzelfall ein Upgrading von Kategorie D zu C erfolgen. Zum Ablauf des Therapieversuches empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Das im Rahmen des Nationalen Konzeptes bezeichnete Referenzzentrum macht dem Vertrauensarzt einen Vorschlag, zu welchem Zeitpunkt und mit welchen Messkriterien der Therapieerfolg geprüft werden soll
- Das Referenzzentrum teilt dem VA mit, warum der Einschluss in eine laufende Studie nicht möglich ist
- Der Therapieversuch kann erst starten, wenn die Finanzierung mit dem Versicherer geregelt ist
- Die Weiterbehandlung kann empfohlen werden, wenn der Therapieerfolg laut den vorgängig ausgehandelten Messkriterien eingetreten und dokumentiert ist. Die Vergütung der Weiterbehandlung ist Sache des Versicherers
- Der VA kann die Weiterbehandlung zeitlich begrenzen zwecks Prüfung der Einhaltung von Nutzenzielen
- Das Referenzzentrum stellt den Registerauszug zum Verlauf dem Vertrauensarzt zur Verfügung

Die Bezeichnung der Referenzzentren durch das BAG ist noch ausstehend. Als Übergangslösung gelten universitäre Zentren als gleichwertig. Bei Kantonspitälern, welche mit Uni Zentren zusammenarbeiten, müssen Anträge vom universitären Zentrum visiert sein (Doppelunterschrift).

Erläuterungen

Δ CE = Clinical Effect: Verbesserung (Δ), in absoluten Werten, einer klinisch relevanten Funktion oder eines validen Surrogatmarkers versus Kontrollgruppe. Der Wert ΔCE bezieht sich auf den Ausgangswert des Studienkollektivs und entspricht der absoluten Risikoreduktion (ARR)

Δ Remissionen: Remission = Symptombesserung. Jeweils Differenz in Prozenten zur Kontrollgruppe, jedoch ohne Malus für $RR \leq 30\%$

Ansprechrates (RR): Gesamt-Ansprechrates für jene Ergebnisgruppe, welche klinische Relevanz hat. Ausnahmen mit $p > 0,05$ sind möglich, falls plausibel begründet unter Einbezug des Konfidenzintervalls. Es gilt der absolute Wert von RR für das neue Medikament (Prüfmedikament)

Serious Adverse Events (sAE): Bewertet werden nur relevante und behandlungsassoziierte sAE

Hazard Ratio (HR): Die höchste Scorepunktzahl wird nicht vergeben, da HR nur den relativen Benefit darstellt

Kategorie C: Bei Studienrating C überprüft der Vertrauensarzt (VA) bei einem allfälligen Therapieversuch, ob ein messbarer Effekt eingetroffen ist. Der Versuch selbst stellt eine Nicht-Pflicht-Leistung dar. Der Therapieversuch soll erst starten, wenn die Finanzierung mit dem Versicherer geregelt ist. Ist der Therapieversuch erfolgreich, gilt dies als Hinweis für den zu erwartenden grossen Nutzen im Einzelfall und die Weiterbehandlung kann als Pflichtleistung analog Kategorie B empfohlen werden. Die Vergütung der Weiterbehandlung ist Sache des Versicherers

Studiendefizite - Auswahl einiger Prüfkriterien

| | |
|---|---|
| Homogenität der Studienpopulation ist ungenügend | Studienabbrüche $\geq 20\%$ oder generell Hinweise auf Bias |
| Kontrollgruppe passt nicht → Vergleich nicht adäquat oder Vergleich mit unterdosierter Medikation | Kein Zugang zum Volltext der Studie wird als Malus gewertet |
| Wirksamkeitsdaten sind nicht eindeutig als Endpunkte in der Studie definiert | Andere nutzen-relevante Mängel |