

Studie	Version 3.2 / Januar 2020
--------	---------------------------

A Studienrating

1 Medianes Überleben unter Standardtherapie / Best Care < 1 J → OS als 1° Studienendpunkt	2 Medianes Überleben unter Standardtherapie / Best Care 1-2 J → OS als 1° Studienendpunkt	3 Medianes Überleben unter Standardtherapie / Best Care > 2 J → OS als 1° Studienendpunkt	4 Mit Kontrollgruppe, ohne OS Daten → PFS als 1° Studienendpunkt
4 ΔOS nach 2 Jahren $\geq 10\%$ <u>oder</u> $LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 3 Mt.$	4 ΔOS nach 3 Jahren $\geq 10\%$ <u>oder</u> $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 5 Mt.$	4 ΔOS nach 5 Jahren $\geq 10\%$ <u>oder</u> $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 9 Mt.$	
3 $LL95\%HR(OS) \leq 0,65 + \Delta mOS > 2 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	3 $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 4 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	3 $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS > 6 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 24 Mt. + HR(OS) \leq 0,70$	4 $LL95\%HR(PFS) \leq 0,65$ und $\Delta mPFS \geq 3 Mt.$ <u>oder</u> $mPFS NR \geq 8 Mt. + HR(PFS) \leq 0,70$
2 $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 2 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	2 $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 3 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 12 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	2 $LL95\%HR(OS) \leq 0,70 + \Delta mOS \geq 4 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,75$	4 $LL95\%HR(PFS) \leq 0,65$ und $\Delta mPFS \geq 2 Mt.$ <u>oder</u> $mPFS NR \geq 6 Mt. + HR(PFS) \leq 0,70$
1 $LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 2 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 6 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	1 $LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 3 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 12 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	1 $LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 4 Mt.$ <u>oder</u> $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	4 $HR(PFS) \leq 0,75$
0 $LL95\% > 0,75, HR(OS) > 0,80, \Delta mOS < 2 Mt.$	0 $LL95\% > 0,75, HR(OS) > 0,80, \Delta mOS < 3 Mt.$	0 $LL95 > 0,75, HR(OS) > 0,80, \Delta mOS < 4 Mt.$	4 $HR(PFS) > 0,75$ oder $\Delta mPFS < 2 Mt.$

LL95%HR(OS) = Hazard Ratio von Overall Survival, ausgehend vom unteren HR-Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls (LL = Lower Limit) **HR(OS)** = Hazard Ratio von Overall Survival, ausgehend vom Punktschätzer-Wert
mOS/mPFS = median Overall Survival/median Progression Free Survival (=50%) **$\Delta mOS/\Delta mPFS$** = Differenz (Δ) der Medianwerte **ΔOS** = Differenz Gesamtüberleben **NR = Not reached** = bei Studienende liegt OS/PFS > 50%

5 Ohne Kontrollgruppe, ohne OS Daten → 1° Outcome ist PFS oder ORR	6 Adjuvant Therapies → 1° Endpoint ist OS oder DFS (iDFS)
2 Progressionsfreiheit: $mPFS \geq 6 Mt.$ <u>oder</u> $mPFS NR \geq 6 Mt.$ Ansprechrate: $ORR \geq 60\%$ <u>oder</u> $ORR 30-60\%$ und Duration of Response (DoR) $\geq 9 Mt.$	4 ΔOS nach 3 Jahren $\geq 5\%$ <u>oder</u> $HR(DFS/iDFS) \leq 0,65$
1 Progressionsfreiheit: $mPFS \geq 3 Mt.$ <u>oder</u> $mPFS NR \geq 3 Mt.$ Ansprechrate: $ORR 40-60\%$ <u>oder</u> $ORR 20-60\%$ und DoR $\geq 4 Mt.$	3 ΔOS nach 3 Jahren $\geq 3\%$ <u>oder</u> $HR(DFS/iDFS) \leq 0,80$ <u>oder</u> ΔOS nach < 3 Jahren $\geq 3\%$, falls die mittlere Lebenserwartung weniger als 2 Jahre beträgt
0 Progressionsfreiheit/Ansprechrate: $mPFS < 3 Mt., mPFS NR < 2 Mt.$ oder $ORR < 20\%$	0 ΔOS nach Studienende $< 3\%$ <u>oder</u> $HR(DFS/iDFS) > 0,80$

PFS hat Vorrang versus ORR **DFS** = Disease Free Survival **iDFS** = invasiv Disease Free Survival (kein invasives Wachstum, in situ Wachstum wäre möglich)

Bonus/Malus Punkte	Adverse events (AE)	a) Ohne Kontrollgruppe: $AE 3 + 4 \geq (+/-) 30\%$	b) Mit Kontrollgruppe: $\Delta AE 3 + 4 \geq (+/-) 20\%$	- 1	oder	+ 1
→ In der Summe maximal 1 Punkt → Bonus nur möglich, falls mindestens 1 Scorepunkt erreicht worden ist	Long term plateau in survival curve (OS)	OS Plateau im Bereich 10 – 49 % → Plateau für $\geq 12 Mt.$				+ 1
	ORR (= PR + CR)	ORR Prüfmedikament $\leq 30\%$. Gilt nicht bei Studien ohne Kontrollgruppe/Single arm (Rubrik 5)				- 1
	Studiendefizite /Studien Volltext fehlt	Wird ein Studiendefizit mit Malus bewertet, müssen nutzenrelevante Folgen begründet sein (siehe Liste)				- 1
	QoL, falls als Studienendpunkt definiert	Gilt nur, falls validierte Fragebogen verwendet werden		- 1	oder	+ 1
	Hämatologie: MRD	Anteil von «MRD Status negativ» nach Therapie $\geq 50\%$				+ 1

QoL = Quality of Life **MRD** = Minimal Residual Disease

Total Studienrating → Summe aus Scorepunkten und maximal 1 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 maximal auf 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 ohne Studienendpunkt Biologische Daten = Messparameter aus Labor, Radiologie, Genetik usw., falls verknüpft mit klinischem Nutzen Relevante Komorbiditäten, limitierende Lebenserwartung (nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt)	X	X

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 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
- OLUtool verlangt signifikante Studienergebnisse. Keine Signifikanz liegt vor, falls $p > 0,05$ oder obere Grenze Konfidenzintervall $CI \geq 1$
- Adverse Events (AE): Bewertet werden nur relevante und behandlungsassoziierte AE aus Grad 3 und 4
- Auswertung von Subgruppen sind dann akzeptiert, wenn diese im Studiendesign eingeplant waren
- Conditional Approval → Maximal Studienrating B
- Studien ohne Kontrollgruppe/single arm → Maximal Studienrating C (Sonderregelung ultra-rare disease)
- Case Reports → Studienrating D
- Summe der Bonus/Malus Punkte → Für Studienrating maximal (+1) oder (-1) Punkt
- Biologische Daten oder bei **ultra-rare-disease**, nur zusammen mit Tumorboard-Empfehlung → Upgrading von D zu C möglich (= Schlussrating im Einzelfall)
- Bewertungen durch anerkannte Fachgremien auf Niveau HTA wie G-BA, IQWiG, ICER, NICE → Up-/Downgrading um eine Nutzen-Kategorie

Studiendefizite - Auswahl von 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, auch wenn kein eigentliches Studiendefizit vorliegt
Wirksamkeitsdaten sind nicht eindeutig als Primär-Endpunkte in der Studie definiert	Andere nutzen-relevante Mängel, die gut begründet sind