

Studienrating

	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 $\Delta mPFS \geq 1,5 Mt.$ oder $mPFS NR \geq 6 Mt. + HR(PFS) \leq 0,70$
1	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 1,5 Mt.$ oder $mOS NR \geq 8 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 3 Mt.$ oder $mOS NR > 10 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$LL95\%HR(OS) \leq 0,75 + \Delta mOS \geq 4 Mt.$ oder $mOS NR \geq 18 Mt. + HR(OS) \leq 0,80$	$HR(PFS) \leq 0,75$

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 oder **mPFS** → median Overall Survival oder median Progression Free Survival (=50%) **ΔmOS** oder **ΔmPFS** → Differenz (Δ) der Medianwerte **NR = Not Reached** → Am validierten Studienende liegen OS oder PFS > 50%

	Rubrik 5 1° Studienendpunkt ist PFS oder ORR, beide ohne Kontrollgruppe oder ORR mit Kontrollgruppe als ΔORR	Rubrik 6 1° Studienendpunkt ist OS oder DFS (iDFS) oder pCR Adjuvante und Neoadjuvante Therapie
	ohne Kontrollgruppe	mit Kontrollgruppe
3	$mPFS \geq 8 Mt.$ oder $ORR > 60\%$ und $DoR \geq 6 Mt.$	$\Delta ORR \geq 35\%$
2	$mPFS \geq 5 Mt.$ oder $mPFS NR \geq 6 Mt.$ oder $ORR > 60\%$ oder $ORR 40-60\%$ und $DoR \geq 6 Mt.$	$\Delta ORR \geq 20\%$
1	$mPFS \geq 3 Mt.$ oder $mPFS NR \geq 4 Mt.$ oder $ORR 30-60\%$ oder $ORR 20-39\%$ und $DoR \geq 6 Mt.$	$\Delta ORR \geq 10\%$
		<p>4 ΔOS nach ≥ 3 Jahren $\geq 5\%$ $HR(DFS \text{ oder } iDFS) \leq 0,65$</p> <p>3 ΔOS nach ≥ 3 Jahren $\geq 3\%$ oder $HR(DFS \text{ oder } iDFS) \leq 0,80$ ΔOS nach < 3 Jahren $\geq 3\%$, falls Lebenserwartung ≤ 2 Jahre Neoadjuvant: pCR von Verumgruppe $\geq 50\%$ (ohne Δ)</p> <p>ΔOS = OS am Studienende gemessen DFS = Disease-free-survival iDFS = invasive Disease-free-survival pCR = pathologische Complete Remission DoR = Duration of Response Absolute Werte haben Vorrang versus HR</p>

Bonus Malus Bonuspunkt nur dann, wenn mind. 1 Scorepunkt aus Rubrik 1 – 6 erreicht wird	QoL	Deklariert als 2° Endpunkt, $p \leq 0,05$ und mit validierten Fragebogen erhoben. Kein Bonus, falls «non inferior»	+ 1
	Long term plateau OS	Long term plateau in survival curve (OS) $\geq 12 Mt.$ im validierten Bereich von 10-49%	+ 1
	Hämatologie	MRD negativ oder sCR nach Therapie $\geq 50\%$ absolut (ohne Δ) oder Bridging vor Stammzellen/CAR-T → maximal Schlussrating B	+ 1
	AE Grad 3+4	$\Delta AE \geq 35\%$ (Δ = Verum vs. Kontrollgruppe) oder $\geq 50\%$ ohne Kontrollgruppe	- 1
	ORR (PR + CR)	ORR (CR + PR) 15 - 30%. Gilt nicht für ORR in Rubrik 5 (ORR < 15 % = Maximal Studienrating C)	- 1
	Studiendefizite	Kontrollgruppe nicht adäquat oder historische Kontrolle mit unpräzise definierten Kriterien oder Kein Studienvolltext → Die Studie ist damit nicht vollständig beurteilbar oder Andere begründete und klinisch relevante Defizite	- 1
	Expertenbezug durch VA	Zur Klärung einer für den VA unklaren klinischen Relevanz oder zur Klärung von Besonderheiten der Studie	+ 1 / - 1

Spezialfälle	<ul style="list-style-type: none"> Adjuvante/Neoadjuvante Therapie ohne C/C*, da schwer umsetzbar Hämatologie kein Malus für AE von Blutwerten bei Single-arm-Studien, da Teil der Krankheit
--------------	--

MRD → Minimal-Residual-Disease

sCR → stringente Complete Remission (Multiples Myelom)

Bridging → Temporär begrenzte Therapie um Stammzelltransplantation oder CAR-T zu ermöglichen

Zusammenfassung

Studienrating

Punktezahl für das Rating

Scorepunkte und maximal (+1) oder (-1) aus der Summe aller Bonus/Malus Punkte

5 → A

4 → A

3 → B

2 → C

1 → C

0 → D

Kurzfassung der Regeln zur Modellanwendung

Vollständiger Modellbeschreibung → Skriptum SGV «OLUtool – Grundlagen für die Praxis»

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 mit Peer-review im Rahmen von internationalen Fachärzte-Kongressen
- OLUtool verlangt signifikante Studienergebnisse. Keine Signifikanz liegt vor, falls $p > 0,05$ oder HR-Konfidenzintervall CI 95% ≥ 1
- Eigenes Rating für Subgruppen, falls diese mit genügend Power (Signifikanz) erhoben wurden
- Ansprechen ORR < 15% (ohne Rubrik 5)
 - Maximal Studienrating C
- Studien ohne Organ-Indikation, nur Zulassung für ein genetisches Merkmal
 - Maximal Studienrating C
- Conditional Approval mit Forderung auf Datennachlieferung
 - Maximal Studienrating B
- Surrogatendpunkte/Biologische Daten
 - Maximal Schlussrating B im Einzelfall
- Studien ohne Kontrollgruppe, ORR als 1° Endpunkt oder Bridgingtherapie
 - Maximal Schlussrating B im Einzelfall
- Case reports
 - Studienrating D, Upgrading im Einzelfall auf C möglich
- Das Niveau von 1 Scorepunkt wird aus den Studiendaten nicht erreicht
 - Null Scorepunkte (0), Bonuspunkte sind nicht möglich
- **Durchlässigkeit der Modelle:** Es kann vorkommen, dass eine Studie in einem der Modelle (Onko oder NonOnko) nicht abgebildet wird. In diesen Fällen kann geprüft werden, ob mit dem Gegenmodell ein Rating möglich ist.
- **Surrogatendpunkte/Biologische Daten:** Im Klinikalltag etablierte Messparameter wie Laborwerte, Nervenleitgeschwindigkeit, bildgebende Befunde usw. Sie sind klinischen Messparametern gleichgestellt, falls eine enge Verknüpfung mit dem therapeutischen Nutzen durch den VA begründet wird.
- **Kategorie C und C* (C* = C – Stern):** Im Regelfall beinhaltet Kategorie C, dass die Kosten der Probetherapie von der Pharma übernommen werden (1 – 3 Monate). C* wird empfohlen, wenn die übliche C-Lösung vermutlich nicht umsetzbar ist, jedoch im Patienteninteresse liegt. Der VA unterstützt den Versicherer bei Limitationen oder der Messung von Therapiezielen, wenn im Sinne einer Härtefalllösung der Versicherer sich an der Probetherapie beteiligt.

Expertenbeizug

- Der Entscheid zum allfälligen Expertenbeizug liegt beim VA
- Es liegt in seinem Ermessen wie er das Fachwissen einholen will → Basierend auf Expertisen wie HTA (Health-Technology-Assessment), Guidelines oder generell auf nationaler/internationaler Experten-kritik oder als Beizug von konkreten klinischen oder biostatistischen Experten