

Ist die Population ältere Patientinnen und Patienten in (Zulassungs-)Studien vertreten?

- Patientinnen und Patienten i.d.R. < 75 Jahre
- Kognitive Einschränkungen, Demenz?
- Pflegebedürftigkeit?
- Chronische Nierenerkrankung?
- Maligne Tumore?
- Depression?

➤ **kritische Population sehr alter (> 75 Jahre), multimorbider (ggf. dementer) Patientinnen und Patienten in (Zulassungs-)Studien nicht gut repräsentiert!**

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 7

Agenda

1. Ist die Population ältere Patientinnen und Patienten in (Zulassungs-)Studien vertreten?
2. Werden Empfehlungen zur Therapiesteuerung bei älteren Patientinnen und Patienten in den Studien umgesetzt?
3. Evidenz aus Subgruppenanalysen
4. De-Eskalation der Therapie chronischer Erkrankungen

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 8

Beispiel A23-112 / A24-32 Tirzepatid

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
6	Insulin-naïve Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.	Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])

RCT SURPASS-4 (TP: nach zVT des pU)
RCT SURPASS-6 (TP: ohne CV-Erkrankung)
RCT SURPASS-6 (TP: mit CV-Erkrankung)

Link zur Nutzerbewertung <https://www.iqwig.de/projekte/a23-112.html>

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 9

Beispiel A23-112 / A24-32 Tirzepatid

	SURPASS-4, RCT, offen	SURPASS-6, RCT, offen
P	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T2DM mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ▪ in den letzten 3 Monaten stabile Dosis von 1-3 OAD (Metformin, SGLT2i, SU) ▪ HbA1c 7,5 % - 10,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T2DM mit bestehender Insulintherapie ▪ in den letzten 3 Monaten stabile Dosis mit einem Basalinsulin (1-2x tägl.) und 0-2 OAD (Metformin, SU, DPP4i) ▪ HbA1c 7,5 % - 11 % ▪ Einschluss unabhängig von manifester kardiovaskulärer Erkrankung (82 % ohne [FS 7] und 18 % mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [FS 8])
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tirzepatid 5 mg/10mg/15mg 1x wöchentlich ▪ jeweils + 1-3 OAD (Metformin, SGLT2i, SU) ▪ pU legt Daten für Teilpopulation vor (N = 107): Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin / Dapagliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tirzepatid 5mg/10mg/15mg 1x wöchentlich ▪ jeweils + Insulin glargin ± Metformin
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin glargin (1x pro Tag) + 1-3 OAD (Metformin, SGLT2i, SU) ▪ pU legt Daten für Teilpopulation vor (N = 122): Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin / Dapagliflozin 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin lispro (3x/Tag) + Insulin glargin ± Metformin
O	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: Änderung des HbA1c nach 52 Wochen ▪ sekundär: Mortalität, Morbidität, UES 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: Änderung des HbA1c nach 52 Wochen ▪ sekundär: Mortalität, Morbidität, QoL, UES

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 10

Beispiel A23-112 / A24-32 Tirzepatid

- Keine Festlegung patientenindividueller HbA1c-Zielwerte gemäß NVL
- SURPASS-4: nur im Komparator-Arm strenges Titrationsschema von Insulin glargin zu einem Blutzuckerwert von < 100 mg/dl
 - unfairer / nicht interpretierbarer Vergleich (z. B. bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien)
 - Zielwert von < 100 mg/dl nicht gemäß Empfehlungen der DDG (100-125 mg/dl)
- SURPASS-6: Titration der Insulin-Dosis auf Blutzuckerwert von 100 – 125 mg/dl

➤ **Übertragbarkeit auf die besondere Situation älterer Patientinnen und Patienten?**

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 11

Agenda

1. Ist die Population ältere Patientinnen und Patienten in (Zulassungs-)Studien vertreten?
2. Werden Empfehlungen zur Therapiesteuerung bei älteren Patientinnen und Patienten in den Studien umgesetzt?
3. Evidenz aus Subgruppenanalysen
4. De-Eskalation der Therapie chronischer Erkrankungen

26.11.2025 © Christian Göbel / FfHh Nutzerbewertung 12

Methodik des IQWiG

Auswahl relevanter Subgruppen-Merkmale

Inhaltlich	Methodisch
Geschlecht	A priori > post-hoc
Alter	Multipl. Testen
Krankheitsschwere bzw. -stadium	→ Anzahl der Subgruppen-Analysen beschränken
Zentrums- und Ländereffekte	Subgruppengröße
Themenspezifisch ggf. weitere relevante Merkmale	→ je Subgruppe ≥ 10 Patient*innen bzw. Ereigniszahl ≥ 10

Nach Auswahl der Subgruppen-Merkmale:

- Liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal vor? → **Test auf Interaktion zwischen Merkmal und Behandlung:** $p < 0,05$ für Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen den Subgruppen
- Test auf Effektmodifikation hat nur geringe Power → unterschiedliche Fragestellung(en) aus inhaltlicher Sicht in der Dossierbewertung abgrenzen → **Aufgabe des G-BA**

Beispiel A20-09 Dulaglutid

Studien REWIND, AWARD-6, **AWARD-7**

	AWARD-7	Dulaglutid + Insulin lispro N = 153	Insulin glargin + Insulin lispro N = 155
Population	Erwachsene mit T2DM und moderater oder schwerer CKD (Stadium 3 und 4)		
Intervention	Dulaglutid; 1,5 mg/Woche + Insulin lispro (N = 193)		
Comparator	Insulin glargin + Insulin lispro (N = 194)		
Outcome	primär: Veränderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs		
Alter (Jahre), MW (SD)		65 (9)	64 (8)
≥ 18 bis < 65 Jahre, n (%)		85 (48,4)	91 (48,9)
≤ 65 Jahre, n (%)		98 (53,6)	95 (51,1)
Geschlecht (w / m), %		45 / 55	53 / 47
Diabetesdauer (Jahre) zu Baseline, MW (SD)		17,7 (8,8)	18,6 (8,8)
Dauer der chronischen Nierenerkrankung Stadium ≥ 3 (Jahre) zu Baseline, MW (SD)		4,2 (5,7)	3,5 (4,0)
eGFR (CKD-EPI) zu Baseline (ml/min/1,73 m ²), MW (SD)		38,0 (13,3)	38,5 (13,0)
HbA1c (% zu Baseline, n (%))			
HbA1c ≤ 8,5		91 (50)	109 (59)
HbA1c > 8,5		92 (50)	77 (41)

Link zur Nutzenbewertung: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-09.html>

Beispiel A20-09 Dulaglutid

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.8.5.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) → keine Effektmodifikation in einem relevanten Endpunkt!
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Stadium der chronischen Nierenerkrankung (3a / 3b / 4)
- Region (OECD-Land [ja / nein])

- nur wenige Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahre (14,2 % vs. 13,4 %)
- ähnliches Bild in anderen Nutzenbewertungen z. B. A23-112 / A24-32 Tirzepatid (SURPASS-4 / SURPASS-6)

Agenda

- Ist die Population ältere Patientinnen und Patienten in (Zulassungs-)Studien vertreten?
- Werden Empfehlungen zur Therapiesteuerung bei älteren Patientinnen und Patienten in den Studien umgesetzt?
- Evidenz aus Subgruppenanalysen
- De-Eskalation der Therapie chronischer Erkrankungen

Nutzenbewertung A20-60

Ziel: vergleichende Nutzenbewertung der 10 Wirkstoffe Alectuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ozanimod, Ponesimod und Teriflunomid untereinander hinsichtlich **patientenrelevanter Endpunkte**

Indikation: Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit **hochaktiver** schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) **trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens 1 krankheitsmodifizierender Therapie**

Eingeschlossen werden Studien, in denen mindestens ein Teil der Studienpopulation für **mindestens 24 Monate** beobachtet wurde

A20-60 Fragestellungen (nach Betroffenenbindung)

- Eskalation** von einer Basistherapie (etwa Interferone oder Glatirameracetat) auf eine hochwirksamere Therapie (bspw. Fingolimod, Ocrelizumab)
- Deeskalation**, also Aussetzen der Therapie oder Wechsel zu einer Basistherapie bei Fehlen von Krankheitsaktivität, nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, geplanter Schwangerschaft oder hohem Alter
- Wechsel** zu einer anderen Basis- bzw. Eskalationstherapie

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Vergleich
1	Eskalationstherapie vs. Basistherapie
2	Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation vs. Basistherapie
3	Eskalationstherapie vs. Eskalationstherapie mit Möglichkeit der Deeskalation
4	Vergleich verschiedener Wirkstoffe innerhalb einer Therapiestrategie

A20-60 Fazit IQWiG

- Datenlage in weiten Teilen **lückenhaft**
- Für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung **fehlen** in wesentlichem Umfang **Studiendaten**. Für die für Patientinnen und Patienten wichtigen Fragestellungen einer **gezielten Deeskalation** der Therapie nach initialer Eskalation liegen **gar keine Studien** vor
- Darüber hinaus lagen in den Studien, zu denen grundsätzlich eine Übermittlung von Analysen erfolgte, **Erhebungslücken** vor, da bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht in allen Fällen Teil der Studienplanung waren. Dies betrifft insbesondere die patientenberichteten Endpunkte **Sehstörungen, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität**.
- Es liegen **kaum direkt vergleichende Studien** zu den verschiedenen Eskalations-therapeutika vor

26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 18

A20-60 Fazit IQWiG


- Datenlage in weiten Teilen **lückenhaft**
- Für Um Fragestellungen liegen Dar Analyse Endpunkte insbesondere die **gesundheitsbezogene Lebensqualität**.
- Es liegen **kaum direkt vergleichende Studien** zu den verschiedenen Eskalations-therapeutika vor

Mögliche Lösung:

registrierte randomisierte kontrollierte Studien (RRCT) zu Deeskalationsstrategien

Die strukturellen Hürden vor ergebnisreicheren vergleichenden Studien, z. B. Finanzierungsfragen, lassen sich beseitigen – dafür gibt es wirksame Ansatzpunkte im geplanten Registergesetz. Bei multippler Sclerosis gibt es mit dem MS-Register bereits eine gute Basis, um eine registrierte RCT zu Deeskalationsstrategien durchzuführen. Mit gemeinsamer Anstrengung von Selbsthilfe, Fachgesellschaft und Industrie sollte dies möglich sein.

Thomas Küller, Leiter des IQWiG, zum 10-jährigen Jubiläum des MS-Registers



26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 19

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) IQWiG



**Siegburger Str. 237
50679 Köln**

Telefon **+49 221 35685 - 0**
Telefax **+49 221 35685 - 1**
Mail: **info@iqwig.de**

www.iqwig.de
www.gesundheitsinformation.de
www.themencheck-medizin.de



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 21

MS Initiative – wichtigste offene Forschungsfragen zum Thema Deeskalation? dmsg CHARITÉ IQWiG

- **Deeskalation** nach Vorbehandlung mit Wirkstoffen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 gemäß S2k-Leitlinie (insbesondere CD-20-Antikörper)
- **Deeskalation** in bisherigen Studien nur als vollständiges Absetzen der bestehenden Therapie verstanden → Alternative: Wechsel von hoch wirksamer Therapie auf anderes (nebenwirkungsärmeres) Präparat?
- u. U. sogar **patientenindividuelle Deeskalation** (Wirkstoffwechsel / vollständiges Absetzen)?
- Stratifizierung nach Alter, ggf. sogar Behandlungsdauer und Dauer der stabilen Phase (siehe Prosperini 2023)?
- Können wir **konkrete Vorschläge** für Fragestellungen=PICOs machen? Ja! Siehe nächste Folie!

26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 22

	Vorschlag 1	Vorschlag 2	Details
Population	RRMS, Alter ≥18 Jahre; Stabile Erkrankung (für z. B. 5 Jahre) unter Erstlinientherapie mit CD-20-Antikörper	RRMS, Alter 45-65 Jahre; Stabile Erkrankung (für 5 Jahre) nach Therapie mit CD-20-Antikörper	Kriterien für stabile Erkrankung (bez. Schübe/MRT Aktivität) jeweils zu definieren; ggf. E-Kriterium mit def. Cut-off für NFL Serumbiomarker? Obergrenze für Krankheitsdauer (40 Jahre)
Vortherapie	kontinuierlich mit CD-20-Antikörper (Erstlinientherapie)	zuletzt kontinuierlich mit CD-20-Antikörper , davor diverse Vortherapien möglich	Therapiewechsel innerhalb der Anti-CD-20 AK innerhalb der Vortherapie erlaubt
- Arm 1	Weiterführen der bestehenden Therapie	Weiterführen der bestehenden Therapie	
- Arm 2 Deeskalation	Wechsel auf Medikament der Wirksamkeitsklasse 1 oder 2 gemäß S2k LL	Wechsel auf Medikament der Wirksamkeitsklasse 1 oder 2 gemäß S2k LL	Festlegung vor Randomisierung auf welches Präparat bei Randomisierung in Deeskalations-Arm gewechselt wird. Gründe für die Wahl des Medikamentes werden erhoben (ggf. aus Vortherapie bekannt?)
- Arm 3 Stop	keine Therapie, d. h. vollständiges Absetzen	keine Therapie, d. h. vollständiges Absetzen	Kriterien für Initiierung einer Re-eskalation beim individuellen Patienten (auch in Arm 2)
Endpunkt(e)	TBD nach z. B. 36 Monaten, TTE Auswertung?	TBD nach z. B. 36 Monaten, TTE Auswertung?	Endpunkte TBD (Schub + 7x?), ggf. weitere Morbi-Endpunkte/LQ-> NU-Studie

26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 23

MS Initiative Status Quo – Eindrücke und Fragen dmsg CHARITÉ IQWiG

- Fragestellung der Deeskalation weiter hochrelevant, Problematik der Infektionen/Infektanfälligkeit unter CD20 Antikörpern nimmt tendenziell zu
- Haben Hersteller Beweggründe Studien nach Zulassung zu machen? Im Fokus der Hersteller stehen regulatorisch verpflichtende Studien bzw. Studien für die Nutzenbewertung; andere Töpfe?
- GKV-SV zieht sich zurück auf Kostenerstattungsverbot (Therapiekosten sind größter Anteil an rRCT-Kosten)
- Was passiert in der Politik?
- Wie kommen wir weiter?...

26.11.2025 © Christian Göbel / Föhn Nutzenbewertung 24

Was passiert in der Politik?

3530 **Gesundheitsforschung und zielgruppengerechte Versorgung**

3531 Zur besseren Datennutzung setzen wir ein Registergesetz auf und verbessern die Datennutzung beim

3532 Forschungszentrum Gesundheit. Gleichzeitig ist der Schutz von sensiblen Gesundheitsdaten

3533 unabdingbar. Deshalb wirken wir auf eine konsequente Ahndung von Verstößen hin. Wir machen

→ Deutschland zu einem Spitzenstandort für die Gesundheitsforschung und klinische Studien. In der

3534 klinischen Forschung bauen wir Hürden ab und harmonisieren Regelungen mit anderen EU-Staaten,

3536 zum Beispiel in der CAR-T-Zelltherapie. Die Rahmenbedingungen für Labore der Sicherheitsstufe S 1

3537 vereinfachen wir.

2474 **Universitätsmedizin**

2475 Um Profilbildung in der Hochschulmedizin zu stärken, Verbundforschung anzuregen und Translation zu

2476 fördern, wollen wir aus den bestehenden und im Aufbau befindlichen Deutschen Zentren der

2477 Gesundheitsforschung unter Einbeziehung der Helmholtz-Gemeinschaft eine Spitzeninitiative der

→ Hochschulmedizin formen und deren Förderung verstärken. Es braucht mehr klinische Forschung durch

→ Bund und Länder zur Bekämpfung der großen Volkskrankheiten. Das Netzwerk Universitätsmedizin

CDU CSU SPD

Verantwortung für Deutschland

Maßnahmenvertrag zwischen CDU, CSU und SPD 21. Legislaturperiode

26.11.2025 © Christian Seibert / Foto: Notizenbewertung 26

Gutachten des Sachverständigenrats

Sachverständigenrat GESUNDHEIT & PFLEGE

Preise innovativer Arzneimittel in einem lernenden Gesundheitssystem

253. Die Grundlage einer effizienten Studiendurchführung und Nutzung vorhandener Datenbestände ist der Auf- und Ausbau einer patientenwohlorientierten Forschungs(daten)infrastruktur. Der Rat empfiehlt erneut (SVR 2021, Kapitel 5), die Hürden für die wissenschaftliche Datennutzung in Deutschland zu beseitigen und so qualitativ hochwertige versorgungsrelevante Forschung auch hierzulande zu ermöglichen. Dazu zählt insbesondere ein ermöglichender Datenschutz, mit entsprechend abgesicherten Möglichkeiten zur Sekundärnutzung von VeDa und (kommerziellen) RCT-Daten. Für eine bessere Evidenzgenerierung im Bereich der Arzneimittelbewertung kommt dem Ausbau einer Gesundheitsregisterlandschaft und der Verknüpfbarkeit verschiedener Gesundheitsdatenbestände (Datenlinkage) ein besonderer Stellenwert zu. Beide Maßnahmen sind zentral, um die Qualität, Aussagekraft und Einsetzbarkeit vorhandener Datenbestände zu verbessern.

26.11.2025 © Christian Seibert / Foto: Notizenbewertung 26

MS Initiative Status Quo – Eindrücke und Fragen

dmsg CHARITÉ IQWiG

- Fragestellung der Deeskalation weiter hochrelevant, Problematik der Infektionen/Infektanfälligkeit unter CD20 nimmt tendenziell zu
- Haben Hersteller Beweggründe Studien nach Zulassung zu machen? Im Fokus der Hersteller stehen regulatorisch verpflichtende Studien bzw. Studien für die Nutzenbewertung; andere Töpfe?
- GKV-SV zieht sich zurück auf Kostenerstattungsverbot (Therapiekosten sind größter Anteil an rRCT-Kosten)
- Was passiert in der Politik?
- **Wie kommen wir weiter?...**

26.11.2025 © Christian Seibert / Foto: Notizenbewertung 27

Projektidee zum Thema „Trial Emulation“

dmsg CHARITÉ IQWiG

- I. **Nachbildung einer realen, bereits abgeschlossenen RCT als nicht randomisierte Registerstudie** im Sinne einer Target Trial Emulation (Hernán 2016), einschließlich Ableitung der Therapieeffekte auf Basis des nicht randomisierten Vergleichs.
- II. Untersuchung einer **Übertragbarkeitsfragestellung** auf Basis des unter (I.) durchgeführten nicht randomisierten Vergleichs.

Hernán 2016, DOI: 10.1093/qjz/kwz254

26.11.2025 © Christian Seibert / Foto: Notizenbewertung 28

Projektidee ausgehend von einer Fragestellung

dmsg CHARITÉ IQWiG

- **Problem:** derzeit vorhandene RCTs liefern selten Datenz. B. zu älteren Patientinnen und Patienten und Daten über 2 Jahre hinaus
- **Mögliche Fragestellungen:**
 - Sind die Ergebnisse für jüngere Patientinnen und Patienten auf Ältere übertragbar?
 - Wie stellen sich die Ergebnisse/Effekte nach 3 oder 5 Jahren dar?

Fragestellung zur Übertragbarkeit (z.B. jüngere → ältere Patient*innen?) → Effekt aus RCT bei Jüngeren im Register verifizieren (Trial Emulation [T]) → Effekt bei Älteren im Register untersuchen (nicht randomisierter Vergleich mit Trial Emulation [T])

[1] Hernán 2016, DOI: 10.1093/qjz/kwz254

26.11.2025 © Christian Seibert / Foto: Notizenbewertung 28