

**Ecker + Ecker GmbH, Stellungnahme zu den Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 vom 23.08.2021**

Vorgelegt von: Dr. Thomas Ecker am 01.10.2021

**Einleitung**

Ecker + Ecker GmbH unterstützt pharmazeutische Unternehmen regelmäßig im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Aufbauend auf den damit verbundenen Erfahrungen möchten wir heute zu dem vom IQWiG vorgelegten Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 vom 23.08.2021 wie folgt Stellung nehmen.

**Hintergrund**

Die „Allgemeinen Methoden“ haben die Aufgabe, die gesetzlichen und wissenschaftlichen Grundlagen des IQWiG zu erläutern (Allgemeine Methoden, S ii). Die Aufgaben des Instituts werden hier ebenso dargelegt wie die wissenschaftlichen Werkzeuge, die für die Bearbeitung der Institutsprodukte verwendet werden.

Die Arbeit des IQWiG gliedert sich in Produkte. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erstellt das IQWiG im Auftrag des G-BA primär das Produkt der Dossierbewertung (Allgemeine Methoden, S. 23). Zwei Formen der Dossierbewertung sind zu unterscheiden (siehe Tabelle 1):

- umfassende Bewertung (Bewertungsaspekt 1 – 6)
- Bewertung von Anzahl der Patienten und Kosten der Therapie (Bewertungsaspekt 4 – 5), sog. Bewertung als Orphan drug.

Tabelle 1: Bewertungsaspekte unterschiedlicher Nutzenbewertungen durch das IQWiG

	Bewertungsaspekt	Beauftragung bei umfassender Bewertung	Beauftragung bei Bewertung als Orphan drug	In Allgemeinen Methoden – Entwurf 6.1 beschrieben
1.	Zugelassene Anwendungsgebiete	X		nein
2.	Medizinischer Nutzen	X		nein
3.	Medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	X		ja
4.	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	X	X	nein
5.	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	X	X	nein
6.	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	X		nein

## **Problemstellung**

Der spezifische Prozess der Dossierbewertung ist in Abschnitt 2.1.3 der Allgemeinen Methoden beschrieben. Methodische Fragen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V, also der frühen Nutzenbewertung, sind in Abschnitt 3.3 der Allgemeinen Methoden beschrieben. Inhaltlich werden in diesem Abschnitt 3.3 im wesentlichen Fragen zur Operationalisierung der Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens beschrieben, also Bewertungsaspekt 3 (siehe Tabelle 1).

Aussagen zur Methodik der anderen in Tabelle 1 genannten Bewertungsaspekte fehlen in Abschnitt 3.3. Sie finden sich auch nicht in einem anderen Abschnitt der Allgemeinen Methoden.

Trotz fehlender methodischer Vorgaben macht das IQWiG in seinem Produkt „Dossierbewertung“ Aussagen auch zu den anderen Bewertungsaspekten.

Dieses, bislang abstrakt geschilderte Problem soll im Folgenden beispielhaft an den letzten drei jeweils am 01.09.2021 veröffentlichten Dossierbewertungen des IQWiG illustriert werden:

## Beispiele zu Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete)

Tabelle 2: Beispiele zu Bewertungsaspekt 1 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab <sup>a</sup>	Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR(epidermal growth factor receptor, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen oder ein ALK(Anaplastische-Lymphomkinase)-positives NSCLC haben.	Atezolizumab als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben.  Operationalisiert in zwei Fragestellungen:  1. Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression)  2. Patientinnen und Patienten mit einem Tumor Proportion Score (TPS) von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (PD-L1-Expression)	Keine Bewertung, aber Erläuterung für Operationalisierung in zwei Fragestellungen:  Die Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC im für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Atezolizumab unterteilen sich durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend ihrem Tumor Proportion Score (TPS) in 2 Fragestellungen.
Cenobamat <sup>b</sup>	Ontozry® wird angewendet zur adjuktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 anti-epileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	Cenobamat wird angewendet zur adjuktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.	keine
Enzalutamid <sup>c</sup>	Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie  • Anwendungsgebiet A: Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC im	Enzalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.	Keine Bewertung, aber Erläuterung zur zVT:  • pU weicht von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.  • pU sieht für beide Patientenpopulationen jeweils nicht nur die ADT, sondern auch

	<p>Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendungsgebiet B: Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast im Vergleich zur ZVT Androgen-deprivationstherapie (ADT) bzw. maximale Androgenblockade (MAB).</li> </ul>		<p>die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der zVT umfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzlich: Erweiterung der zVT durch den pU um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast.</li> <li>Diese <b><u>Erweiterungen</u></b> der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind <b><u>nicht sachgerecht</u></b>.</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p><sup>b</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p><sup>c</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.3); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung und 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</p>			

Im ersten der dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen (Atezolizumab) zum Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete) stimmen die Angaben zum Anwendungsgebiet zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG überein, das IQWiG nimmt allerdings darüber hinaus eine Operationalisierung in zwei Fragestellungen vor. Neben der Erläuterung, dass sich die Operationalisierung in zwei Fragestellungen durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt, gibt es keine weiteren Erklärungen für dieses Vorgehen. Darüber hinaus wird auch in diesem Beispiel keine Bewertung durch das IQWiG vorgenommen.

Im zweiten der hier dargestellten Beispiele (Cenobamat) macht das IQWiG in der Zusammenfassung der Dossierbewertung (s. 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete) Angaben zum Anwendungsgebiet entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmens. Eine Bewertung nimmt das IQWiG jedoch nicht vor.

Im letzten der drei dargestellten Beispiele (Enzalutamid) unterteilt der pharmazeutische Unternehmer das Anwendungsgebiet in zwei Populationen, das IQWiG nimmt diese Aufteilung nicht vor. Das IQWiG erläutert dazu zum einen, dass der pharmazeutische Unternehmer von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie abweicht sowie zum anderen, dass

die vorgenommenen Erweiterungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie „nicht sachgerecht“ sind. Neben diesen Erläuterungen, gibt es keine weiteren Erklärungen für dieses Vorgehen, darüber hinaus wird auch in diesem Beispiel keine Bewertung durch das IQWiG vorgenommen.

Methodische Grundlagen für das Vorgehen im Bewertungsaspekt 1 (Zugelassene Anwendungsgebiete) werden vom IQWiG nicht gegeben. Die hier getroffenen Erläuterungen würden aber eine Feststellung und Bewertung erfordern. Der methodische Maßstab hierfür ist in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert.

### Beispiele zu Bewertungsaspekt 2 (Medizinischer Nutzen)

Tabelle 3: Beispiele zu Bewertungsaspekt 2 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab <sup>a</sup>	keine	keine	keine
Cenobamat <sup>b</sup>	Keine	keine	keine
Enzalutamid <sup>c</sup>	keine	keine	keine
<sup>a</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-69 <sup>b</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-78 <sup>c</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.5); IQWiG-Verfahren A21-77			

In keinem hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen macht das IQWiG zum Bewertungsaspekt 2 (Medizinischer Nutzen) inhaltliche Angaben oder gibt eine Bewertung ab, obwohl geforderte Angaben zum Aspekt „Medizinischer Nutzen“ von den pharmazeutischen Unternehmen nicht gemacht werden. Methodische Grundlagen für das Vorgehen des IQWiG werden in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht gegeben.

**Beispiele zu Bewertungsaspekt 4 (Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen)**

Tabelle 4: Beispiele zu Bewertungsaspekt 4 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab <sup>a</sup>	4.462 bis 4.650	keine	<p>Unter Berücksichtigung einer differenzierten Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 <b>unterschätzt</b>, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden.</p> <p>Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression im vorliegenden Anwendungsgebiet über das Vorliegen eines TPS <math>\geq 50\%</math>. Dementsprechend <b>schätzt</b> der pU <b>ausschließlich die Anzahl</b> der Patientinnen und Patienten <b>für Fragestellung 1</b>.</p>
Cenobamat <sup>b</sup>	49.583 bis 122.105	keine	<p>Insgesamt ist <b>tendenziell von einer Unterschätzung</b> der Zielpopulation <b>auszugehen</b>, da</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sich die Herleitung der Zielpopulation auf das Jahr 2019 bezieht und nach Darstellung des pU eine Zunahme der Prävalenz der fokalen Epilepsie bis zum Jahr 2021 zu erwarten ist und</li> <li>auch ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten mit fokaler Epilepsie an allen Formen der Epilepsie angenommen werden kann.</li> </ul>
Enzalutamid <sup>c</sup>	2.590 bis 3.640	keine	<p>Der pU entnimmt die Anzahl dem Beschluss des G-BA zu Apalutamid im gleichen Anwendungsgebiet [33]. Der G-BA geht davon aus, dass es sich dabei um <b>eine Unterschätzung handelt</b> [34]. Dies wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [26] wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen.</li> <li>Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt,</li> </ul>

			die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.
<p><sup>a</sup> Quelle: IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><sup>b</sup> Quelle: IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p><sup>c</sup> Quelle: IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p>			

In jeder der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen gibt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 4 (Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen) eine Bewertung ab. Begründungen werden dazu IQWiG vom gegeben, methodische Grundlagen des IQWiG, wieso Angaben des Herstellers „unterschätzt“, „plausibel“ sein sollen oder „tendenziell von einer Unterschätzung“ auszugehen ist, bleiben aber unklar. Die hier zitierten Bewertungen erfordern einen methodischen Maßstab, der in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert ist.



## Beispiele zu Bewertungsaspekt 5 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

Tabelle 5: Beispiele zu Bewertungsaspekt 5 – (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kostenangabe IQWiG (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bewertung IQWiG
Atezolizumab <sup>a</sup>	100.941,58 €	keine	Arzneimittelkosten „ <u>sind plausibel</u> “ Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe „ <u>nachvollziehbar</u> “
Cenobamat <sup>b</sup>	Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie: Brivaracetam: 1.226,05 € Eslicarbazepin: 2.453,65 € bis 3.680,48 € Gabapentin: 248,18 € bis 988,13 € Lacosamid: 1.920,03 € bis 3.156,60 € Lamotrigin: 80,25 € bis 305,54 € Levetiracetam: 198,25 € bis 594,75 € Oxcarbazepin 314,81 € bis 1.029,30 € Perampanel: 1.228,34 € Pregabalin: 323,17 € 725,69 € Topiramat: 491,80 € 896,08 € Valproinsäure: 164,14 € bis 301,58 € Zonisamid: 1.617,02 € bis 2.695,04 €	keine	Angaben des pU sind „ <u>plausibel</u> “ bzw. aufgrund geringfügiger Abweichungen im Centbereich in der Größenordnung plausibel. Insbesondere bei Valproinsäure kann eine <u>Berücksichtigung ansetzbarer zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen zu höheren Jahrestherapiekosten führen.</u> Allerdings sind den Fachinformationen von Eslicarbazepin [22] und Valproinsäure [29,30] notwendige zusätzliche GKV-Leistungen für verschiedene Laborwerte und bei Valproinsäure außerdem für klinische Untersuchungen hinsichtlich einer Früherkennung einer Leberschädigung zu entnehmen, die der pU nicht berücksichtigt.
Enzalutamid <sup>c</sup>	Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 9.090,52 € bis 10.632,95 €	Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 9.090,52 € bis 10.005,15 €*	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten die Angaben des pU zu den oberen Grenzen der Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten auch die Kosten für den Wirkstoff Bicalutamid.

	<p>Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 47.175,07 € bis 48.680,91 €</p>	<p>Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT: 47.175,07 € bis 48 053,11 €*  * eigene Berechnung auf Basis der Angabe des pU unter Ausschluss der von ihm für den Wirkstoff Bicalutamid angegebenen Kosten (627,80 €)</p>	<p>Davon abweichend werden in der vorliegenden Bewertung die Angaben des pU unter Ausschluss dieses Wirkstoffs dargestellt und bewertet, da er für eine MAB eingesetzt wird, die nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.</p> <p><b>Arzneimittelkosten</b> sind im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr (in der Größenordnung) <b>„plausibel“</b>.</p> <p>Im <b>1. Jahr kann</b> die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix <b>höher liegen</b> als vom pU angegeben.</p> <p>Wird zusätzlich zur medikamentösen ADT auch eine <b>Orchiektomie berücksichtigt</b>, so können im 1. Jahr <b>höhere Kosten anfallen</b>, woraufhin nach diesem Eingriff die Kosten einer medikamentösen ADT nicht zu veranschlagen wären.</p> <p>Für Docetaxel und Abirateronacetat <b>fallen Kosten</b> für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der <b>pU nicht veranschlagt</b>.</p> <p>Kosten gemäß Hilfstaxe sind <b>„plausibel“</b>.</p>
<p><sup>a</sup> Quelle: IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p><sup>b</sup> Quelle: IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung und 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p><sup>c</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 3.3.5); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p>			

In zwei der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen (Atezolizumab, Cenobamat) gibt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 5 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) eine Bewertung ab, macht aber keine eigenen Angaben.

Ausschließlich im dritten der hier dargestellten Beispiele (Enzalutamid) macht das IQWiG neben der Bewertung ebenfalls eigene Angaben mit korrigierten Jahrestherapiekosten. Unklar bleibt jedoch, warum eigene Berechnungen durchgeführt wurden.

Methodische Grundlagen des IQWiG, warum Angaben des Herstellers als „plausibel“ oder „nachvollziehbar“, eingestuft werden und ob diese Aussagen beispielsweise als gleichwertig zu betrachten sind, bleiben ebenfalls unklar. Die hier zitierten Bewertungen erfordern einen methodischen Maßstab, der in den Allgemeinen Methoden jedoch nicht erläutert ist.

**Beispiele zu Bewertungsaspekt 6 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)**

Tabelle 6: Beispiele zu Bewertungsaspekt 6 (jeweils veröffentlicht am 01.09.2021)

Dossierbewertung	Angabe pharmazeutisches Unternehmen	Angabe IQWiG	Bewertung IQWiG
Atezolizumab <sup>a</sup>	<p>Tecentriq darf nur unter Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Krebstherapie eingeleitet und angewendet werden.</p> <p>Weitere Angaben zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung</li> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Inkompatibilitäten</li> <li>• Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung und Zubereitung</li> <li>• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</li> </ul>	<p>„Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 76).</p>	keine
Cenobamat <sup>b</sup>	<p>Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß der Fachinformation von Ontozry®.</p> <p>Weitere Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der EPAR von Cenobamat (Ontozry®) enthält keinen Anhang IV</li> <li>• Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der</li> </ul>	<p>Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 33).</p>	keine

	<p>Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einreichung eines aktualisierten RMP</li> <li>• Maßnahmen zur Risikominimierung für potentielle Risiken</li> </ul> <p>Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cenobamat bekannt.</p>		
Enzalutamid <sup>c</sup>	<p>Da es sich im vorliegenden Indikationsgebiet von Enzalutamid um eine Zulassungserweiterung handelt, liegt bereits ein etabliertes Sicherheitsprofil vor.</p> <p>Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enzalutamid (Xtandi™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.</p>	Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt [...]“ (S. 56).	keine
<p><sup>a</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-69; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p><sup>b</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-78; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</p> <p><sup>c</sup> Quelle: Dossier des Herstellers (Abschnitt 1.8); IQWiG-Verfahren A21-77; Angaben beispielhaft aus 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</p>			

In keiner der hier dargestellten Beispiele zu Dossierbewertungen nimmt das IQWiG zum Bewertungsaspekt 6 (qualitätsgesicherte Anwendung) eine Bewertung vor. In allen drei Dossierbewertungen werden jeweils ausschließlich die Angaben aus dem Dossier des Herstellers „ohne Anpassung“ (vgl. IQWiG-Verfahren A21-69 (S.76); IQWiG-Verfahren A21-78 (S.33); IQWiG-Verfahren A21-77 (S.56)) dargestellt. Methodische Grundlagen für das Vorgehen des IQWiG werden in den Allgemeinen Methoden ebenfalls nicht gegeben.

## **Ergebnis**

Der IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung zu bis zu sechs Bewertungsaspekten Stellung. Methodische Grundlagen der Dossierbewertung werden aber nur für den dritten Bewertungsaspekt (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) in den Allgemeinen Methoden erläutert. Methodische Grundlagen für die anderen fünf Bewertungsaspekte werden in den Allgemeinen Methoden in ihrem vorliegenden Entwurf nicht gegeben, obwohl das IQWiG auch zu allen anderen Bewertungsaspekten Aussagen trifft und zumindest teilweise auch Bewertungen vornimmt.

Konsequenz der nicht transparenten methodischen Grundlage ist es, dass

- wertende Aussagen des IQWiG nicht oder nur unvollständig nachvollziehbar sind und
- eine methodische Konsistenz über unterschiedliche Dossierbewertungen nur schwer gewährleistet werden kann.

Die in den Allgemeinen Methoden dargestellten wissenschaftlichen Grundlagen des IQWiG bleiben somit unvollständig.

## **Empfehlung**

Vor dem Hintergrund der anhand dieser Stellungnahme beschriebenen Defizite wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG insoweit seine Allgemeinen Methoden ergänzt, damit die im Rahmen der Dossierbewertung vorgenommenen Bewertungen in allen Bewertungsaspekten nachvollziehbar werden.

## Referenzliste

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Allgemeine Methoden Entwurf für Version 6.1 vom 23.08.2021. [Zugriff 28.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_entwurf-fuer-version-6-1.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-1.pdf).
2. Roche Pharma AG (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Atezolizumab (Tecentriq®); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4844/2021\\_05\\_17\\_Modul1\\_Atezolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4844/2021_05_17_Modul1_Atezolizumab.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1193; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie). [Zugriff am 28.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Atezolizumab\\_D-671.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4848/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-671.pdf).
4. Angelini Pharma Deutschland GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Arvelle Netherlands B.V. (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Cenobamat (Ontozry®); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4764/2021\\_05\\_27\\_Modul1\\_Cenobamat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4764/2021_05_27_Modul1_Cenobamat.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1188; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Cenobamat (Epilepsie). Zugriff [28.09.2021]; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Cenobamat\\_D-694.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4768/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cenobamat_D-694.pdf).
6. Astellas Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Xtandi™); Modul 1 [Zugriff 28.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4770/2021\\_05\\_27\\_Modul1\\_Enzalutamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4770/2021_05_27_Modul1_Enzalutamid.pdf).
7. Astellas Pharma GmbH (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Xtandi™); Modul 3A [Zugriff 28.09.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4772/2021\\_05\\_27\\_Modul3A\\_Enzalutamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4772/2021_05_27_Modul3A_Enzalutamid.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1194; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Enzalutamid (Prostatakarzinom); Zugriff [28.09.2021]; URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Enzalutamid-D-691.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf).