

# Erste Ergebnisse zur Nutzenbewertung

Autorin: Dr. Claudia Pütz

Die Bewertungen der ersten Nutzendossiers liegen vor. Eine Gelegenheit, die Eckpunkte der Bewertungen vorzustellen und nach ersten Trends der Arbeit von G-BA und IQWiG zu suchen.

Pünktlich am 1. Dezember wurde das zweite Nutzendossier vom IQWiG bewertet und umgehend veröffentlicht. Diesmal traf es den Wirkstoff Boceprevir zur Behandlung von Hepatitis C. Und ein weiterer Hersteller hat den Wirkstoff Bromfenac in den Markt eingeführt, aber kein Dossier vorgelegt. Das erste Nutzendossier für Ticagrelor wurde bereits am 4. Oktober mitsamt der Bewertung durch das IQWiG veröffentlicht.

**Beginnen wir mit Bromfenac.** Unter dem Handelsnamen Yellox hat Bausch & Lomb/Dr. Mann Pharma ein Produkt bei postoperativer Entzündung am Auge nach Kataraktoperationen in den Markt

eingeführt. Bis zum Stichtag 1. August 2011 wurde trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) kein Dossier vorgelegt. Daraufhin hat der G-BA offensichtlich selbst die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Dexamethason-Augentropfen) und das Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Unabhängig von dessen Verlauf steht schon jetzt fest, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Für den 19. Januar 2012 ist dann der offizielle Beschluss des G-BA angekündigt. Angaben zu der Anzahl der Patienten sowie zu den Kosten der Therapie liegen nicht vor. Damit stellt sich die Frage, wie in einem solchen Fall die Verhandlung des

Erstattungspreises mit dem GKV-Spitzenverband verlaufen soll. Grundlage hierfür ist insbesondere das Dossier mit seinen Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Liegt ein Zusatznutzen nicht vor, dann kann der Erstattungsbetrag für Bromfenac höchstens den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Daher müsste der G-BA hierzu eigentlich eine Entscheidung treffen.

**Deutlich komplizierter** und von deutlich mehr Aufmerksamkeit begleitet ist die Nutzenbewertung von Ticagrelor, das unter dem Handelsnamen Brilique von Astra Zeneca für die Behandlung des akuten Koronarsyndroms zugelassen ist. Hierbei handelt es sich um das erste Dossier überhaupt, das beim G-BA eingereicht und vom IQWiG bewertet wurde. Der Konflikt begann hier offensichtlich mit dem Beratungsgespräch zur Vergleichstherapie. Hier kam der G-BA zu

## BEWERTUNGSVERFAHREN TICAGRELOR

	ANWENDUNGSGEBIET	VERGLEICHSTHERAPIE	AUSMASS UND WAHRSCHEINLICHKEIT DES ZUSATZNUTZENS	ANZAHL PATIENTEN MIT ZUSATZNUTZEN	JAHRESTHERAPIEKOSTEN BEI PATIENTEN MIT ZUSATZNUTZEN
<b>ASTRA ZENECA</b>	Patienten mit akutem Koronarsyndrom	Clopidogrel + ASS	Erheblicher Zusatznutzen, hohe Ergebnissicherheit	214 050	1 092,23 Euro; Vergleichstherapie: 260,14 Euro
<b>IQWiG</b>	Instabile Angina Pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (IA/NSTEMI)	Clopidogrel + ASS	Beträchtlicher Zusatznutzen; Beleg	Keine Angabe	1 080,43 Euro; Vergleichstherapie: 142,81 Euro
	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung bei medikamentös behandelten Patienten	Clopidogrel + ASS	Zusatznutzen nicht belegt		
	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention	Prasugrel + ASS	Zusatznutzen nicht belegt		
	Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung bei Patienten mit aortokoronarer Bypassoperation	ASS-Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt		

**Vor der Entscheidung:** Das Stellungnahmeverfahren ist abgeschlossen und der abschließende Beschluss des G-BA erfolgt noch im Dezember 2011.

## BEWERTUNGSVERFAHREN VICTRELIS (WIRKSTOFF: BOCEPREVIR)

	ANWENDUNGSGEBIET	VERGLEICHSTHERAPIE	AUSMASS UND WAHRSCHHEINLICHKEIT DES ZUSATZNUTZENS	ANZAHL PATIENTEN MIT ZUSATZNUTZEN	JAHRESTHERAPIEKOSTEN BEI PATIENTEN MIT ZUSATZNUTZEN
MSD	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Peginterferon alfa + Ribavarin	Erheblicher Zusatznutzen, Beleg	10 400	35 942 bis 46 629 Euro; Vergleichstherapie: 20 921 Euro
IQWiG	HCV-Infektion, therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Peginterferon alfa + Ribavarin	Zusatznutzen vorhanden, nicht quantifizierbar; Hinweise	10 400 (Untergrenze)	35 942 bis 46 629 Euro; Vergleichstherapie: 20 921 Euro
	HCV-Infektion, therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose	Peginterferon alfa + Ribavarin	Zusatznutzen vorhanden, nicht quantifizierbar; Hinweise		
	HCV-Infektion, Patienten mit Zirrhose	Peginterferon alfa + Ribavarin	Zusatznutzen nicht belegt		
	HCV-Infektion, Patienten mit Nullresponse auf vorgeschaltete Interferontherapie	Peginterferon alfa + Ribavarin	Zusatznutzen nicht belegt		

**Kein Zusatznutzen:** Keinen quantifizierbaren beziehungsweise belegbaren Zusatznutzen attestierte das IQWiG dem Produkt Victrelis.

dem Ergebnis, dass Clopidogrel + ASS grundsätzlich Vergleichstherapie sein sollte, aber für den Einsatz bei Patienten in der Subgruppe „mit perkutaner Koronarintervention nach Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung“ nicht zugelassen ist und daher zumindest in diesem Anwendungsgebiet nicht Vergleichstherapie sein kann. Die europäischen Zulassungsbehörden haben dagegen einen solchen Vergleich für das Zulassungsverfahren in diesem Anwendungsgebiet befürwortet. Als Folge forderte der G-BA für diese Subgruppe einen Vergleich gegen Prasugrel + ASS. Der Hersteller hat sich auf die Forderungen des G-BA aber nur zum Teil eingelassen. Grundsätzlich führt er in seinem Dossier den Nachweis des Zusatznutzens für das gesamte Anwendungsgebiet des akuten Koronarsyndroms, und zwar gegen Clopidogrel. Hilfsweise beschreibt er aber auch den Zusatznutzen in den vier einzelnen vom G-BA geförderten Anwendungsgebieten. Er hat also – wenn auch in einem Dokument – eigentlich zwei Dossiers vorgelegt.

Im Ergebnis kommt der Hersteller zu dem Schluss, dass Ticagrelor erheblichen Zusatznutzen aufweist; ausgenommen ist hiervon einzig die Anwendung nach aortokoronarer Bypassoperation (kein Zusatznutzen, da keine Daten). Dies relativiert das IQWiG, indem es ein Klassifikationsverfahren vorlegt, nachdem ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, aber lediglich in einem von vier Anwendungsgebieten. In allen anderen Anwendungsgebieten ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Auch über die Anzahl der betroffenen Patienten mit Zusatznutzen gibt es unterschiedliche Ansichten. Diese Zahl ist von großer Bedeutung, weil hiervon die Absatzmenge abhängt. Der betroffene Hersteller schätzt die Zielpopulation auf 214 050 Personen und legt hierfür umfangreiche Datenrecherchen vor. Dem IQWiG erscheinen diese Zahlen nicht nachvollziehbar, weil zu einem die verwendete Methode der Prävalenzermittlung aus Routinedaten in Zweifel gezogen wird, und zum anderen Patienten mit Kontraindikationen für Ticagrelor nicht herausgerechnet werden. Schließlich gab es noch Uneinigkeit hinsichtlich des Preises – und zwar für die Vergleichstherapie: Während der Hersteller die Preise für die Originalware ansetzt, geht das IQWiG davon aus, dass ausschließlich generische Produkte eingesetzt werden.

**Anders ist der Sachverhalt** beim dritten Bewertungsverfahren gelagert. MSD hat als Hersteller das Produkt Victrelis (Wirkstoff: Boceprevir) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeführt und hierzu Ende August 2011 das Nutzendossier vorgelegt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA in einem Beratungsgespräch die Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa und Ribavarin festgelegt.

Kritisch an dem Dossier ist die Frage, wie die für die Zulassung verwendeten Outcomeparameter zu interpretieren sind. Konkret geht es um dauerhaftes virologisches Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie uner-

wünschte Ereignisse. Der erstgenannte Endpunkt diente den Zulassungsbehörden als Wirksamkeitsnachweis und scheint auch in der Fachwelt allgemein akzeptiert: Sinkt die Viruslast dauerhaft, ist von einer Heilung auszugehen. Dieser Sichtweise ist das IQWiG nicht gefolgt. Eine sinkende Viruslast ist nach dem Verständnis des IQWiG ein Surrogatparameter, der bislang lediglich durch Beobachtungsstudien validiert ist. Insofern kann bei einem unbestrittenen Absinken der Viruslast kein patientenrelevanter Effekt sicher quantifiziert werden. Folglich kommt das IQWiG zu dem Ergebnis „Zusatznutzen, nicht quantifizierbar“ und sieht in der Aussagesicherheit nur einen Hinweis. In zwei Subindikationen (Patienten mit Zirrhose und Patienten mit Nullresponse auf die vorgeschaltete Therapie) wird der Zusatznutzen sogar als nicht belegt angesehen.

Dem kritischen Beobachter stellt sich damit die Frage, auf welcher Grundlage G-BA und IQWiG ein solches „Slicing“ durchführen. Immerhin erfolgt dies „post hoc“ und entbehrt damit nicht einer gewissen Willkür.

Spannend werden die nächsten Wochen: Erstens sind für die Jahreswende eine ganze Reihe von Nutzenbewertungen durch das IQWiG angekündigt. Zweitens erfolgt Mitte Dezember die erste G-BA-Entscheidung zum Zusatznutzen. Und danach geht es in die Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband. Erst dann zeigt sich, welche Bedeutung die Bewertungsergebnisse für den Erstattungspreis haben werden. ←