

# Ein Armutszeugnis

## Die Markteinführung von „Ocrevus“ machte die Grenzen der Nutzenbewertung sehr deutlich.

Als im Januar 2018 das MS-Medikament Ocrevus® (Wirkstoff: Ocrelizumab) verfügbar wurde, markierte dies in mehrerer Hinsicht ein Novum. Das Medikament wurde mit einem enormen, bisher nie da gewesenen Marketingaufwand beworben und zielte damit auf eine Gruppe Patienten ab, für die es zuvor keine MS-Medikamente gab: Betroffene mit chronisch progredienter MS. Die Erwartungshaltung bei Betroffenen und Neurologen war groß und auch der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) ließ sich überzeugen, was gleichermaßen neu und erstaunlich ist, denn die Daten aus den Zulassungsstudien sind überhaupt nicht vielversprechend.

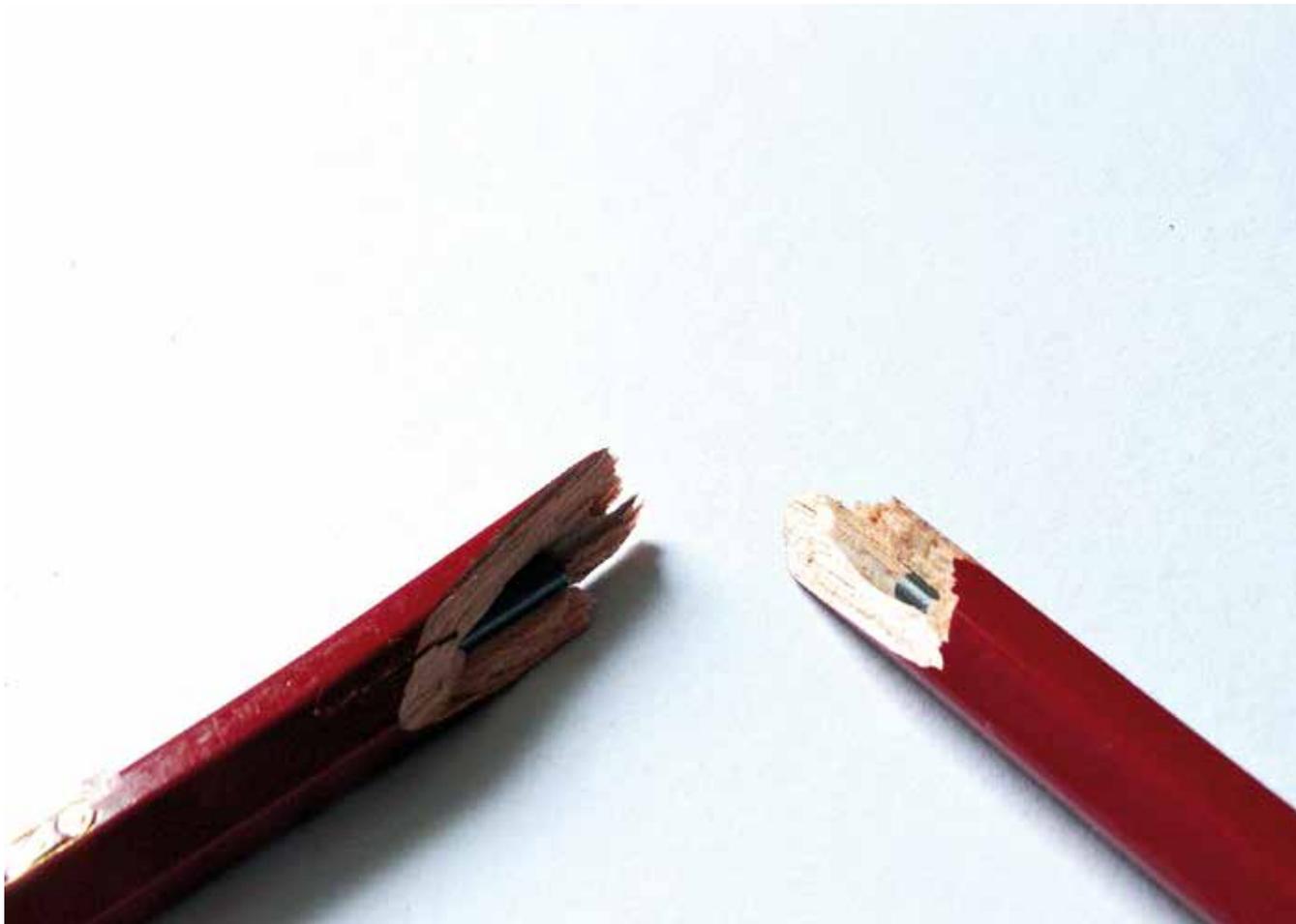
***Die meisten Betroffenen mit chronisch progredienter MS werden von diesem Medikament gar nicht profitieren.***

Aktuelle, flächendeckende Zahlen sind für Deutschland nicht veröffentlicht, aber das MS-Register der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) gibt an, dass von den bis 2016 dort dokumentierten 48.386 Betroffenen 11.492 (24,8%) eine sekundär chronisch progrediente MS entwickelt haben und 3.480 (7,5%) eine primär chronisch progrediente MS.<sup>1</sup> Bei einer solch großen Gruppe war es nur eine Frage der Zeit, bis ein Medikament für diese Betroffenen auf den Markt kommen würde. Und in der Tat, in den Zulassungsstudien zu Ocrevus hatte diese Therapie auch Wirkung bei der primär progredienten Form der MS gezeigt. Zugelassen wurde Ocrevus dann zur „Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung“ und zur „Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungs-

merkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind“. Hohe Erwartungen von Betroffenen und Neurologen waren durch eine enorme Werbeoffensive seitens des Herstellers geschürt worden: Roche bezeichnete das neue Medikament bereits vor der Zulassung in den USA als „Durchbruch“ oder „Revolution“ in der Behandlung der MS, und diese Superlative wurde seither vielfach aufgegriffen und verbreitet.<sup>2</sup> Aber schon bei der europäischen Zulassung kam Enttäuschung auf, denn die Behandlung ist nur für Betroffene mit früher PPMS-Erkrankung, die eine hohe Entzündungsaktivität aufweisen, vorgesehen. Die meisten Betroffenen mit chronisch progredienter MS werden also von diesem Medikament gar nicht profitieren, eine Tatsache, die in der Werbung für Ocrevus aber kaum erwähnt wurde.

### ***Die Bewertung des Zusatznutzens***

Mit der europäischen Zulassung wurde das Medikament auch in Deutschland verfügbar. Bei neuen Medikamenten erfolgt im Laufe des ersten Jahres eine Bewertung des Zusatznutzens. Diese Prüfung wird durch den GBA durchgeführt. Das ist normalerweise eine sehr wirksame Methode, um Medikamente, die mit großem Bausch und Pomp auf den Markt kamen, sozusagen wieder „auf den Boden zu holen“. Dabei wird geprüft, ob im Vergleich zu bereits etablierten Vergleichstherapien, den so genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), überhaupt ein Vorteil vorliegt. Das Verfahren ist streng reglementiert. Zunächst muss der pharmazeutische Hersteller, hier die Firma Roche, ein Dossier zur Wirksamkeit ihres Medikamentes vorlegen. Dieses wird dann vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Anschließend berät und beschließt der GBA über den Zusatznutzen. Zu Ocrelizumab ist dies gerade erfolgt, das Ergebnis wurde im Beschlusstext veröffentlicht.<sup>3</sup> Die Feststellung eines Zusatznutzens ist vor allem aus einem Grund für die Pharmafirmen interessant: es geht um Geld. Die für die Ocrelizumab-Therapie aufgewendeten Jahres-therapiekosten belaufen sich zurzeit auf 31.576,42 €, mit Ausnahme von Alemtuzumab kosten alle vergleichbaren Immuntherapien teils deutlich weniger, nämlich



zwischen 11.263,55 (Glatirameracetat) und 29.781,70 (Natalizumab) Euro. Ab dem zweiten Jahr nach Zulassung dann kann der Preis abgesenkt werden. Der vom GBA nunmehr beschlossene Zusatznutzen ist die Grundlage der kommenden Preisverhandlungen.

#### **Wie lief im konkreten Fall die Bewertung ab?**

Der GBA hatte im Rahmen der Nutzenbewertung die Gruppe der MS-Betroffenen, für die Ocrelizumab zugelassen ist, in drei Untergruppen aufgeteilt: a) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS), deren Erkrankung nicht hochaktiv ist. b) Erwachsene Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit hochaktiver Erkrankung und c) Erwachsene Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS). Die Gruppen a) und b) beinhalten auch Betroffene mit sekundär progredienter MS (SPMS), sofern sie noch Schübe bekommen.

Das IQWiG hatte in seiner ersten Nutzenbewertung für die drei Gruppen keine einheitliche Bewertung des Medikamentes geliefert. Stattdessen wurde für die Gruppen a) und b) teils ein beträchtlicher Zusatznutzen, für die Gruppe c) aber sogar ein

geringerer Zusatznutzen als die jeweilige zVT festgelegt.<sup>4</sup> Letzteres bedeutete, dass die PPMS-Betroffenen mit Ocrelizumab schlechter standen als die ohne. Hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen kam das IQWiG zu einer relativ milden Bewertung, weil es ausschließlich die klinischen Nebenwirkungen im Verlauf der Studiendauer der Ocrelizumab-Studien hinzu zog, nicht aber pathologische Laborwerte, die zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei jahrelanger Dauertherapie führen können. Prinzipiell ist es zwar richtig, veränderte Laborwerte nicht genau so hoch wie symptomatische Nebenwirkungen zu gewichten, doch im Falle von Ocrelizumab ist aufgrund des Wirkmechanismus davon auszugehen, dass im Laufe der Zeit sich ein ausgeprägtes Antikörpermangelsyndrom, also eine Immunschwäche, einstellen wird. Man kennt dies, wie Prof. Hemmer vom Kompetenznetz Multiple Sklerose bei der mündlichen Anhörung vor dem GBA konstatierte, bereits von Rituximab, einem schon länger auf dem Markt befindlichen Medikament der Fa. Roche mit identischem Wirkmechanismus.<sup>5</sup> Auch das Krebsrisiko dieser Dauerimmuntherapie kann sich innerhalb von den wenigen Behandlungsjahren, die bisher bei Ocrelizumab bekannt sind, noch überhaupt nicht manifestiert haben. Es ist recht komplex, wie die Bewertung des IQWiG zustande kommt, und die Me-



*Vielleicht sind die Strukturen  
der Nutzenbewertung nicht  
mehr zeitgemäß.*

thodik stößt immer wieder auf Kritik. So muss sich der GBA auch nicht an die IQWiG-Bewertung halten, sondern kann noch andere Gesichtspunkte in seine Entscheidung einfließen lassen. Im Falle von Ocrelizumab stellte sich während des Stellungnahmeverfahrens heraus, dass der pharmazeutische Unternehmer Roche für die Bewertung der „hochaktiven“ Gruppe ungeeignete Daten vorgelegt hatte, die er erst im Anschluss noch nachlieferte. Daraus resultierte dann eine Neubewertung durch das IQWiG dahingehend, dass in Gruppe b) bei den hochaktiven MS-Betroffenen überhaupt kein Zusatznutzen festgestellt wurde im Vergleich zur zVT.

Der GBA schloss sich anschließend dem IQWiG in Bewertung von Gruppe b) an, legte einen nur geringen Zusatznutzen für Gruppe a) fest, aber stufte die Bewertung in Gruppe c) mit PPMS herauf auf „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“. Wie kam er dazu und was bedeutet dies überhaupt?

Das IQWiG hatte den geringeren Zusatznutzen so begründet, dass die Daten statistisch nicht genug abgesichert waren, um eine bessere Wirkung auf die Behinderungprogression zu belegen, während gleichzeitig Ocrelizumab nun einmal Nebenwirkungen hat, deshalb kamen sie zu dem Negativergebnis. Dieses Ergebnis hätte einen Verordnungsausschluss für Ocrelizumab bei PPMSlern bedeutet. Der GBA hat jedoch die Daten als statistisch abgesichert betrachtet, und die Nebenwirkungen nicht als so gravierend. Die Studienergebnisse, auf die sich die Zulassung von Ocrelizumab stützt, sind in ihrem Ausmaß jedoch so gering, dass auch der GBA hier nur den geringstmöglichen Zusatznutzen vergeben hat. Auf diese Weise kann das Medikament weiter für PPMS-Betroffene verordnet werden, sofern der behandelnde Arzt einen möglichen Nutzen sieht.

#### *Wie lässt sich all das bewerten?*

Wenn ein Medikament mit so vielen Erwartungen und solch hohen Marketingkosten verknüpft ist, kann man sich den Druck auf GBA und IQWiG in so einem Nutzenbewertungsverfahren vorstellen. Größtmögliche Sorgfalt ist hier wichtig, und schnelle Entscheidungen, die auf ungeeigneten Daten basieren, sind zu vermeiden. Zum Wohl der MS-Patienten. Man muss sich ernsthaft fragen, wem die Entscheidung etwas nutzt, Ocrelizumab einen Zusatznutzen, wenn auch nur den geringstmöglichen, zu vergeben, und auf wessen Seite der GBA hier stand. Vielleicht sind die Strukturen der Nutzenbewertung nicht mehr zeitgemäß und müssen überarbeitet werden. In jedem Fall wurde viel Arbeit investiert, um ein Medikament zu bewerten, bei dem sich weder für Betroffene mit schubförmiger MS noch für PPMS-Betroffene die großen Erwartungen bestätigt haben. Statistisch ist der Mehrwert in allen Gruppen entweder nicht belegt oder gering. Aber Ocrelizumab bleibt nicht nur auf dem Markt, sondern kann und wird MS-Patienten verordnet werden. Bleibt nur zu hoffen, dass in der kommenden neuen MS-Leitlinie verantwortungsvolle, begrenzende Therapieempfehlungen für die Anwendung von Ocrelizumab verabschiedet werden, um wirklich nur diejenigen zu behandeln, die davon profitieren können.

*Jutta Scheiderbauer*