

IQWiG-Berichte – Nr. 236

**Siltuximab –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G14-06
Version: 1.0
Stand: 19.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Siltuximab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.06.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard Schlenk, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Andreas Gerber-Grote
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Siltuximab, Riesenlymphknotenhyperplasie, Nutzenbewertung

Keywords: Siltuximab, Giant Lymph Node Hyperplasia, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	8
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	10
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	11
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
6 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Siltuximab	7
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HHV-8	humanes Herpesvirus-8
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCD	Multicentric Castleman's Disease (multizentrische Castleman-Krankheit)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Siltuximab ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit (Multicentric Castleman's Disease, MCD), die negative Testergebnisse für das humane Immunodefizienz-Virus (HIV) und das humane Herpesvirus (HHV)-8 haben, und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die multizentrische Castleman-Krankheit nachvollziehbar. Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Zielpopulation berücksichtigt der pU die Fachinformation von Siltuximab.

Laut Fachinformation [2] besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman-Krankheit, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass die Datenlage zu Prävalenz und Inzidenz der MCD insbesondere sehr dünn ist. Da die Krankheit unspezifisch als D36.0 im ICD-10 [3] und als 785.6 Vergrößerung der Lymphknoten im ICD-9 [4] kodiert wird, eignen sich Sekundärdaten nur begrenzt.

Der pU geht daher wie folgt vor: Er zieht internationale Publikationen zu Prävalenz, Inzidenz, medianem Überleben und dem Anteil von Patienten heran, die HIV- und HHV-8-negativ sind, und speist die von ihm gefundenen Daten in ein Modell ein.

Daten zu Prävalenz bzw. Inzidenz werden aus Robinson et al. (2014) [5] und Mehra et al. (2012) [6] genommen. In der ersten Publikation werden 2 US-amerikanische Zentren mit insgesamt 59 Patienten über den Zeitraum 2000 bis 2009 retrospektiv ausgewertet. Hochgerechnet auf die USA wurde von den Autoren der Studie eine 10-Jahres-Prävalenzrate von 0,65 bzw. 2,37 Fällen pro 1 Mio. Einwohner errechnet. In der zweiten Publikation wird eine von IMS Health zur Verfügung gestellte Datenbank mit etwa 27 Mio. US-Amerikanern zugrunde gelegt, die 3 oder mehr Jahre kontinuierlich versichert waren. Daraus ergab sich eine Inzidenzrate von 5 bis 6 Fällen pro 1 Mio. Personenjahren. Das mediane Überleben soll laut pU nach Zhu et al. (2013) [7] 34 Monate und nach Chronowski et al. (2001) [8] und Herrada et al. (1998) [9] 19 Monate betragen.

Um die Teilmenge der Patienten mit MCD zu berechnen, die weder HIV- noch HHV-8-positiv sind, greift der pU auf Werte aus Robinson et al. (2014) [5] mit 85 % und 83 % sowie Talat und Schulte (2011) [10] mit 76 % zurück, wobei sich letztere Publikation nur auf Personen ohne HIV bezieht.

Mit diesen Angaben berechnet der pU 4 Szenarien, indem er neben dem medianen Überleben entweder die Angaben zur Prävalenz oder zur Inzidenz fix hält und dann die jeweils andere Größe, also Inzidenz und Prävalenz, errechnet. Für die Prävalenz ergeben sich zwischen 136

und 857 Fälle und für die Inzidenz zwischen 51 und 306 Fälle in der Zielpopulation bezogen auf das Jahr des Markteintritts von Siltuximab. Den Anteil der GKV-Versicherten (86,8 %) gibt der pU mit 118 bis 744 Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zum einen sind nicht alle Angaben in der vom pU zitierten Literatur zu finden. Insbesondere die Angaben zum medianen Überleben sind nicht zutreffend. Zum anderen haben die zitierten Publikationen Schwächen.

Robinson et al. (2014) [5] stellt Daten von 2 US-amerikanischen Zentren dar. Die Repräsentativität ist somit selbst für die USA unklar. Auch ist nicht nachzurechnen, wie die Autoren auf die 10-Jahres-Prävalenz mit 0,65 bis 2,4 Fällen pro 1 Mio. Einwohner und die Inzidenzrate mit 0,15 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner kommen. Auch die Übertragung auf Deutschland (bspw. Altersadjustierung der Angaben) wird nicht diskutiert.

In Zhu et al. (2013) [7] gibt es keine Angaben zum medianen Überleben. Die Angabe von 34 Monaten ist das mediane Follow-up. Abgesehen davon umfasst diese Publikation, die retrospektiv Fälle der Jahre 2004 bis 2012 an einem chinesischen Krankenhaus dokumentiert, nur 10 Patienten. Laut Chronowski et al. (2001) [8], einer Studie mit 9 Patienten mit MCD, leben noch alle Patienten bei einer mittleren Nachbeobachtung von 65 Monaten. Bei Herrada et al. (1998) [9] schließlich werden Daten eines texanischen Zentrums der Jahre 1977 bis 1995 zitiert. Abgesehen vom Alter dieser Daten wird dort auf Angaben zum medianen Überleben aus 3 Publikationen des Jahres 1985 weiter verwiesen; die zusammenfassende Darstellung in einer Tabelle mit weiteren Patienten ist aber nicht nachvollziehbar.

Abgesehen davon, dass also die vom pU zitierten Quellen seine Annahmen zum medianen Überleben nicht stützen, ergibt sich aus den neueren Publikationen ein anderes Bild: Nach Robinson et al. (2014) [5] leben bei einem medianen Follow-up von 35 Monaten und 2 Jahren durchgehender Dokumentation in den Patientenakten 92 % der 59 Patienten mit MCD. Auch bei Talat und Schulte (2011) [10], einem systematischen Review, ergibt sich ein medianes Überleben von länger als 36 Monaten. In dieser Publikation sind von den 384 Patienten mit MCD ohne HIV nach 36 Monaten 45,4 % verstorben; es leben also noch mehr als 50 %. Nach 5 Jahren Beobachtung leben nach Dispenzieri et al. (2012) [11] noch 65 % der 60 Patienten mit MCD.

Um die Teilmenge der Patienten mit MCD zu berechnen, die weder HIV- noch HHV-8-positiv sind, greift der pU auf Werte aus Robinson et al. (2014) [5] und Talat und Schulte (2011) [10] zurück. Bei Robinson et al. (2014) [5] sind die absoluten Zahlen der Patienten ohne HIV (85 %) und HHV-8 (83 %) identisch. Daraus lässt sich nicht ableiten, wie groß die Schnittmenge von Patienten ist, die für beide Viren negativ sind. Die Annahme des pU, dass die Viren unabhängig voneinander auftreten und daher ihre Anteile multiplikativ verknüpft werden können, wurde nicht begründet. Der Unterschied von 2 Prozentpunkten ergibt sich vielmehr daraus, dass die Grundgesamtheit bei HIV um einen Patienten größer ist.

Die Berechnungen des pU auf Basis seiner Angaben zum medianen Überleben sind damit kritisch zu sehen. Im Abgleich mit den eigenen Berechnungen (siehe nächster Abschnitt) ist die vom pU ermittelte Untergrenze dennoch als plausibel anzusehen; die Obergrenze müsste höher angesetzt werden, da sie von den Angaben zum medianen Überleben abhängt, die sich anders darstellen, als es der pU annimmt.

Eigene Berechnungen zur Größe der GKV-Zielpopulation basieren auf folgenden Annahmen:

Prävalenzansatz: Dazu wird der obere Wert der 10-Jahres-Prävalenz nach Robinson et al. (2014) [5] herangezogen. Dies entspricht dem Szenario 1 des pU in Tabelle 3-2 (S. 27 Modul 3).

Inzidenzansatz: Analog zum Szenario 4 des pU in Tabelle 3-2 (S. 27 Modul 3) der untere Wert der Inzidenzrate nach Mehra et al. (2012) [6] (5 Fälle pro 1 Mio. Personenjahre) genommen. Eine Angabe für das mediane Überleben ist allerdings aus keiner der oben zitierten Publikationen ableitbar. Abweichend vom Vorgehen des pU im Szenario 4, das diesem Ansatz entspricht, wird dennoch aus den oben vorgestellten Publikationen ein näherungsweise medianes Überleben von 3 bzw. 5 Jahren angesetzt.

Für beide Ansätze werden die Anteile für HIV- und HHV-8-negative Patienten nach Talat und Schulte (2011) [10] mit 76 % bzw. Robinson et al. (2014) [5] mit einmalig 83 % angewendet. Der Anteil der GKV-Versicherten wird mit 86,8 % bei einer Einwohnerzahl von 80,8 Mio. in Deutschland angesetzt.

Daraus ergibt sich, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Basis der Prävalenz bei 128 Patienten und auf Basis der Inzidenz bei 873 bis 1455 Patienten liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU nimmt an, dass sich Prävalenz und Inzidenz nicht wesentlich ändern. Mangels Daten kann diese Einschätzung weder bestätigt noch widerlegt werden.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Siltuximab kann laut Fachinformation dauerhaft angewendet werden.

3.2.2 Verbrauch

Siltuximab wird mit 11 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als Infusion verabreicht. Der pU setzt ein Durchschnittsgewicht von 70 kg an, das aber in der vom pU genannten Quelle nicht zu finden ist. Laut Mikrozensus beträgt das Durchschnittsgewicht in Deutschland 75,6 kg

[12]. Damit ist der Verbrauch pro Gabe durchschnittlich 831,6 mg. Das entspricht 2 Packungen zu 400 mg und einer Packung zu 100 mg pro Gabe.

3.2.3 Kosten

Der pU stellt die Kosten laut Lauer-Taxe vom 15.06.2014 korrekt dar. Setzt man 17,33 Zyklen an, wie der pU selbst schreibt, und geht von einem höheren durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg aus, das auch anderen Dossierbewertungen zugrunde liegt, ergeben sich Gesamtkosten für das Arzneimittel allein von 128 724,81 € pro Patient und Jahr.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU stellt die laut Fach- und Gebrauchsinformation zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen korrekt zusammen.

In den Folgejahren würden sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen leicht reduzieren, da die Fachinformation die Kontrolle der Blutwerte nur noch im Abstand von 3 Gaben empfiehlt, während im ersten Jahr die Blutwerte vor jeder Gabe kontrolliert werden sollen. Ein weiterer minimaler Unterschied ergibt sich, wenn für die entsprechenden Blutwerte abweichend vom pU EBM-Ziffer 32122 angesetzt wird.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Siltuximab

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (118 bis zu 744 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (128 Patienten nach Prävalenzansatz oder 873 bis zu 1455 Patienten nach Inzidenzansatz)
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind	112 419,81	13 265 537,98 bis zu 83 640 341,19	129 019,42	16 514 486,25 bzw. 112 656 313,46 bis 187 760 522,44

a: Der pU hat ein nicht mit Quellen belegtes durchschnittliches Körpergewicht angesetzt. Hier handelt es sich um das durchschnittliche Körpergewicht nach Mikrozensus [12].
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HHV-8: humanes Herpesvirus-8; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MCD: multizentrische Castleman-Krankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass es keine Therapiealternativen gibt. Daher kommt die ganze Zielpopulation in Frage. Er verweist aber auch auf die Kontraindikationen laut Fachinformation, wobei er keine Angaben zu ihrer Häufigkeit macht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Angesichts der schwierigen Datenlage hat der pU eine Spanne für die Zielpopulation vorgelegt. Auch wenn diese Berechnung zum Teil auf nicht nachvollziehbaren Annahmen (z. B. zum medianen Überleben) beruht, liegt die Schätzung wahrscheinlich im Bereich plausibler Werte.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Siltuximab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multizentrischer Castleman Krankheit, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind	118–744 ^a	Mangels Daten zum medianen Überleben sind die Berechnungen des pU nicht nachvollziehbar. Die Zielpopulation kann unter Zugrundelegung von aus der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gestützten Annahmen zum (medianen) Überleben jedoch von 128 Patienten bis 1455 Patienten reichen. Somit liegt die Schätzung des pU wahrscheinlich im Bereich plausibler Werte für die Zielpopulation.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HHV-8: humanes Herpesvirus-8; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; MCD: multizentrische Castleman-Krankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Siltuximab	Erwachsene Patienten mit MCD, die HIV-negativ und HHV-8-negativ sind	112 419,81 ^a	Der pU hat zum einen ein falsch zu niedriges Durchschnittsgewicht für die Dosierung angesetzt. Zum anderen müssen 17,33, nicht 17 Zyklen angesetzt werden. Dies hat der pU zwar selbst angeführt, dann aber mit der niedrigeren Zykluszahl gerechnet. Damit ergeben sich Kosten von 129 019,42 € pro Patient und Jahr.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HHV-8: humanes Herpesvirus-8; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; MCD: multizentrische Castleman-Krankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 29.07.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
2. Janssen. Sylvant: Fachinformation [online]. 06.2014 [Zugriff: 30.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Kapitel II: Neubildungen (C00-D48); gutartige Neubildungen (D10-D36) [online]. In: ICD-10-GM; Version 2014. 20.09.2013 [Zugriff: 29.07.2014]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-d10-d36.htm>.
4. 2014 ICD-9-CM diagnosis code 785.6: enlargement of lymph nodes [online]. In: ICD9Data.com. [Zugriff: 29.07.2014]. URL: <http://www.icd9data.com/2014/Volume1/780-799/780-789/785/785.6.htm>.
5. Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, Dispenzieri A, Vermeulen J, Payne K et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol* 2014; 165(1): 39-48.
6. Mehra M, Cossrow N, Stellhorn R, Vermeulen J, Desai A, Munshi N. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence of Castleman's disease [Poster]. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 08.-11.12.2012; Atlanta, USA.
7. Zhu SH, Yu YH, Zhang Y, Sun JJ, Han DL, Li J. Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients. *Med Oncol* 2013; 30(1): 492.
8. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001; 92(3): 670-676.
9. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998; 128(8): 657-662.
10. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16(9): 1316-1324.
11. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87(11): 997-1002.
12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 24.01.2011 [Zugriff: 29.07.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schlenk, Richard	nein	ja/nein	ja/nein	ja/nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?