

IQWiG-Berichte – Nr. 252

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

Dossierbewertung

Auftrag: G14-08
Version: 1.0
Stand: 24.10.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.07.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-08

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:

- Robert Dengler, Schwerpunktpraxis Hämatologie und Onkologie, Regensburg

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:

- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Min Zhou

Schlagwörter: Obinutuzumab, Leukämie – B-Zell- – Chronische, Nutzenbewertung

Keywords: Obinutuzumab, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, 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)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
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)	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Obinutuzumab.....	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
CLL	chronische lymphatische Leukämie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Obinutuzumab wird in Kombination mit Chlorambucil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Obinutuzumab ist 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 [1].

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

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.

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

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation von Obinutuzumab [2].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei seiner Berechnung der Zielpopulation von Obinutuzumab auf ein Forschungsprojekt des Instituts für Sozialmedizin und Epidemiologie der Universität Lübeck.

Zunächst wird die Inzidenz der CLL für das Jahr 2015 geschätzt. Dazu dienen Fallzahlen epidemiologischer Krebsregister einiger deutscher Bundesländer aus den Jahren 2006 bis 2010. Diese werden zur Bildung von altersspezifischen Krankheitsraten verwendet, die wiederum auf die altersspezifische Bevölkerung des Jahres 2015 angewendet werden. Es resultieren 5256 Patienten, die im Jahr 2015 neu an einer CLL erkranken.

Um die Patienten mit CLL zu erfassen, die im Jahr 2015 erstmalig eine Therapie erhalten (nicht vorbehandelte Patienten), unterteilen sich die neu erkrankten Patienten in unmittelbar behandlungsbedürftig (symptomatisch, 36,4 %) und nicht unmittelbar behandlungsbedürftig (asymptomatisch, 63,6 %) nach Diagnose. Die Daten zur Berechnung der Anteile wurden im Zeitraum von 1991 bis 2006 erhoben [3,4].

Zusätzlich werden mithilfe eines Markov-Modells die Patienten mit CLL ermittelt, die nach einer Diagnose ohne medikamentöse Therapie abwartend beobachtet und im Jahr 2015 erstmalig behandlungsbedürftig werden. Die Übergangswahrscheinlichkeit vom asymptomatischen Zustand zum symptomatischen Zustand beträgt monatlich 0,65 % und wird durch Daten aus Publikationen im Zeitraum von 1991 bis 2009 ermittelt [4-6].

Sowohl die neu erkrankten Patienten, die unmittelbar behandlungsbedürftig sind (1913 Patienten), als auch die Patienten, die 2015 im Krankheitsverlauf erstmalig behandlungsbedürftig werden (1648 Patienten), werden in den weiteren Rechenschritten zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation betrachtet.

Anhand von 2 Veröffentlichungen (mit Daten erhoben zwischen 1994 bis 2006) werden die Anteile von Patienten bestimmt, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (31,5 % mit einer Spanne von 25,7 % bis 46,1 %) [7,8].

Für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ermittelt der pU einen Anteil von 89 %.

Für 2015 beträgt die GKV-Zielpopulation für Obinutuzumab laut pU 997 Patienten mit einer Spanne von 818 bis 1477 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation beschreibt der pU nachvollziehbar. Einige Berechnungen sind nicht bis ins Detail dargestellt. Dies betrifft beispielsweise die Hochrechnung der Inzidenz der CLL aus den Fallzahlen der Krebsregister und die Berechnungen der Übergangswahrscheinlichkeiten der asymptomatischen Patienten mit CLL im Markov-Modell.

Außerdem beruhen die Berechnungen der Anteile auf internationalen Studien mit teils älteren Daten, sodass die Übertragbarkeit auf Deutschland nicht sichergestellt ist.

Die Studie von Extermann et al. (1998) [7] zur Ermittlung der Patienten, die für eine vollständige Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind, ist nur bedingt verwendbar. Denn unter anderem erhebt sie Daten, die nicht ausschließlich auf Patienten mit CLL beruhen. Weiterhin zieht der pU eine Veröffentlichung von Thurmes et al. (2008) [8] heran. Darin werden Patientenkollektive identifiziert, die wiederum nicht die spezifischen Kriterien aufweisen, die nach den Therapieempfehlungen erforderlich sind. Dieser Unsicherheit trägt der pU mit der Angabe einer Spanne Rechnung.

Insgesamt sind die Angaben zu der GKV-Zielpopulation in ihrer Größenordnung dennoch plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet in den zukünftigen Jahren einen tendenziellen Anstieg der Zielpopulation, den er mit der Alterung der Bevölkerung begründet. Dies ist nachvollziehbar.

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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind für Obinutuzumab nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

Laut Fachinformation ist Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil anzuwenden. In der Fachinformation für das Kombinationsarzneimittel Chlorambucil [9] steht: „Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt; sie richtet sich nach dem Behandlungsprotokoll sowie der zugrunde liegenden Erkrankung.“ Eine vorgegebene Behandlungsdauer von Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab ist der Fachinformation nicht zu entnehmen. Basierend auf Eichhorst et al. 2009 [10] geht der pU daher von einer Behandlungsdauer von 6 Zyklen à 28 Tage aus, was der Behandlungsdauer mit Obinutuzumab entspricht. Chlorambucil wird in jedem Zyklus am Tag 1 und Tag 15 eingenommen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Obinutuzumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation.

In der Fachinformation für Chlorambucil [9] steht: „Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für weitergehende Informationen über die Behandlungsschemata sollte die entsprechende Literatur zu Rate gezogen werden.“ Eine Angabe zur genauen Dosierung liegt nicht vor. Daher bezieht sich der pU auf eine Dosierung, die unter anderem in der Zulassungsstudie von Obinutuzumab zugrunde gelegt wurde [11]. Die Dosis beträgt 0,5 mg/kg Körpergewicht am Tag 1 und Tag 15 eines Zyklus. Für den Jahresverbrauch ist pro Patient bei dem zugrunde gelegten durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg [12] ein Verwurf zu berücksichtigen. Dies hat der pU vernachlässigt.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Obinutuzumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2014, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Chlorambucil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Folgende Arzneimittel sind für die Prämedikation bei Obinutuzumab zu verwenden: Kortikosteroid, Analgetikum / Antipyretikum und Antihistaminikum. Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel zur Prämedikation geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2014 wieder. Die Berechnung des pU für die Prämedikation mit einem Kortikosteroid beruht jedoch auf einer nicht patientengerechten Klinikpackung, deren Darreichungsform außerdem nicht für die geforderte intravenöse Verabreichung geeignet ist. Weiterhin sind die nicht verschreibungspflichtigen Analgetika / Antipyretika und oralen Antihistaminika in der betrachteten Indikation von der GKV-Erstattung ausgeschlossen [13], deren Kosten der pU aber berücksichtigt hat. Daher berechnet das Institut die Kosten für die Prämedikation allein auf Grundlage eines Kortikosteroids. Beispielhaft wurde eine Dosierung von 20 mg Dexamethason je Gabe angesetzt. Die Prämedikation mit einem Kortikosteroid ist für alle Patienten nur bei den ersten 2 Infusionen von Obinutuzumab erforderlich, sodass die Berechnung auf einem Festbetrag von 16,59 € mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2014 beruht.

Alle anderen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind bis auf den im Folgenden erläuterten Punkt nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation. So ist laut Fachinformation [2] bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Obinutuzumab eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus durchzuführen. Diese berechnet der pU nicht. Das Institut berücksichtigt die Testung (Oberflächenantigen- und Antikörperstatus) in den Jahrestherapiekosten. Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe werden gesondert dargestellt.

Insgesamt ergibt sich eine geringe Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Obinutuzumab

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (997 Patienten mit einer Spanne von 818 bis 1477 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (818 bis 1477 Patienten)
Obinutuzumab	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	38 015,46 ^{ab}	37 901 414 ^{abc}	38 068,43 ^{ab}	31 139 976 bis 56 227 071 ^{ab}
a: exklusiv Hilfstaxe (536,00 €) b: Grundpauschalen sind nicht berücksichtigt. c: Der pU stellt die Kosten für den Punktschätzer (997) dar. CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU rechnet mit einem Versorgungsanteil von 38 % der GKV-Zielpopulation. Diesen Anteil begründet er unter anderem mit internen Annahmen, die sich auf quantitative Marktforschung stützen, und mit Daten zu Therapieabbrüchen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zu der GKV-Zielpopulation sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei den Kosten ergibt sich eine geringe Abweichung der Jahrestherapiekosten. Diese resultiert hauptsächlich aus der Berücksichtigung des Verwurfs von Chlorambucil, der Testung auf das Hepatitis-B-Virus vor Beginn der Behandlung und der Verwendung einer patientengerechten Packungsgröße eines Kortikosteroids.

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

Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet 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	Kommentar
Obinutuzumab	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	997 (818 bis 1477) ^a	Die Angaben zu der GKV-Zielpopulation sind in ihrer Größenordnung plausibel.
a: Angabe des pU CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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
Obinutuzumab	erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind	38 015,46 ^{ab}	Es ergibt sich eine geringe Abweichung der Jahrestherapiekosten pro Patient. Diese resultiert hauptsächlich aus der Berücksichtigung des Verwurfs von Chlorambucil, der Testung auf das Hepatitis-B-Virus vor Beginn der Behandlung und der Verwendung einer patientengerechten Packungsgröße eines Kortikosteroids.
a: Angabe des pU b: exklusiv Hilfstaxe (536,00 €) CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
2. Roche. Gazyvaro: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 04.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Diehl LF, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1999; 86(12): 2684-2692.
4. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, Zent CS, Slager S, Bowen DA et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2009; 115(2): 363-372.
5. Molica S, Mauro FR, Callea V, Giannarelli D, Lauria F, Rotoli B et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica* 2010; 95(3): 464-469.
6. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4088-4095.
7. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1582-1587.
8. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(1): 49-56.
9. Aspen. Leukeran 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16): 3382-3391.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101-1110.
12. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. [Zugriff: 01.10.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht): Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie; gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 29.09.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.

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
Dengler, Robert	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	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?