

IQWiG-Berichte – Nr. 498

**Venetoclax
(chronische lymphatische
Leukämie) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G16-14
Version: 1.0
Stand: 28.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Venetoclax (chronische lymphatische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.12.2016

Interne Auftragsnummer:

G16-14

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Hüttmann, Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen

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:

- Christopher Kunigkeit
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Venetoclax, Leukämie – B-Zell- – Chronische, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Venetoclax, Leukemia – Lymphocytic – Chronic – B-Cell, Health Care Costs, Epidemiology

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)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten.....	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	12
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
17p-Deletion	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TP53-Mutation	Mutation im Gen des Tumorsupressorproteins 53

1 Hintergrund

Venetoclax ist ein Medikament zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) für eine spezifische Patientengruppe 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 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 GKV

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 (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 hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (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]).

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 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 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 er korrekt gemäß der Fachinformation von Venetoclax [2]:

- Erwachsene mit CLL, die eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion) oder Mutation im Gen des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53-Mutation) aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) nicht geeignet sind oder die ein Therapieversagen zeigten,
- Erwachsene mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 9 Schritten:

1) Prävalenz und Inzidenz der CLL

Zunächst schätzt der pU die Prävalenz der CLL für das Jahr 2016. Basierend auf einer Analyse von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen für den Zeitraum 1998 bis 2002 legt der pU als Untergrenze eine Prävalenzrate der CLL von 4,53 pro 10 000 Personen zugrunde [3]. Als Obergrenze entnimmt er einer Analyse, die sich auf Daten der Techniker Krankenkasse für den Zeitraum 2007 bis 2008 bezieht, eine Prävalenzrate von 4,95 pro 10 000 Personen [4].

Bezogen auf eine Bevölkerungszahl von 81 579 000 (Vorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2016 [5]) schätzt der pU die Prävalenz der CLL auf 36 955 bis 40 382 Patienten für das Jahr 2016.

Der pU legt seinen Berechnungen zudem eine Inzidenz von 5232 Patienten mit CLL für das Jahr 2016 zugrunde, die er aus einer Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) publiziert in dem Jahr 2015 ableitet [6].

2) Anzahl der Patienten mit CLL in Erstlinientherapie

Im nächsten Schritt bestimmt der pU die Anzahl der Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie. Dazu zieht er zunächst Daten aus einer Analyse heran, die sich auf eine

Befragung in 817 deutschen Behandlungszentren aus dem Jahr 2011 bezieht [7]. Unter Berücksichtigung der Verteilung der einzelnen Binet-Stadien bei Diagnosestellung und den jeweiligen Anteilen der Patienten mit sofortigem Behandlungsbeginn ermittelt der pU, dass 35,53 % der Patienten mit einer Erstdiagnose eine sofortige Therapie erhalten. Diesen Wert legt er als Untergrenze fest. Eine Obergrenze erhält der pU, indem er die gleiche Berechnung für die Binet-Stadien A und B durchführt und zusätzlich annimmt, dass entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) alle Patienten in Binet-Stadium C eine sofortige Erstlinientherapie erhalten [8]. So bestimmt der pU eine Obergrenze von 38,61 %. Anschließend überträgt er die Anteilsspanne auf die Inzidenz der CLL für das Jahr 2016. Laut pU ergeben sich 1859 bis 2020 Patienten mit CLL, die nach initialer Diagnose sofort eine Erstlinientherapie erhalten.

Um zusätzlich die Anzahl der Patienten mit CLL zu ermitteln, die zunächst nach abwartender Beobachtung eine Erstlinientherapie erhalten, geht der pU von der Prävalenz der CLL für das Jahr 2016 aus und zieht davon die Inzidenz für das gleiche Jahr ab. Daraus folgt laut pU eine Anzahl von 31 723 bis 35 150 bereits vor 2016 diagnostizierten Patienten mit CLL. Basierend auf einer randomisierten klinischen Studie aus dem Jahr 1998 zur Wirksamkeit einer Therapie mit Chlorambucil gibt der pU an, dass der Anteil der in den Vorjahren erkrankten Patienten mit CLL, die nach abwartender Beobachtung eine Erstlinientherapie erhalten, bei 4,5 % liegt [9]. Durch Übertragung des Anteils auf die zuvor ermittelte Anzahl der vor 2016 diagnostizierten Patienten mit CLL ergeben sich laut pU 1428 bis 1582 Patienten mit CLL, die im Anschluss an eine abwartende Beobachtung eine Erstlinientherapie erhalten.

Der pU summiert die Patienten mit CLL, die nach initialer Diagnose sofort eine Erstlinientherapie erhalten und diejenigen, die nach abwartender Beobachtung eine solche erhalten und ermittelt so 3286 bis 3602 Patienten mit CLL, die eine Erstlinientherapie im Jahr 2016 erhalten.

3) Anzahl der Patienten mit CLL in Folgelinientherapien

Um den Anteil der Patienten zu quantifizieren, die in folgende Therapielinien übergehen, greift der pU aufgrund mangelnder Daten auf eine Befragung von Experten zurück [10]. Demnach erhalten, bezogen auf die Patienten in der jeweils vorhergehenden Therapielinie, 60 % eine Zweitlinientherapie, 50 % eine Drittlinientherapie und etwa 40 % eine weitere Folgelinientherapie. Laut pU wird dabei der Anteil derjenigen berücksichtigt, die entweder in dauerhafter Remission oder die gestorben sind.

Durch Übertragung der Anteile der Folgelinientherapien auf die in Schritt 2) bestimmte Anzahl der Patienten mit CLL und Erstlinientherapie ermittelt der pU 1972 bis 2161 Patienten in der Zweitlinientherapie, 986 bis 1081 Patienten in der Drittlinientherapie und 394 bis 432 Patienten in weiteren Folgelinientherapien.

4) Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation

Der pU geht für die Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Erstlinientherapie von 200 bis 300 GKV-Patienten aus, die er den Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib aus dem Jahr 2015 im Anwendungsgebiet CLL entnimmt [11,12]. Er legt einen GKV-Anteil von 86,7 % zugrunde und berechnet somit bezogen auf die Gesamtbevölkerung eine Anzahl von 231 bis 346 Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Für alle folgenden Therapielinien geht der pU basierend auf einem narrativen Review von Stilgenbauer et al. 2010 von einem Anteil von jeweils 30 % bis 50 % mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation aus [13]. Durch Übertragung dieser Anteilsspanne auf die zuvor ermittelte Anzahl der Patienten mit CLL aus verschiedenen Folgelinientherapien ergeben sich laut pU 592 bis 1081 Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Zweitlinientherapie, 296 bis 540 Patienten in der Drittlinientherapie und 118 bis 216 Patienten in weiteren Folgelinientherapien.

5) Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind

Basierend auf Expertenmeinungen und Angaben in den Fachinformationen von Ibrutinib und Idelalisib geht der pU davon aus, dass für einen Anteil von 7 % bis 15 % der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet ist [10,14,15]. Er überträgt diesen Anteil auf die Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien. So ermittelt der pU 16 bis 52 Patienten in der Erstlinientherapie, 41 bis 162 in der Zweitlinientherapie, 21 bis 81 in der Drittlinientherapie und 8 bis 32 in weiteren Folgelinientherapien.

In der Summe entspricht dies einer Anzahl von 86 bis 327 Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind.

6) Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die auf eine Therapie mit einem BCRi nicht angesprochen haben

Der pU geht – entsprechend dem Anteil im vorherigen Berechnungsschritt – davon aus, dass 85 % bis 93 % der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation für eine Behandlung mit einem BCRi geeignet sind. Darüber hinaus nimmt er an, dass 15 % bis 19 % davon auf eine solche Therapie nicht ansprechen. Diese Angabe basiert auf Daten aus klinischen Studien zu Idelalisib und Ibrutinib und gibt laut pU den Anteil der Patienten wieder, die jeweils nicht auf diese Arzneimittel ansprechen [16,17]. Durch Übertragung der beiden genannten Anteile auf die Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation ab der 2. Therapielinie berechnet der pU 83 bis 175 Patienten in der Zweitlinie, 41 bis 87 in der Drittlinie und 17 bis 35 in weiteren Folgelinien.

In der Summe entspricht dies einer Anzahl von 141 bis 297 Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die auf eine Behandlung mit einem BCRi nicht angesprochen haben.

7) Anzahl der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation in Folgelinientherapien

Der pU berücksichtigt in den weiteren Berechnungen für die Patientengruppe ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation alle Patienten in der Drittlinientherapie und in folgenden Therapielinien. Damit geht er implizit davon aus, dass diese bereits sowohl eine Chemoimmuntherapie als auch eine Therapie mit einem BCRi erhalten haben.

Zur Berechnung setzt der pU einen Anteil von 50 % bis 70 % der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation an, den er aus dem vorherigen Berechnungsschritt ableitet. Entsprechend beträgt die Anzahl der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Drittlinientherapie laut pU 540 bis 690 und in weiteren Folgelinientherapien 216 bis 276.

8) Anzahl der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die auf eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie und einem BCRi nicht angesprochen haben

Der pU überträgt den Anteil der Patienten, die nicht auf einen BCRi ansprechen (15 % bis 19 %) aus Schritt 6, auf die Anzahl der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Dritt- und weiteren Folgelinientherapie. So ergibt sich laut pU eine Anzahl von 81 bis 131 Patienten in der Drittlinie und 32 bis 52 in weiteren Folgelinien ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation.

In der Summe entspricht dies einer Anzahl von 113 bis 183 Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die laut pU auf eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie und einem BCRi nicht angesprochen haben. Diese Patienten befinden sich in einer dritten oder höheren Therapielinie.

9) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, summiert der pU die in den Schritten 5), 6) und 8) ermittelten Patientenzahlen. Er bezieht dabei die Anzahl in sämtlichen betrachteten Therapielinien ein und ermittelt so eine Anzahl von 340 bis 808 Patienten. Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 86,7 % berechnet der pU eine Anzahl von 295 bis 700 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind daher insgesamt mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte näher erläutert.

Zu 1) Im Dossier sind Angaben zur Inzidenz der CLL zwischen den Jahren 2006 und 2016 zu finden, die laut pU auf Daten des RKI beruhen. Der Abgleich mit einer aktuellen Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI deutet darauf hin, dass die Inzidenz der CLL im Jahr 2016 auch höher liegen kann (Datenstand: 03.11.2016) [18]. Der pU nimmt außerdem an, dass die auf Analysen von Daten der AOK Hessen und der Techniker

Krankenkasse basierenden Prävalenzraten auf die aktuelle Gesamtbevölkerung übertragbar sind ohne dies zu begründen.

Zu 2) Die Berechnung des Anteils von 4,5 % für die in den Vorjahren erkrankten Patienten mit CLL, die nach abwartender Beobachtung eine Erstlinientherapie erhalten, ist nicht bis ins Detail nachvollziehbar. Zudem ist die vom pU gelieferte Quelle [9] nur bedingt geeignet. In der Studie wurden nur Patienten in Stadium Binet A betrachtet. Des Weiteren handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie. Epidemiologische Daten können aus dieser Studienart nur bedingt abgeleitet werden, um generelle Aussagen zum Krankheitsverlauf der Patienten zu treffen. Außerdem ist die Aktualität der Daten eingeschränkt.

Die vom pU angegebene Summe der Anzahl der Patienten mit CLL in der Erstlinientherapie (3286 bis 3602) liegt allerdings im Vergleich zu den Angaben im Dossier zu Obinutuzumab aus dem Jahr 2014 im Anwendungsgebiet CLL und der entsprechenden Dossierbewertung in einer plausiblen Größenordnung [19,20].

Zu 3) Die Anteile der Patienten in folgenden Therapielinien basieren auf Befragungen von Experten. Da der pU keine näheren Angaben zur Befragung sowie zur Repräsentativität der befragten Experten mitgeliefert hat, sind diese Aussagen nicht nachprüfbar und damit nicht bewertbar. Nach eigener Berechnung ergibt sich durch die Bildung einer Summe über die vom pU gelieferte Anzahl der Patienten in der Zweit-, Dritt- und weiteren Folgelinie – bei gleichzeitiger Berücksichtigung des von ihm angesetzten GKV-Anteils (86,7 %) – eine Anzahl von 2564 bis 2810 GKV-Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. Diese Anzahl liegt im unteren Bereich der Spanne von 2000 bis 7500 GKV-Patienten, die abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Idelalisib und Ibrutinib zu entnehmen ist [21-24].

Zu 4) Die Ermittlung der Anzahl der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Erstlinie basierend auf vorliegenden Beschlüssen des G-BA zu Idelalisib und Ibrutinib [11,12] ist nachvollziehbar.

Der Anteil der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation (30 % bis 50 %), den der pU auf sämtliche folgenden Therapielinien überträgt, ist hingegen unsicher. Es ist unklar, wie der pU die angegebene Untergrenze aus der zitierten Publikation [13] ermittelt. Die Obergrenze von 50 % bezieht sich auf Patienten, die refraktär auf eine Fludarabin-haltige Therapie reagieren. Die Übertragbarkeit auf sämtliche vorbehandelte Patienten sowie sämtliche Folgetherapielinien ist daher fraglich. Es liegen zudem Hinweise aus einer aktuellen Analyse vor, wonach der Patientenanteil, bei dem erst im Behandlungsverlauf eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation nachgewiesen wird, auch geringer sein könnte [25].

Zu 5) Die vom pU angegebene Spanne von 7 % bis 15 % für den Anteil der Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind, beruht auf Expertenmeinungen sowie Angaben der Fachinformationen von Idelalisib

und Ibrutinib [10,14,15]. Da der pU zu der Befragung der Experten keine Details angegeben hat und auch nicht erläutert, auf welche Angaben der Fachinformationen er sich bezieht, sind die Anteile nicht nachprüfbar und daher nicht bewertbar. Außerdem ist die Übertragbarkeit des gleichen Anteils auf sämtliche berücksichtigte Therapielinien fraglich.

Zu 6) und 8) Der pU geht sowohl bei den Patienten mit als auch bei denen ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation davon aus, dass 15 % bis 19 % nicht auf eine Therapie mit einem BCRi ansprechen. Diese Anteilswerte beruhen auf internationalen multizentrischen Zulassungsstudien für Ibrutinib und Idelalisib [16,17]. Daher ist unsicher, ob sie auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar sind. Auch hier ist die Übertragbarkeit des gleichen Anteils auf sämtliche berücksichtigte Therapielinien fraglich. Zu weiterer Unsicherheit führt, dass der pU die gleichen Ansprechraten für vorbehandelte Patienten unabhängig davon ansetzt, ob eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt oder nicht.

Zu 7) und 8) Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat, ist nicht nachvollziehbar und führt tendenziell zu einer Überschätzung. Der Grund dafür ist, dass der pU den Anteil des Nichtansprechens einer Behandlung mit einem BCRi auf alle Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Dritt- und weiteren Folgelinientherapie überträgt. Die aktuelle Leitlinie der DGHO empfiehlt allerdings bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation im Fall eines Spätrezidivs für die Zweitlinientherapie unter anderem eine Wiederholung der Primärtherapie oder eine andere Chemoimmuntherapie [26]. Das Ansprechen auf eine Chemoimmuntherapie in einer vorherigen Linie wird somit nicht ausreichend berücksichtigt. Demnach ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation in der Zweitlinie nicht mit einem BCRi behandelt wird – auch wenn ein Teil dieser Patienten noch in späteren Therapielinien für eine Behandlung mit Venetoclax infrage kommen könnte.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der CLL in den nächsten Jahren konstant bleibt. Aufgrund der Alterung der Bevölkerung und einer durch neue Behandlungsstrategien bedingten Verbesserung der Überlebenschancen erwartet er jedoch einen Anstieg der Prävalenz.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation von Venetoclax [2]. Es ist von einer kontinuierlichen Behandlung auszugehen, da keine maximale Therapie-dauer angegeben ist.

3.2.2 Verbrauch

Der pU berücksichtigt die Aufdosierung bei Therapiebeginn entsprechend dem in der Fachinformation enthaltenen Schema [2]. Daher stellen seine Angaben den Verbrauch im ersten Behandlungsjahr dar. Für die Folgejahre erhöht sich der Verbrauch auf kontinuierlich 400 mg pro Tag.

3.2.3 Kosten

Venetoclax ist mit Stand vom 01.01.2017 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben diesen Stand korrekt wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben [2].

Der pU bezieht in seinen Berechnungen onkologische Grund- und Zusatzpauschalen ein. Außerdem berücksichtigt er Kosten, die sich aus der Onkologievereinbarung ergeben.

Des Weiteren setzt er Kosten einer Beurteilung der Tumorlast mittels Computertomografie (CT) vor Einleitung der Behandlung sowie der Überwachung verschiedener Laborwerte vor jeder Dosissteigerung der Aufdosierung an. Die zusätzlichen GKV-Leistungen, die der pU für Patienten mit hohem Risiko für ein Tumorlysesyndrom oder hohen Harnsäurewerten ansetzt, sind lediglich für einen Teil der Zielpopulation relevant und daher nicht bei der Kostenermittlung zu berücksichtigen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Venetoclax Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 98 603,16 € bis 99 043,10 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Venetoclax (97 388,09 €) stellen die Kosten pro Patient für das erste Behandlungsjahr dar, da er die Aufdosierung berücksichtigt. Für die Folgejahre ergeben sich höhere Arzneimittelkosten aufgrund des höheren Verbrauchs.

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben [2]. Der pU weist nicht darauf hin, dass ab dem 2. Jahr von geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auszugehen ist, da einige diagnostische Leistungen nur initial anfallen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass ein Anteil von 99 % der Zielpopulation ambulant behandelt wird. Der Versorgungsanteil reduziert sich somit laut pU um 1 %.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Die Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind daher insgesamt mit Unsicherheit behaftet und nicht abschließend bewertbar. Dies ergibt sich insbesondere aufgrund der vom pU angesetzten Anteilswerte für das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien, für die Eignung für eine Therapie mit einem BCRi sowie für die angesetzten Ansprechraten.

Der pU ermittelt für Venetoclax Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 98 603,16 € bis 99 043,10 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Venetoclax stellen die Kosten für das erste Behandlungsjahr dar, da er die Aufdosierung berücksichtigt. Für die Folgejahre ergeben sich höhere Arzneimittelkosten aufgrund des zu vermutenden höheren Verbrauchs.

Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben [2]. Der pU weist nicht darauf hin, dass ab dem 2. Jahr von geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auszugehen ist, da einige Leistungen nur initial anfallen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Venetoclax wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Venetoclax wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat.

4.2 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.

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

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Venetoclax	Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder die ein Therapieversagen zeigten, und Erwachsene mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	295–700	Die Angaben des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet und abschließend nicht bewertbar. Dies ergibt sich insbesondere aufgrund der vom pU angesetzten Anteilswerte für das Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation in den verschiedenen Therapielinien, für die Eignung für eine Therapie mit einem BCRi sowie für die angesetzten Ansprechraten.
a: Angabe des pU BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Venetoclax	Erwachsene mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem BCRi nicht geeignet sind oder die ein Therapieversagen zeigten, und Erwachsene mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem BCRi ein Therapieversagen auftrat	98 603,16–99 043,10	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Venetoclax (97 388,09 €) stellen die Kosten für das erste Behandlungsjahr dar, da er die Aufdosierung berücksichtigt. Für die Folgejahre ergeben sich höhere Arzneimittelkosten aufgrund des zu vermutenden höheren Verbrauchs. Der pU berücksichtigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben [2]. Der pU weist nicht darauf hin, dass ab dem 2. Jahr von geringeren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auszugehen ist, da einige Leistungen nur initial anzunehmen sind.
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. BCRi: Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs; CLL: chronische lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 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.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. AbbVie. Venclyxto 10mg/50mg/100mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 23.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
3. *Reis A, Ihle P, Paulus U, Ferber LV, Diehl V, Walshe R. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *European Journal of Cancer Care* 2006; 15: 379-385.
4. *Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyogg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 32.
5. *Statistisches B. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.
6. *Robert K-I, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015; 10.
7. *Zoellner AK, Höhler T, Fries S, Böhme A, Kiewe P, Kellermann L et al. Altered treatment of chronic lymphocytic leukemia in Germany during the last decade. *Ann Hematol* 2016; 95: 853-861.
8. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2014.
9. *Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med* 1998; 338: 1506-1514.
10. *AbbVie Deutschland Gmb H, Co KG. CLL-Expertenbefragung am 29.04.2016. 2016.
11. *Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. 2015.
12. *Gemeinsamer B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib. 2015.
13. *Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 481-488.
14. *Gilead Sciences International L. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 10/2016) - Idelalisib. 2016.
15. *Janssen-Cilag International NV. Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 08/2016) - Ibrutinib. 2016.

16. *Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-223.
17. *Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Chronische lymphatische Leukämie (C91.1); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; beide Geschlechter; Jahre 2006-2013; Altersgruppen 0-85+ [online]. 03.11.2016 [Zugriff: 13.02.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
19. Roche Pharma. Obinutuzumab (Gazyvaro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV; Modul 3 A; Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind; Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 23.07.2014 [Zugriff: 06.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-582/2014-07-28_Modul3A_Obinutuzumab.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Obinutuzumab: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. 24.10.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 252). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Idelalisib [online]. 15.09.2016 [Zugriff: 06.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2701/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ibrutinib [online]. 21.07.2016 [Zugriff: 06.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-39 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 06.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 441). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-39_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idelalisib (chronische lymphatische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-18 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 406). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-18_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

25. Haferlach C, Jeromin S, Nadarajah N, Zenger M, Kern W, Haferlach T. Cytogenetic and molecular genetic clonal evolution in CLL is associated with an unmutated IGHV status and frequently leads to a combination of loss of 17p and TP53 mutation. *Blood* 2016; 128(22): 3213.

26. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R et al. Chronische lymphatische Leukämie (CLL) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 01.2017 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/index.pdf>.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

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“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hüttmann, Andreas	nein	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelte? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?