

Epcoritamab (DLBCL)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on a dark blue segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-27

Version: 1.0

Stand: 08.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1698

DOI: 10.60584/G23-27

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Epcoritamab (DLBCL) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.10.2023

Interne Projektnummer

G23-27

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-27>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Epcoritamab (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-27>.

Schlagwörter

Epcoritamab, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Epcoritamab, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dorothee Ehlert
- Judith Kratel
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	12
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	16
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	16
3.2.1 Behandlungsdauer.....	16
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	17
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten	18
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	19
3.2.7 Versorgungsanteile.....	20
4 Literatur	21
Anhang A Angegebene ATC bzw. OPS Codes	25
Anhang B Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	19
Tabelle 4: ATC-Codes und Substanzklassen für interessierende Behandlungen in der Routinedatenanalyse	25
Tabelle 5: OPS-Codes und Substanzklassen für interessierende Behandlungen in der Routinedatenanalyse	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DDD	Defined daily Doses (definierte Tagesdosen)
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis Related Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Epcoritamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Epcoritamab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.10.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird 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. 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.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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

Der pU stellt das DLBCL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Epcoritamab [2]. Demnach wird Epcoritamab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie angewendet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	DLBCL ^a -Inzidenz auf Grundlage einer Analyse von Routinedaten der AOK PLUS (ermittelte alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz: 11,3 ^b bzw. 12,3 ^c pro 100 000 Personen), hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland gemäß den Angaben aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt für die Jahre 2019 und 2020 (jeweils laut Stand zum 31.12. des betrachteten Jahres)	9398 ^b –10 230 ^c
2	DLBCL-Inzidenz bezogen auf die GKV (88,1 % ^b bzw. 87,8 % ^c)	8280 ^b –8985 ^c
3	Patientinnen und Patienten, die	–
	a) eine Drittlinientherapie erhalten (ca. 5,29 % ^d von Schritt 2)	438–476
	b) eine 4. oder höhere Therapielinie erhalten (ca. 1,6 % ^d von Schritt 2)	132–144
	c) gerundete Summe aus a) und b)	571–619
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter der Annahme, dass entweder	–
	10 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien behandelt werden (Szenario 1) oder	634–688
	55 % der Patientinnen und Patienten in klinischen Studien behandelt werden (Szenario 2)	1268–1376
5	Angabe einer Spanne aus Mittelwerten basierend auf den Szenarien aus Schritt 4	661–1322 ^e
<p>a. gemäß der ICD-10-GM-Codierung C83.3 b. Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2020. c. Die Angaben beziehen sich auf das Jahr 2019. d. eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben des pU, dass 106 (ca. 5,29 %) bzw. 32 (ca. 1,6 %) von 2002 Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse eine Drittlinientherapie bzw. zusätzlich eine 4. oder höhere Therapielinie erhalten e. Die Untergrenze beruht auf Szenario 1 $([634 + 688] \div 2 = 661)$ und die Obergrenze auf Szenario 2 $([1268 + 1376] \div 2 = 1322)$ aus Schritt 4.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Datenbasis zur Herleitung der Schritte 1 bis 3

Die Grundlage für die Schritte 1 bis 3 ist eine vom pU vorgelegte Routinedatenanalyse [3-5] basierend auf Daten der AOK PLUS, die mehrere Auswertungen über verschiedene Indikationen umfasst. Durchgeführt wurde diese retrospektive Analyse von Cytel/Ingress-Health in Kooperation mit dem Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. Die herangezogene Stichprobe der Daten der AOK PLUS umfasst dem pU zufolge ca. 3,6 Millionen gesetzlich Versicherte, vorwiegend aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen. Die Versicherungsdaten entstammen dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2021.

Schritt 1: DLBCL-Inzidenz in Deutschland

Der pU beschreibt, dass in einer ersten Analyse zur Bestimmung der Inzidenz für die Jahre 2019 und 2020 ein Studienzeitraum vom 01.01.2017 bis zum 30.06.2021 zugrunde liegt. Im vom pU eingereichten Studienprotokoll und einer Ergebnispräsentation [3,4] ist als Einschlussperiode der Analyse der Zeitraum vom 01.01.2019 bis zum 30.06.2021 genannt. Ebenso wird ein davorliegender Vorbeobachtungszeitraum vom 01.01.2017 bis zum 31.12.2018 beschrieben. Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose innerhalb des Vorbeobachtungszeitraums werden der Analyse zufolge nicht als neu erkrankte Patientinnen und Patienten in der Einschlussperiode betrachtet [3,4].

Der Inzidenzermittlung liegen die folgenden Einschlusskriterien zugrunde [3,4]:

- Alter \geq 18 Jahre zum Indexzeitpunkt (d. h. zur 1. Diagnose innerhalb der Einschlussperiode),
- durchgängige Versicherung während des Studienzeitraums (mit Ausnahme kurzer Unterbrechungen der Versicherung von bis zu 30 Tagen) und
- Vorliegen von mindestens 1 stationären oder 2 bestätigten ambulanten fachärztlichen Diagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen mit DLBCL gemäß dem Code C83.3 nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM).

Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose innerhalb des Vorbeobachtungszeitraums werden der Analyse zufolge nicht als neu erkrankte Patientinnen und Patienten betrachtet [3,4].

Der pU gibt an, dass er die Inzidenz für die Jahre 2019 und 2020 über folgende Formel berechnet: Patientinnen und Patienten mit DLBCL-Neudiagnosen in den Jahren 2019 oder 2020 dividiert durch die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kontinuierlicher Versicherung in den Jahren 2019 oder 2020.

Den zusätzlich eingereichten Dokumenten des pU ist zu entnehmen [4], dass eine Alters- und Geschlechtsadjustierung basierend auf jährlichen Alters- und Geschlechtsverteilungen anhand der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamts [6,7]) stattgefunden hat. Er nennt eine aus der Routinedatenanalyse resultierende adjustierte Inzidenz pro 100 000 Versicherten von 12,3 (2019) bzw. 11,3 (2020). Für die Berechnung absoluter Fallzahlen nutzt der pU Daten der Gesamtbevölkerungsanzahl (d. h. jeglichen Alters) der Jahre 2019 und 2020 auf Grundlage der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt (Stand: 31.12. des jeweiligen Jahres) [7] und wendet die Inzidenzangaben aus der Routinedatenanalyse auf diese an. Er schätzt auf diese Weise eine

Inzidenz von 10 230 (2019) bzw. 9398 (2020) Patientinnen und Patienten mit DLBCL in Deutschland.

Schritt 2: DLBCL-Inzidenz bezogen auf die GKV

Anschließend berechnet der pU Anteile gesetzlich Versicherter an der Gesamtbevölkerung für die Jahre 2019 (87,8 %) und 2020 (88,1 %) [7-9] und überträgt diese auf die Anzahlen aus Schritt 1. Er erhält so 8985 (2019) bzw. 8280 (2020) Neudiagnosen in der GKV.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Drittlinientherapie erhalten

Der pU beschreibt, dass der Berechnung der Zielpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten zugrunde liegt, bei welchem gemäß der Routinedatenanalyse eine Drittlinientherapie oder weitere Therapielinien durchgeführt wurden. Dem pU zufolge wird so berücksichtigt, welche Anteile der Patientinnen und Patienten im Laufe der Therapie versterben oder aus anderen Gründen keine weitere Therapielinie beginnen können. Die folgenden Ausführungen zum Studienzeitraum, den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Behandlungsmuster sowie zu deren Unterpunkten sind dem zusätzlich vom pU eingereichten Studienprotokoll und einer weiteren Ergebnispräsentation zur Routinedatenanalyse entnommen [3,5].

Studienzeitraum und Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Therapielinien, nutzt der pU eine weitere Auswertung der Routinedatenanalyse. Diese basiert auf einem anderen Studienzeitraum als die oben beschriebene Inzidenzermittlung, laut der vorliegenden Ergebnispräsentation [5] nämlich vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2021. Als Zeitraum für die Vorbeobachtungszeit wird die Zeit vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2011 genannt und für die Einschlussperiode die Zeit vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2020. Als Follow-up-Periode ist der Zeitraum vom 01.01.2021 bis zum 31.12.2021 angegeben.

Für den Einschluss in die Auswertung werden in der Routinedatenanalyse die folgenden Kriterien aufgezählt:

- Alter \geq 18 Jahre zum Indexzeitpunkt (d. h. zur 1. Diagnose innerhalb der Einschlussperiode),
- durchgängige Versicherung während des Vorbeobachtungszeitraums und
- Vorliegen von mindestens 1 stationären oder 2 bestätigten ambulanten fachärztlichen Diagnosen in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen mit der ICD-10-GM-Diagnose C83.3.

Patientinnen und Patienten mit Diagnose innerhalb des Vorbeobachtungszeitraums finden in der Auswertung keine Berücksichtigung.

Behandlungsmuster

Den begleitenden Dokumenten dieser Routinedatenanalyse ist zu entnehmen [3,5], dass für die Abbildung der Therapielinien ein Algorithmus mithilfe von Therapieempfehlungen zum DLBCL [10] und unter Einbezug von klinischer Expertise entwickelt wurde.

Annahmen im ambulanten Bereich

Erstlinientherapie

Als Start einer Erstlinientherapie gilt der 1. Tag innerhalb der Einschlussperiode, an dem die Patientinnen und Patienten einen Wirkstoff erhalten. Das vom pU vorgelegte Studienprotokoll zur Routinedatenanalyse [3] beinhaltet eine Liste mit Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes² zu interessierenden Einzelwirkstoffen der Analyse. Eine Übersicht über die angegebenen ATC-Codes befindet sich in Anhang A in Tabelle 4.

Im Fall einer Kombinationstherapie stellen alle innerhalb der ersten 30 Tage verordneten Wirkstoffe eine Therapielinie dar.

Die alleinige Verschreibung supportiver Wirkstoffe (d. h. Prednison, Prednisolon, Dexamethason, Mesna und / oder Darbepoetin) stellt in der Analyse keine zusätzliche Therapielinie dar.

Ende einer Therapielinie

Als Ende einer Therapielinie gilt die Verabreichung eines neuen Wirkstoffs, welcher nicht im vorherigen Regime enthalten war und nicht innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen nach Beginn der vorherigen Therapielinie verabreicht wurde. Ebenso wird als Behandlungsende eine Therapielücke von mehr als 60 Tagen ab dem Ablaufdatum³ der vorherigen Therapielinie angesehen (definiert als Therapieabbruch). In der Analyse wird nur bei Absetzen aller Wirkstoffe der betrachteten Kombinationstherapie von einem Therapieabbruch ausgegangen. Darüber hinaus markieren laut der Analyse der Tod, das Ende der Studienperiode oder Loss-to-Follow-up das Ende einer Therapielinie.

Folgende Therapielinien

Für den Beginn nachfolgender Therapielinien finden unterschiedliche Szenarien Berücksichtigung:

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen der Jahre 2020, 2021 und 2022 [11-13].

³ Das Ablaufdatum oral eingenommener Arzneimittel wird in der Analyse wie folgt definiert: Verschreibungsdatum + Reichweite (basierend auf der definierten Tagesdosis) – 1 Tag; das Ablaufdatum anderweitig verabreichter Medikamente wird in der Analyse wie folgt definiert: Verschreibungsdatum + 60 Tage.

- Verschreibung eines neuen Wirkstoffs nach Ablauf von 30 Tagen nach dem Start der vorherigen Therapielinie (Ausnahmen: Erhaltungstherapie [d. h. Monotherapie mit Rituximab oder Lenalidomid nach aktiver Therapielinie], Hinzunahme eines supportiven Wirkstoffs oder Ersatz des Wirkstoffs Doxorubicin durch Etoposid)
- erneute Verschreibung eines Wirkstoffs bzw. einer Kombinationstherapie nach einem Zeitraum von 6 oder mehr Monaten nach dem Ablaufdatum³ der vorherigen Therapielinie (Therapieabbruch) gilt ebenfalls als neue Therapielinie
- Absetzen eines Regimes und Neubeginn, nachdem ein oder mehrere andere Regime dazwischen verabreicht wurden

Annahmen für einen stationären Aufenthalt

Im Protokoll zur Routinedatenanalyse [3] wird beschrieben, dass im Fall von ausschließlich stationär behandelten Patientinnen und Patienten sowie bei denjenigen, die zwischen ambulanter und stationärer Behandlung in derselben Therapielinie wechseln, eine Unterscheidung eingesetzter Wirkstoffe aufgrund unspezifischer Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes nur eingeschränkt möglich ist. Vor diesem Hintergrund werden in der Analyse weitere Annahmen bezüglich des Therapiealgorithmus getroffen:

- Ausschließlich stationäre Behandlung: Es wird derselbe Therapiealgorithmus wie zuvor beschrieben genutzt, jedoch mit OPS-Codes zur Bestimmung der Therapielinien anstelle der Definition über ATC-Codes. Eine Übersicht über die angegebenen OPS-Codes befindet sich in Anhang A in Tabelle 5.
 - Alle OPS-Codes innerhalb eines Zeitraums von ≤ 30 Tagen werden derselben Therapielinie zugeordnet.
 - Neue OPS-Codes nach > 30 Tagen lösen eine neue Therapielinie aus (Ausnahme laut der Ergebnispräsentation: Strahlentherapie [5]).
 - Auftreten gleicher OPS-Codes (d. h. der Codes aus den ersten 30 Tagen): Bei Vorliegen eines Abstands von weniger als 6 Monaten wird angenommen, dass es sich um dieselbe Therapielinie handelt; bei Vorliegen eines Abstands von mehr als 6 Monaten wird von einer neuen Behandlungslinie ausgegangen.
 - Sofern kein Wechsel zwischen Behandlungen vorliegt, gilt der letzte Tag mit entsprechendem OPS-Code als Ende der Therapielinie.
- Behandlungen im stationären und ambulanten Bereich: Hierbei erfolgt in der Analyse eine vorrangige Betrachtung des ambulanten Algorithmus (Definition der Therapien auf Grundlage der ATC-Codes). OPS-Codes werden zur Unterstützung bei der Definition der Behandlungsdauer berücksichtigt.

- Sofern OPS-Codes innerhalb einer über ATC-Codes definierten Therapielinie (siehe vorausgehende Ausführungen zum ambulanten Bereich) auftreten, wird davon ausgegangen, dass der OPS-Code keinen Wechsel der aktuellen Therapielinie anzeigt.
- Wenn OPS-Codes vor oder nach einer über ATC-Codes definierten Therapielinie auftreten, wird das Ende einer Therapielinie auf Grundlage eines 6-monatigen Zeitraums ermittelt (Zeitraum ≤ 6 Monate: kein Wechsel der Therapielinie, Zeitraum > 6 Monate: Annahme einer neuen Therapielinie). Als Start der Therapielinie gilt der 1. ATC- oder OPS-Code (je nachdem was zuerst eintritt) und als Ende gilt der letzte Tag mit OPS-Code oder der Tag bis zu dem der letzte ATC-Code gemäß dem beschriebenen Algorithmus reicht (je nachdem was zuletzt eintritt).

Stammzelltransplantation

In der Routinedatenanalyse findet im Rahmen des Therapiealgorithmus auch die Stammzelltransplantation (SZT) Berücksichtigung. Dabei wird, der vorgelegten Ergebnispräsentation zufolge [5], als Startdatum der Therapielinie der Tag der Zell-Apherese (im Zeitraum 6 Monate vor der SZT liegend) betrachtet. Sofern keine Zell-Apherese dokumentiert ist, wird die durchschnittliche Zeit zwischen Zell-Apherese und SZT auf Grundlage der Patientinnen und Patienten herangezogen, für die ein entsprechendes Datum der Zell-Apherese vorliegt. Das angenommene Enddatum der SZT-Therapielinie liegt in der Analyse 6 Wochen nach der durchgeführten SZT. Verschreibungen von Wirkstoffen und Hochdosischemotherapien, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor der SZT stattfinden, werden als Bestandteil der SZT-Therapielinie betrachtet.

CAR-T-Zell-Therapie

Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zell-Therapien finden sich ebenfalls als mögliche Therapielinie in der Routinedatenanalyse. Gemäß der Ergebnispräsentation [5] gilt dabei als Behandlungsbeginn der Tag der Zelldepletion (im Zeitraum 3 Monate vor der CAR-T-Zell-Infusion liegend). Sofern keine Zelldepletion dokumentiert ist, wird in der Analyse analog vorgegangen wie bei der zuvor beschriebenen SZT. Als Behandlungsende wird das Datum der Krankenhausentlassung nach der CAR-T-Zell-Therapie herangezogen. Die ggf. vor der Behandlung notwendige Bridging-Therapie wird als eigenständige Therapielinie betrachtet, deren Ende durch das Datum der Zelldepletion markiert wird.

Schritt 3a) Patientinnen und Patienten mit Drittlinientherapie

Der pU gibt an, dass in der beschriebenen Auswertung innerhalb des Einschlusszeitraums von 2012 bis 2020 eine Inzidenz von insgesamt 2633 Patientinnen und Patienten mit DLBCL ermittelt wurde. Der Routinedatenanalyse zufolge haben davon 2119 Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie, 403 eine Zweitlinientherapie [5] und 106 eine

Drittlinientherapie erhalten. Laut pU haben zudem 32 Patientinnen und Patienten zusätzlich eine 4. oder höhere Therapielinie erhalten.

Der pU gibt an, dass die Anzahl der beobachteten Drittlinientherapien unterschätzt sei, da Patientinnen und Patienten mit Einschluss gegen Ende des Beobachtungszeitraums (den Jahren 2016 bis 2020), keine ausreichende Nachbeobachtungszeit aufweisen würden. Somit liege eine Rechtszensierung vor. Um dies zu berücksichtigen, bezieht der pU die jährlichen Anteile der Patientinnen und Patienten ein, die 1 bis 5 Jahre nach Erhalt der Diagnose bereits eine Drittlinientherapie erhalten haben können. Dafür stützt er sich auf Daten aus der Routinedatenanalyse, wonach von den 106 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Drittlinientherapie 18,9 % binnen 1 Jahr, 44,3 % binnen 2 Jahren, 58,5 % binnen 3 Jahren, 73,6 % binnen 4 Jahren und 83 % binnen 5 Jahren eine Drittlinientherapie erhalten haben [5]. Durch Anwendung dieser Anteilswerte auf die Inzidenzen der Jahre 2016 bis 2020 aus der Routinedatenanalyse (unter der Annahme, dass nur ein Teil davon eine ausreichend lange Beobachtungsdauer aufweist, um eine Drittlinientherapie erreicht zu haben) reduziert der pU die Gesamtinzidenz über den Zeitraum von 2012 bis 2020, um die Rechtszensierung auszugleichen (Resultat: 2002 statt 2633 Patientinnen und Patienten). Auf dieser Grundlage berechnet der pU den Quotienten aus den 106 Patientinnen und Patienten mit Drittlinientherapie aus der Routinedatenanalyse und der korrigierten Gesamtinzidenz von 2002 Patientinnen und Patienten. Daraus resultiert ein Anteil von ca. 5,29 %. Dieser entspricht, bezogen auf die Anzahlen aus dem vorherigen Schritt 2, einer Spanne von 438 bis 476 Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten.

Schritt 3b) Patientinnen und Patienten mit 4. oder höherer Therapielinie

Wie zuvor beschrieben (siehe Schritt 3a) weist der pU auf Grundlage der Routinedatenanalyse auch eine Anzahl von Patientinnen und Patienten aus, welche eine 4. oder höhere Therapielinie erhalten haben ($n = 32$). Bezogen auf die korrigierte Bezugsgröße aus Schritt 3a) (2002 Patientinnen und Patienten) entsprechen die 32 Patientinnen und Patienten einem Anteil von ca. 1,6 %. Überträgt man diesen auf die Anzahlen aus Schritt 2, ergibt sich die vom pU ausgewiesene Spanne von 132 bis 144 Patientinnen und Patienten mit 4. oder höherer Therapielinie.

Schritt 3c) Summe aus den Schritten 3a) und 3b)

Anschließend bildet der pU die Summe der Anzahlen aus 3a) und 3b) und gibt an, dass 571 bis 619 Patientinnen und Patienten eine 3. oder eine höhere Therapielinie erhalten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Einbezug derjenigen aus klinischen Studien

Zudem gibt der pU an, dass innerhalb der Routinedatenanalyse keine Patientinnen und Patienten enthalten sind, die eine Therapie im Rahmen von klinischen Studien erhalten haben.

Um den Anteil an Patientinnen und Patienten zu betrachten, der in klinischen Studien behandelt wird, zieht der pU unterschiedliche Literaturquellen heran. Er entnimmt dem Core Submission Dossier [14] zu Polatuzumab Vedotin einen Anteil von 10 % für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL in der EU, welche nicht für eine SZT infrage kommen und eine Drittlinientherapie innerhalb einer klinischen Studie erhalten. Aus einer systematischen Übersichtsarbeit von Unger et al. [15] entnimmt er einen Anteil von 55 % an Patientinnen und Patienten, die, wenn ihnen die Teilnahme an einer klinischen Studie bei einer onkologischen Erkrankung angeboten wurde, tatsächlich teilnahmen. Unter der Annahme, dass die im vorherigen Schritt 4 berechneten Anzahlen 90 % (100 % – 10 %) bzw. 45 % (100 % – 55 %) der Gesamtpopulation ausmachen, berechnet der pU Anzahlen inklusive der aus seiner Sicht fehlenden Patientinnen und Patienten, die in klinischen Studien behandelt worden sind (Szenario 1: die fehlenden 10 %; Szenario 2 die fehlenden 55 %). Basierend auf diesen beiden unterschiedlichen Szenarien berechnet der pU 2 unterschiedliche Spannen von Patientenzahlen für Schritt 4 (634 bis 688 Patientinnen und Patienten für Szenario 1⁴ und 1268 bis 1376 Patientinnen und Patienten für Szenario 2⁵).

Schritt 5: Spanne aus den Mittelwerten basierend auf den Szenarien aus Schritt 4

Daraufhin berechnet der pU jeweils den Mittelwert der beiden Szenarien. Anschließend bildet er aus den Mittelwerten eine Spanne (661 bis 1 322 Patientinnen und Patienten) als Ergebnis für die Anzahl in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Allerdings ist das methodische Vorgehen jedoch unzureichend beschrieben und daher zum Teil nicht nachvollziehbar, sodass die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im gleichen bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet.

Zu Schritt 1: DLBCL-Inzidenz in Deutschland

Der pU weist auf Grundlage der Routinedatenanalyse und der ICD-10-GM-Codierung C83.3 (DLBCL) eine Inzidenz von 9398 bzw. 10 230 Patientinnen und Patienten in den Jahren 2020 bzw. 2019 in Deutschland aus. Diese Angabe liegt deutlich höher als in früheren Verfahren. In den Dossiers zu Glofitamab und Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2023 wurden z. B. auf Grundlage von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut –

4 Untergrenze: $571 \div 0,9 = 634$; Obergrenze: $619 \div 0,9 = 688$

5 Untergrenze: $571 \div 0,45 = 1268$; Obergrenze: $619 \div 0,45 = 1376$

ausgehend von der gleichen ICD-Codierung – geringere Inzidenzangaben geschätzt (7134 bzw. 8571 Patientinnen und Patienten bezogen auf das Jahr 2023 bzw. 2022) [16,17].

Die vom pU aus der Routinedatenanalyse nach Alter und Geschlecht erhobene Inzidenz (11,3 bzw. 12,3 pro 100 000 Personen) scheint, unter Einbezug der zusätzlich eingereichten Unterlagen zur Routinedatenanalyse [3,4], auf eine Kohorte Erwachsener bezogen zu sein (Alter \geq 18 Jahre ist eines der Einschlusskriterien). Der pU überträgt die Angaben jedoch nicht auf die Bevölkerung Erwachsener in Deutschland, sondern auf die Bevölkerung jeglichen Alters. Vor diesem Hintergrund können die vom pU ausgewiesenen Fallzahlen der Inzidenz für sich betrachtet überschätzt sein. Eigene Berechnungen auf Basis der Angaben pro 100 000 Personen der Routinedatenanalyse übertragen auf die Anzahl Erwachsener in Deutschland, ergeben für die Jahre 2019 und 2020 Fallzahlen der Inzidenz, die in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie in früheren Dossiers.

Zudem ist unklar, wie die 11,3 bzw. 12,3 pro 100 000 Personen ermittelt wurden, insbesondere welche Altersgruppen diesen Angaben zugrunde liegen.

Außerdem besteht, wie der pU im Dossier selbst beschreibt, ein Unsicherheitsfaktor darin, dass sich die Routinedaten vorwiegend auf Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen beziehen. In anderen Bundesländern könnte die DLBCL-Inzidenz höher oder geringer liegen.

Insgesamt ist aufgrund der Übertragung auf alle Altersgruppen davon auszugehen, dass die Inzidenz hier überschätzt ist.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Drittlinientherapie erhalten haben

Auf Grundlage der im Dossier enthaltenen Informationen zur Routinedatenanalyse und den zusätzlich vorgelegten Unterlagen (Studienprotokoll und Ergebnispräsentation) [3,5] sind die vom pU gemachten Angaben zum Behandlungsmuster mit Unsicherheit behaftet. Dem Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass die Entwicklung des Algorithmus mithilfe von Therapieempfehlungen zum DLBCL [10] sowie unter Einbezug klinischer Expertise geschehen ist [3]. Jedoch wird nicht beschrieben wie klinische Expertinnen bzw. Experten konkret einbezogen wurden. Die in den Unterlagen zur Routinedatenanalyse enthaltenen Listen mit interessierenden Therapieregimen sowie die präsentierten Ergebnisse umfassen Wirkstoffe, die in der Liste zu den ATC- und OPS-Codes aus dem Protokoll nicht enthalten sind (z. B. Gemcitabin) [3,5]). Im Protokoll zur Routinedatenanalyse werden außerdem Abrechnungsziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für zytostatische Chemotherapien angegeben [3]. Es findet sich aber keine Information dazu wie diese in die Analyse eingeflossen sind.

Wie durch den pU bedacht ist es nachvollziehbar, dass in den Ergebnissen der Analyse zur Drittlinientherapie eine Rechtszensierung vorliegt. Allerdings ist unsicher, ob diese durch seine weiterführende Berechnung vollständig ausgeglichen wird. Des Weiteren werden auch Patienten, die eine Drittlinientherapie oder eine weitere Therapielinie benötigen, diese aber nicht in Anspruch nehmen, nicht erfasst.

Neben diesen Unsicherheiten, die vor allem auf die unzureichende Beschreibung im Dossier zurückzuführen sind, werden im Studienprotokoll [3] verschiedene Limitationen der Routinedatenanalyse beschrieben, die zu Unsicherheit führen können. Dort wird z. B. beschrieben, dass fehlende Daten und Kodierungsfehler bezüglich der ambulanten Diagnosen möglich sind und dass die Verwendung der DDD zur Bestimmung der Verordnungsreichweite zu Unsicherheit führt, weil diese z. B. keine verschiedenen Startdosen berücksichtigen.

Zu Schritt 3b) Patientinnen und Patienten mit 4. oder höherer Therapielinie

Der pU gibt an, dass in der Routinedatenanalyse 32 Patientinnen und Patienten eine 4. oder höhere Therapielinie erhalten haben. Den zusätzlich eingereichten Unterlagen ist jedoch stattdessen eine Anzahl von 30 Patientinnen und Patienten (bezogen auf die 4. bis 7. Therapielinie) zu entnehmen [5]. Diese geringfügige Abweichung hat jedoch keinen großen Einfluss auf die Patientenzahl. Ähnlich zu Schritt 3 hatten aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums nicht alle Patientinnen und Patienten die gleiche Chance innerhalb des Analysezeitraums eine Viertlinientherapie oder höhere Linie zu erhalten. Dies hat der pU nur im Rahmen der Drittlinie berücksichtigt.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Einbezug derjenigen aus klinischen Studien

Um die Patientinnen und Patienten zu ermitteln, die eine Behandlung innerhalb von klinischen Studien erhalten, entnimmt er dem Core Submission Dossier [14] zu Polatuzumab Vedotin einen Anteil von 10 % für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL als Obergrenze. Es ist nicht klar, wie dieser Anteilswert in diesem Dossier bestimmt wurde. Zudem nutzt der pU einen Anteilswert von 55 % der systematischen Übersichtsarbeit von Unger et al. aus dem Jahr 2020 als Obergrenze [15]. Dabei handelt es sich um eine Übersichtsarbeit, welche die Teilnahme an klinischen Studien bei onkologischen Erkrankungen untersucht. Da eine Vielzahl von onkologischen Erkrankungen in das Review eingeschlossen wurde, vor allem solide Tumore und nicht ausschließlich DLBCL, ist es fraglich, inwiefern der Wert von 55 % auf die Population übertragbar ist. Der Anteilswert erscheint darüber hinaus eher überschätzt, da dieser impliziert, dass allen Patientinnen und Patienten die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten wird. So ergibt sich bei diesem Schritt Unsicherheit.

Einordnung in bereits bestehende Verfahren

Das Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 [18,19], dessen Patientenzahlen in verschiedenen Beschlüssen herangezogen wurden, liegt in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet [20,21]. Das Anwendungsgebiet des Wirkstoffs unterscheidet sich in der zusätzlichen Berücksichtigung des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms sowie des folliculären Lymphoms Grad 3B als weitere Krankheitsentitäten neben dem DLBCL, die jedoch einen geringfügigen Anteil an den berechneten Patientenzahlen ausgemacht haben (ca. 4 % bezogen auf die Inzidenz). Die vom Hersteller berechnete Anzahl an 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [18] wurde durch verschiedene Limitationen als unsicher bewertet [19]. Nur auf die Zahlen des DLBCL bezogen wurde in der zugehörigen Nutzenbewertung zwecks Abgleiches mit früheren Verfahren basierend auf den Angaben des Herstellers eine Patientenzahl in Höhe von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten angegeben [19]. Diese liegt oberhalb der vom pU im vorliegenden Dossier vorgelegten Anzahl in der GKV-Zielpopulation von 661 bis 1322 Patientinnen und Patienten.

Die Abweichungen lassen sich durch folgende Aspekte zusammenfassen:

Für die Schätzung des Herstellers im Verfahren von Lisocabtagen maraleucel wurde eine Anfrage an das ZfKD zu Fallzahlen der Inzidenz für u. a. DLBCL für den Diagnosezeitraum 2012 bis 2017 als Basis verwendet. Darauf aufbauend schätzte der Hersteller eine mittlere Steigerungsrate. Es ergab sich eine Inzidenz von 8158 Patientinnen und Patienten im Jahr 2021 [18,19]. Demgegenüber wird im vorliegenden Dossier erstmalig durch einen pU für das betreffende Anwendungsgebiet eine GKV-Routinedatenanalyse vorgelegt. Auf deren Grundlage schätzt der pU eine deutlich höhere DLBCL-Inzidenz von 10 230 (2019) bzw. 9398 (2020) Fällen in Deutschland, die allerdings eher überschätzt zu sein scheint (siehe Bewertung zu Schritt 1).

Trotz der höheren Inzidenz im vorliegenden Dossier liegt letztlich die geschätzte GKV-Zielpopulation wie bereits beschrieben mit 661 bis 1322 Patientinnen und Patienten unter den Anzahlen des Verfahrens zu Lisocabtagen maraleucel (1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten). Dies ist auf die geringeren auf die Inzidenz übertragenen Anteilswerte für die verschiedenen Therapielinien aus der vorgelegten Routinedatenanalyse zurückzuführen. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten, wie z. B. der Ausgleich der Rechtszensierung sowie dem Einbezug von Patientinnen und Patienten aus klinischen Studien und angesichts der unzureichenden Beschreibung im Dossier sind die Zahlen der GKV-Zielpopulation dennoch nicht den Angaben der Patientenzahlen auf Basis des Verfahrens zu Lisocabtagen maraleucel [19] vorzuziehen.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Da vor allem ältere Patientinnen und Patienten am DLBCL erkranken, gibt der pU an, dass die DLBCL-Inzidenz in den kommenden Jahren wahrscheinlich leicht ansteigt. Dafür berechnet er auf Basis von Daten der Routinedatenanalyse für das Jahr 2020 mit einer Inzidenz von 11,3 Fällen pro 100 000 Einwohnern (siehe Schritt 1 der Berechnung in Abschnitt 3.1.2.1) und der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2 „Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung“) die Inzidenz für die Jahre 2024 bis 2028 [22]. So schätzt er einen Anstieg der Neudiagnosen von 9562 Fällen im Jahr 2024 auf 9611 Fälle im Jahr 2028.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Epcoritamab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	661–1322	Das methodische Vorgehen des pU ist unzureichend beschrieben und daher zum Teil nicht nachvollziehbar und somit mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angabe des pU DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird Epcoritamab in Zyklen à 28 Tagen verabreicht. Im 1. Zyklus wird Epcoritamab nach einer Aufdosierung von 0,16 mg an Tag 1 und 0,8 mg an Tag 8 und von da an in einer Dosis von 48 mg pro Behandlungstag (volle Dosis) subkutan injiziert. Die Behandlung entspricht folgendem Schema:

- Zyklus 1: je 1 Gabe an Tag 1 (0,16 mg), 8 (0,8 mg), 15 und 22
- Zyklus 2 bis 3: je 1 Gabe an den Tagen 1, 8, 15 und 22
- Zyklus 4 bis 9: je 1 Gabe an den Tagen 1 und 15
- Ab Zyklus 10: je 1 Gabe an Tag 1

Die Behandlung mit Epcoritamab sollte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet werden [2]. Der pU differenziert im Hinblick auf die Behandlungsdauer zwischen dem 1. Behandlungsjahr (28 Tage) und Folgejahren (13 Tage).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Epcoritamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2023, der erstmaligen Listung des Wirkstoffs, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.

Prämedikation

Der pU setzt für den 1. Zyklus (im 1. Behandlungsjahr) Kosten für die gemäß Fachinformation von Epcoritamab [2] erforderliche Prämedikation mit Prednisolon oder Dexamethason oder Äquivalent, Diphenhydramin oder Äquivalent und Paracetamol an. Neben oralem Prednisolon und Paracetamol macht der pU Angaben zu den Kosten von Clemastinfumarat (intravenös). Die Angaben sind im Wesentlichen nachvollziehbar, allerdings berücksichtigt der pU keinen Verwurf, sodass die Kosten auch höher ausfallen könnten als von ihm ausgewiesen.

Stationärer Aufenthalt zur Verabreichung der 1. vollen Dosis

Der pU setzt Kosten für den 15- bis 24-stündigen stationären Aufenthalt an, der gemäß der Fachinformation [2] nach Verabreichung der 1. Dosis von 48 mg zur Überwachung auf Anzeichen und Symptome eines Zytokinfreisetzungssyndroms und / oder eines immunzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms vorgesehen ist. Dazu zieht er die Fallpauschale (Diagnosis Related Group [DRG]) R61H „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ des Fallpauschalen-Katalogs Version 2023 [23] hinzu. Um das DRG-Entgelt zu berechnen, nutzt der pU zudem den Bundesbasisfallwert von 4000,71 € [24] und das Pflegeentgelt 230,00 € [25] aus dem Jahr 2023. Der pU begründet nicht, wieso er die von ihm angesetzte DRG ausgewählt hat. Bei der Berechnung des Entgelts gibt der pU eine untere Grenzverweildauer von 2 Tagen an und berechnet einen Abschlag.

Für eine alternative Berechnung der Kosten des stationären Aufenthalts könnte ebenso die DRG R65Z „Hämatologische und solide Neubildungen, ein Belegungstag“ hinzugezogen werden [23]. Die sich daraus ergebenden Kosten würden sich in einer ähnlichen Größenordnung befinden wie vom pU angesetzt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten für Epcoritamab pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 198 391,71 € im 1. Behandlungsjahr. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für die Folgejahre ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 97 862,18 €, die ausschließlich Arzneimittelkosten umfassen.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Epcoritamab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden bzw. refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie	Jahr 1: 197 031,86	Jahr 1: 1359,85	Jahr 1: 0	Jahr 1: 198 391,71	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar.
		Folgejahre: 97 862,18	Folgejahre: 0	Folgejahre: 0	Folgejahre: 97 862,18	
<p>a. Angabe des pU DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass der Versorgungsanteil aufgrund mehrerer verfügbarer Therapien sowie eines dynamischen Marktumfelds nicht eingeschätzt werden kann.

Er weist jedoch auf die in der Fachinformation von Epcoritamab beschriebenen Gegenanzeigen hin [2] und nennt für Therapieabbrüche auf Grundlage der Zulassungsstudie GCT3013-01 einen Anteil in Höhe von ca. 16 %. Außerdem ist laut pU zu erwarten, dass eine Therapie mit Epcoritamab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgt.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AbbVie Deutschland. Fachinformation Tepkinly 4 mg/0,8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und 48 mg Injektionslösung (Epcoritamab). Stand: September. 2023.
3. AbbVie Deutschland. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. 2021.
4. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Stage Ia and Stage Ib. Results v5.0. 25 May. 2023.
5. Cytel. Claims data analysis – Non-Hodgkin's lymphoma patients in Germany. Stage II. Results v4.0. 25 May. 2023.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Altersgruppen [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2023 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2019 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 14. April [online]. 2020 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März [online]. 2021 [Zugriff: 21.03.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf.
10. Lenz G, Chapuy B, Glaß B et al. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2021 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-14072022T100444/@@guideline/html/index.html>.

11. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2019 [Zugriff: 22.11.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2020.html>.
12. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen; amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 22.11.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.html>.
13. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2020 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.html>.
14. Roche Registration. Core Submission Dossier PTJA06 – Polatumumab Vedotin (POLIVY) in Combination with Bendamustine and Rituximab is Indicated for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) who are Not Candidates for Hematopoietic Stem Cell Transplant [online]. 2019. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Core-Submission-Dossier-by-Roche.pdf>.
15. Unger JM, Hershman DL, Till C et al. "When Offered to Participate": A Systematic Review and Meta-Analysis of Patient Agreement to Participate in Cancer Clinical Trials. J Natl Cancer Inst 2021; 113(3): 244-257. <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djaa155>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-17_glofitamab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 18.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf.
22. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2023 [Zugriff: 05.09.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1693899541123&code=12421#abreadcrumb>.
23. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2022 [Zugriff: 01.10.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12313/file/Fallpauschalenkatalog_2023_20221124.pdf.
24. G. K. V. Spitzenverband. Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2023 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin [online]. 2023 [Zugriff: 01.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf.

25. Bundesministerium der Justiz. Krankenhausentgeltgesetz vom 23. April 2002 (BGBl. I S. 1412, 1422), das zuletzt durch Artikel 3a des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist [online]. 2023 [Zugriff: 01.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/khentgg/KHEntgG.pdf>.

26. Seifert J. Proteasom-Inhibitoren [online]. 2022 [Zugriff: 20.11.2023]. URL: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/proteasom-inhibitoren>.

Anhang A Angegebene ATC bzw. OPS Codes

Tabelle 4: ATC-Codes und Substanzklassen für interessierende Behandlungen in der Routedatenanalyse (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung	ATC-Code	Substanzklasse
Aclarubicin	L01DB04	Chemotherapie
Bendamustin	L01AA09	
Capecitabin	L01BC06	
Chlorambucil	L01AA02	
Carmustin	L01AD01	
Cyclophosphamid	L01AA01	
Cytarabin	L01BC01	
Dacarbazin	L01AX04	
Doxorubicin	L01DB01	
Hydroxycarbamid	L01XX05	
Melphalan	L01AA03	
Vinorelbin	L01CA04	
Etoposid	L01CB01	
Vincristin	L01CA02	
Cisplatin	L01XA01	
Darbepoetin	B03XA02	Erythropoese-stimulierende Substanzen
Temsirolimus	L01EG01; L01XE09	mTOR-Inhibitoren
Bortezomib	L01XG01; L01XX32	Proteasom-Inhibitoren ^a
Carfilzomib	L01XG02; L01XX45	
Ixazomib	L01XG03; L01XX50	
Ruxolitinib	L01EJ01; L01XE18	Kinase-Inhibitoren
Ibrutinib	L01EL01; L01XE27; L01XC02 ^b	
Idelalisib	L01EM01; L01XX47	
Lenalidomid	L04AX04	Immunmodulatoren
Pomalidomid	L04AX06	
Thalidomid	L04AX02	
Antikörper	L01XC	Monoklonale Antikörper
Rituximab	L01XC02	
Daratumumab	L01XC24	
Elotuzumab	L01XC23	
Belantamab-Mafodotin	L01XC39	
Ofatumumab	L01XC10	
Obinutuzumab	L01XC15	
Polatuzumab Vedotin	L01XC37	
Isatuximab	L01XC38	
Tafasitamab	L01FX12 ^c	

Tabelle 4: ATC-Codes und Substanzklassen für interessierende Behandlungen in der Routinedatenanalyse (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung	ATC-Code	Substanzklasse
Panobinostat	L01XH03; L01XX42	Histon-Deacetylase-Inhibitor
Azacitidin	L01BC07	Demethylierende Substanzen
Decitabin	L01BC08	
Oxaliplatin	L01XA03	Alkylierende Substanzen
Procarbazin	L01XB01	
Prednison	A07EA03; H02AB07	Kortikosteroide
a. durch den pU nicht klassifiziert, Angabe der Substanzklasse nach eigener Recherche [26] b. ATC-Code gehört zum Wirkstoff Rituximab c. als einziger Wirkstoff ausschließlich in der Fassung der ATC-Codes von 2022 [12] zu finden ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch		

Tabelle 5: OPS-Codes und Substanzklassen für interessierende Behandlungen in der Routinedatenanalyse

Bezeichnung	OPS-Code	Substanzklasse
Zytostatische Chemotherapie ^a	8-54 (und Subgruppen)	Chemotherapie
Nicht komplexe Chemotherapie	8-542.-	
Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	8-543.-	
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	8-544.-	
Carmustin	6-003.3	
Doxorubicin	6-001.b; 6-002.8	
Cytarabin	6-002.a; 6-00b.6 (Cytarabin-Daunorubicin)	
Strahlentherapie	8-52	Strahlentherapie
Temsirolimus	6-004.e	mTOR-Inhibitoren
Bortezomib	6-001.9	Proteasom-Inhibitoren ^b
Carfilzomib	6-008.9	
Ixazomib	6-00a.9	
Ruxolitinib	6-009.4	Kinase-Inhibitoren
Ibrutinib	6-007.e	
Idelalisib	6-007.f	
Lenalidomid	6-003.g	Immunmodulatoren
Pomalidomid	6-007.a	
Rituximab	6-001.h (intravenös); 6-001j (subkutan)	Monoklonale Antikörper
Daratumumab	6-009.a	
Elotuzumab	6-009.d	
Belantamab-Mafodotin	6-00d.4	
Ofatumumab	6-006.4	
Obinutuzumab	6-007.j	
Polatuzumab Vedotin	6-00c.c	
Panobinostat	6-009.2	Histon-Deacetylase-Inhibitor
Azacitidin	6-005.0	Demethylierende Substanzen
Decitabin	6-004.4	
Zell-Apherese ^c	5-410.-	Stammzelltransplantation

a. Den zusätzlich eingereichten Unterlagen zur Routinedatenanalyse ist zu entnehmen, dass für die zytostatische Chemotherapie ebenso Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (51040, 13435, 26315, 10345, 08345, 13675, 15345, 09345, 07345) für die Definition des Behandlungsmusters dargestellt werden. Allerdings ist nicht abzuleiten, wie diese in die Analyse eingeflossen sind [3-5].

b. durch den pU nicht klassifiziert, Angabe der Substanzklasse nach eigener Recherche [26]

c. Dem Protokoll zur Routinedatenanalyse [3] ist zu entnehmen, dass der Start einer Therapielinie mit einer SZT durch den Tag der Zell-Apherese über den angegebenen OPS-Code oder die DRG Z52.-gekennzeichnet ist.

OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; SZT: Stammzelltransplantation

Anhang B Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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