

IQWiG-Berichte – Nr. 153

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

Dossierbewertung

Auftrag: G12-05
Version: 1.0
Stand: 21.02.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.11.2012

Interne Auftragsnummer:

G12-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Georg Jacobs, Praxis für Hämatologie und Onkologie, Saarbrücken

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kirsten H. Herrmann
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrike Lampert

Schlagwörter: Brentuximab Vedotin, Hodgkin Krankheit, Lymphon – Non-Hodgkin, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Brentuximab Vedotin, Hodgkin Disease, Lymphoma – Non-Hodgkin, Health Care Costs

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A	3
2.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	3
2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	3
2.1.2 Prävalenz und Inzidenz.....	3
2.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
2.2.1 Behandlungsdauer	5
2.2.2 Verbrauch	5
2.2.3 Kosten.....	6
2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	6
2.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
2.2.6 Versorgungsanteile	7
2.3 Konsequenzen für die Bewertung	7
3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Prävalenz und Inzidenz.....	8
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.2 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung – Anwendungsgebiet A und Anwendungsgebiet B	11

5 Literatur	12
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Brentuximab Vedotin (Anwendungsgebiet A rezidiertes oder refraktäres CD30+-Hodgkin-Lymphom)	7
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Brentuximab Vedotin (Anwendungsgebiet B rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)	10
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	11
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (Anwendungsgebiete A und B)	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLPHL	noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
sALCL	systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V beauftragt.

Bei Brentuximab Vedotin handelt es sich um ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen ist (sogenanntes Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden, solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Höhe von 50 Millionen € innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht übersteigt.

Vor diesem Hintergrund beauftragte der G-BA das IQWiG, das Dossier allein im Hinblick auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu

- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.11.2012 übermittelt. Es umfasst 2 Anwendungsgebiete.

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 die Bewertung zur Anhörung stellt. 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).

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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 eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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. 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.

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 4 Kapitel plus Anhänge. Das eingereichte Dossier umfasst die 2 Anwendungsgebiete A rezidiertes oder refraktäres CD30+-Hodgkin-Lymphom und B rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom. Zur besseren Nachvollziehbarkeit werden die Anwendungsgebiete A und B nacheinander bewertet. In Kapitel 2 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung zum Anwendungsgebiet A dargestellt. In Kapitel 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung zum Anwendungsgebiet B dargestellt. In Kapitel 4 wird die Zusammenfassung der Dossierbewertung für beide Anwendungsgebiete dargestellt.

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

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

2 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

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

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

2.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dossier enthält einen Überblick über die Ursachen und den Verlauf der Erkrankung. Die vom pU beschriebene Zielpopulation besteht dem Wortlaut der Fachinformation folgend aus erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+-HL

- 1) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
- 2) nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommt [2].

Die Beschreibung der Erkrankung ist plausibel. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe, für die die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gemäß Fach- und Gebrauchsinformation infrage kommt [2].

2.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU stellt fest, dass es keine Quelle gibt, die bundesweite Daten zu erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+-HL bereitstellt. Daher weicht er auf folgende 3 Quellen aus, die die Prävalenz und Inzidenz des HL berichten: das Robert Koch-Institut (RKI), die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) sowie die International Agency for Research on Cancer (IARC). Diese Daten wurden jeweils auf Länderebene erhoben, dann aggregiert und bundesweit hochgerechnet. Das RKI übernimmt Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus den Landeskrebsregistern und berichtet sie gemeinsam mit der GEKID [3]. Zwar gibt es seit 2009 in allen Bundesländern flächendeckende epidemiologische Krebsregister. Dennoch sind aktuell vorliegende Daten aus einigen Regionen Deutschlands noch nicht für eine zuverlässige Bestimmung der Erkrankungshäufigkeiten nutzbar. Die IARC greift ebenfalls auf die Daten der Krebsregister der Länder zurück.

Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen am HL entnimmt der pU dem RKI und der GEKID, indem er einen Mittelwert von 2031 Personen errechnet.

Diesen reduziert er im nächsten Schritt auf den Anteil der Erwachsenen. Die Daten hierzu entstammen dem RKI und der IARC. Der pU gibt 1881 Erwachsene an mit einer Spanne von 1787 bis 1976 Personen.

Nun errechnet der pU den Anteil der CD30+-HL-Patienten mit einer Spanne von 95 bis 100 %. Da das noduläre Lymphozyten-prädominante HL (NLPHL) als eigenständige Erkrankung vom klassischen HL unterschieden wird [4,5], gehört diese Gruppe nicht zur Zielpopulation [6]. Deshalb reduziert sich der Anteil der CD30+-HL-Patienten auf 1849 Personen (1698 bis 1976).

Für die weitere Bestimmung der Zielpopulation unterscheidet der pU 2 unterschiedliche Therapiesituationen.

Therapiesituation 1: Behandlung nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)

Der pU berechnet die Anzahl der erwachsenen CD30+-HL-Patienten mit ASCT in Deutschland – basierend auf Angaben des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation [7] – auf 135 (124 bis 144) Personen. Darunter sind laut pU 51 Patienten (37 bis 78), deren CD30+-HL nach ASCT rezidiert oder refraktär ist [8]. Der pU mittelt dazu die Angaben aus 6 Studien zum Anteil der Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL nach ASCT (Faktor 0,38) (siehe Modul 3A, S. 44).

Therapiesituation 2: Behandlung nach mindestens 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommt

Zunächst reduziert der pU die Gruppe der neu erkrankten Personen auf den Anteil mit rezidiertem oder refraktärem CD30+-HL nach Erstlinientherapie. Da 80 bis 90 % nach der Erstlinientherapie geheilt werden [8], nimmt der pU an, dass die Erkrankung bei 15 % (Spanne 10 bis 20 % in der Berechnung) als rezidiert oder refraktär gelten muss. Davon werden in einem weiteren Schritt die Patienten abgezogen, die eine ASCT erhalten. Auf dieser Basis wird der Anteil der Patienten berechnet, für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht infrage kommt. Da es keine Angaben dazu gibt, wie viele Patienten nach einer Zweitlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die Therapie reagieren, trifft der pU die Annahme, dass 80 % (Spanne 70 bis 90 % in der Berechnung) in diese Gruppe fallen. Damit ergeben sich 114 Erwachsene (32 bis 226) per annum.

Die Angaben für beide Behandlungspfade addiert der pU zu einer Gesamtzahl von 165 Personen (69 bis 304) an.

Der pU berechnet die Zielpopulation nicht auf Basis der Prävalenz, sondern der Inzidenz. Die Inzidenz wird begründet zur Herleitung der Zielpopulation genutzt, da Angaben zur Prävalenz von der GEKID nicht bereitgestellt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten, die in die Berechnungen des pU einfließen, an vielen Stellen nur von einer oder wenigen Quellen gestützt werden. Wenn es mehrere Quellen gab, zum Beispiel um die Anteile der Patienten nach rezidiertem oder refraktärem CD30+-HL nach einer ASCT zu berechnen, kamen sie mehrheitlich nicht aus Europa. Der Anteil der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein

rezidiertes oder refraktäres CD30+-HL erleiden, beruht sogar auf eigenen Annahmen des pU. Er gibt selbst zu bedenken, dass es sich um eine Unterschätzung handeln kann. Dies ist wahrscheinlich der Fall, da für beide Therapiesituationen die Patienten abgezogen werden, die eine ASCT erhalten haben. Allerdings wird in der Fachinformation für die Population der Therapiesituation 2 nicht die Voraussetzung gefordert, dass zuvor eine ASCT in der Therapie durchgeführt worden sein muss. Im Gegenteil: Es wird nur definiert, dass diese Patienten nach 2 vorangegangenen Therapien nicht für eine ASCT oder Kombinationschemotherapie infrage kommen. Die Herleitung und Berechnung der Zielpopulation sind daher zwar nachvollziehbar, aber dennoch eine sehr unsichere Schätzung, die wahrscheinlich die Population eher unterschätzt.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass sich die Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren nicht ändern. Diese Annahme belegt er durch Erkrankungsraten und absolute Fallzahlen des RKI [3], die keine erkennbaren Veränderungen aufzeigen. Diese Einschätzung ist somit plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es ergibt sich eine Anzahl von 140 GKV-Patienten in der Zielpopulation (59 bis 258).

Die Herleitung und die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind nachvollziehbar.

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

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

2.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt an, dass die Zielpopulation das zu bewertende Arzneimittel über 8 bis 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten muss.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation [2].

2.2.2 Verbrauch

Brentuximab Vedotin wird laut pU pro Zyklus mit 1,8 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Dieser Verbrauch von Brentuximab Vedotin ist vom pU entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation [2] korrekt dargestellt.

Um den Jahresdurchschnittsverbrauch darzustellen, der abhängig vom Körpergewicht ist, errechnet der pU das durchschnittliche Körpergewicht der Zielpopulation und setzt den damit

verbundenen durchschnittlichen Verbrauch an. Dieser entspricht 3 Durchstechflaschen pro Zyklus.

2.2.3 Kosten

Die Kosten gibt der pU entsprechend den Apothekenabgabepreisen nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße an. Die Kosten sind nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte dargestellt und betragen pro Durchstechflasche 4283,48 €. Bei einem mittleren Verbrauch von 3 Durchstechflaschen pro Zyklus werden in diesem Fall vom pU 12 850,44 € pro Zyklus veranschlagt.

Der vom pU angegebene Apothekenabgabepreis entspricht mit leichten Abweichungen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2013 (4284,08 €). Die Berechnungen der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe bleiben unberücksichtigt.

2.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzliche Leistungen pro Patient in Höhe von 416,14 € für 8 Zyklen und 832,28 € für 16 Zyklen sind nachvollziehbar und entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation von Brentuximab Vedotin [2].

2.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Brentuximab Vedotin stellt der pU mit einem mittleren Wert von 103 219,74 € bei 8 Zyklen und 206 439,48 € bei 16 Zyklen dar. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt stellt der pU für im Mittel 140 Patienten mit 14 450 763 € bei 8 Zyklen und mit 28 901 527 € bei 16 Zyklen dar.

Nach eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten pro Patient beträgt der minimale Wert 103 234 € bei 8 Zyklen und der maximale Wert 206 468 € bei 16 Zyklen. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden wiederum mit einer Spanne von 59 bis 258 Patienten berechnet. Daraus ergeben sich für den minimalen Wert 6 054 678 € bei 8 Zyklen und für den maximalen Wert 53 351 362 € bei 16 Zyklen.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Brentuximab Vedotin (Anwendungsgebiet A rezidiertes oder refraktäres CD30+-Hodgkin-Lymphom)

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € laut pU	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € laut pU (140 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € laut Institut	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € laut Institut (Spanne: 59– 258 Patienten)
Brentuximab Vedotin	Anwendungs- gebiet A	103 219,74 (8 Zyklen) 206 439,48 (16 Zyklen)	14 450 763 (8 Zyklen) 28 901 527 (16 Zyklen)	103 234 (8 Zyklen) bis 206 468 (16 Zyklen)	6 054 678 (8 Zyklen) bis 53 351 362 (16 Zyklen)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

2.2.6 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass die Zielpopulation geringer sein könnte, als von ihm angegeben wurde. Diese Annahme ist spekulativ und nicht zu bewerten.

2.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU adressiert Unsicherheit in den Daten zur Prävalenz und Inzidenz, muss aber aufgrund fehlender Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens 2 vorangegangenen Therapien, bei denen eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption infrage kommt, eigene Annahmen aufstellen.

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dossier enthält einen Überblick über die Ursachen und den Verlauf der Erkrankung. Die vom pU beschriebene Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom).

Die Beschreibung der Erkrankung ist plausibel. Die Zielpopulation entspricht dem Wortlaut der Fachinformation folgend der Patientengruppe, für die die Behandlung mit Brentuximab Vedotin gemäß Fach- und Gebrauchsinformation infrage kommt [2].

3.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU stellt fest, dass es keine Quelle gibt, die bundesweite Daten zu erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL bereitstellt. Daher weicht er auf folgende 3 Quellen aus, die die Prävalenz und Inzidenz des Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) berichten: das Robert Koch-Institut (RKI), die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) sowie die International Agency for Research on Cancer (IARC). Diese Daten wurden teils auf Länderebene erhoben, dann aggregiert und bundesweit hochgerechnet. Das RKI übernimmt Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus den Landeskrebsregistern und berichtet sie gemeinsam mit der GEKID [3]. Zwar gibt es seit 2009 in allen Bundesländern flächendeckende epidemiologische Krebsregister. Dennoch sind aktuell vorliegende Daten aus einigen Regionen Deutschlands noch nicht für eine zuverlässige Bestimmung der Erkrankungshäufigkeiten nutzbar. Die IARC greift ebenfalls auf die Daten der Krebsregister der Länder zurück.

Die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen am NHL entnimmt der pU dem RKI und der GEKID, indem er einen Mittelwert von 13 964 Personen errechnet.

Diesen reduziert er im nächsten Schritt auf den Anteil der Erwachsenen. Die Daten hierzu entstammen dem RKI und der IARC. Der pU gibt 13 838 Erwachsene an mit einer Spanne von 13 536 bis 14 128.

Für den nächsten Schritt, die Berechnung der Anzahl der an einem sALCL erkrankten Personen, stellt der pU 2 Ansätze dar. Dafür wird die Einteilung in kutanes und systemisches ALCL herangezogen.

Im ersten Ansatz wird auf Basis der Literatur der Anteil des ALCL an allen NHL mit 2,5 % (Spanne 2 bis 3 % in der Berechnung) angesetzt. Dies angewendet auf die Daten bedeutet eine Anzahl von 346 Patienten (271 bis 424) per annum [9,10]. Davon sind 95 % (Spanne 90 bis 100 % in der Berechnung) der systemischen Form des ALCL zuzuordnen.

Im zweiten Ansatz wird zunächst der Anteil der peripheren und kutanen T-Zell-Lymphome (ICD-10 C84) bei Erwachsenen bestimmt. Auf Grundlage von 5 landesweiten bzw. regionalen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland ergibt sich ein Anteil von 8,7 % (Spanne 5,4 bis 11,2 % in der Berechnung) für die Diagnose ICD-10 C84. Davon wiederum wird ein Anteil des sALCL (ICD-10 C84.6 und 84.7) von 12,1 % aus der Literatur angenommen. Damit ergeben sich 146 (88 bis 191) Neuerkrankungen am sALCL per annum.

Da der pU den ersten Ansatz unsicherer als den zweiten einschätzt, fährt er mit dem zweiten fort. Den Anteil der Patienten, die ein rezidiertes oder refraktäres sALCL nach einer Neuerkrankung erleiden, gibt der pU mit 44 (18 bis 86) pro Jahr an [11,12].

Der pU berechnet die Zielpopulation nicht auf Basis der Prävalenz, sondern der Inzidenz. Die Inzidenz wird begründet zur Herleitung der Zielpopulation genutzt, da Angaben zur Prävalenz von der GEKID nicht bereitgestellt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Daten, die in die Berechnungen des pU einfließen, an vielen Stellen nur von einer oder wenigen Quellen gestützt werden. Da der pU über die beiden Ansätze auf deutlich unterschiedliche Ergebnisse kommt, sich aber anhand der eingeflossenen Daten nicht ableiten lässt, dass einer der beiden Ansätze plausibler wäre, wird im Weiteren die gesamte Spanne aus den beiden Ansätzen angenommen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 18 bis 191 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem sALCL pro Jahr.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass sich die Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren nicht ändern. Diese Annahme belegt er durch Erkrankungsraten und absolute Fallzahlen des RKI [3], die keine erkennbaren Veränderungen aufzeigen. Diese Einschätzung ist somit plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es ergibt sich eine Anzahl von 37 GKV-Patienten in der Zielpopulation (15 bis 73).

Die Herleitung und Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind nachvollziehbar. Jedoch wird aufgrund der Unsicherheit der Datengrundlage aus vorhergehenden Berechnungen eine Spanne von 15 bis 162 Personen in der Zielpopulation angenommen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Die Angaben des pU decken sich bis auf die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation mit denen in Modul 3A. Daher wurde auch auf eine Darstellung der Bewertung verzichtet, da sich diese analog zu Modul 3A darstellt (siehe Abschnitte 2.2.1 bis 2.2.4).

3.2.1 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt gibt der pU für im Mittel 37 Patienten mit 3 819 130 € bei 8 und mit 7 638 260 € bei 16 Zyklen an.

Nach eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten pro Patient beträgt der minimale Wert 103 234 € bei 8 Zyklen und der maximale Wert 206 468 € bei 16 Zyklen. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden wiederum mit einer Spanne von 15 bis 162 Patienten berechnet. Daraus ergeben sich für den minimalen Wert 1 579 481 € bei 8 Zyklen und für den maximalen Wert 33 520 099 € bei 16 Zyklen.

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Brentuximab Vedotin (Anwendungsgebiet B rezidiviertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € laut pU	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € laut pU (37 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € laut Institut	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € laut Institut (Spanne: 15–162 Patienten)
Brentuximab Vedotin	Anwendungsgebiet B	103 219,74 (8 Zyklen) 206 439,48 (16 Zyklen)	3 819 130 (8 Zyklen) 7 638 260 (16 Zyklen)	103 234 (8 Zyklen) bis 206 468 (16 Zyklen)	1 579 481 (8 Zyklen) bis 33 520 099 (16 Zyklen)
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer					

3.2.2 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass die Zielpopulation geringer sein könnte, als von ihm angegeben wurde. Diese Annahme ist spekulativ und nicht zu bewerten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU adressiert Unsicherheit in den Daten zur Prävalenz und Inzidenz. Der pU berechnet die Größe der Zielpopulation über 2 Ansätze, die gleichermaßen plausibel sind. Damit wird abweichend vom pU ein deutlich höherer oberer Wert für Patienten ausgewiesen, die für die Anwendung von Brentuximab Vedotin infrage kommen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung – Anwendungsgebiet A und Anwendungsgebiet B

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Brentuximab Vedotin	Anwendungsgebiet A	140 (Spanne: 59–258)	Diese Berechnung ist plausibel; dennoch sind die Schätzungen mit großer Unsicherheit verbunden.
Brentuximab Vedotin	Anwendungsgebiet B	37 (Spanne: 15–73)	Aufgrund der vom pU selbst vorgetragenen alternativen Vorgehensweise, die Zielpopulation zu bestimmen, und der Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulation scheint eine Spanne von 15 bis 162 Patienten ebenfalls plausibel.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten GKV in € (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Brentuximab Vedotin	Anwendungsgebiet A	14 450 763 (8 Zyklen) 28 901 527 (16 Zyklen)	Unter Berücksichtigung der vom pU selbst vorgetragenen Spanne ergeben sich zwischen 6 054 678 €(8 Zyklen) und 53 351 362 €(16 Zyklen).
Brentuximab Vedotin	Anwendungsgebiet B	3 819 130 (8 Zyklen) 7 638 260 (16 Zyklen)	Unter Berücksichtigung, dass die Zielpopulation, wie vom pU selbst vorgetragen, größer sein kann, ergeben sich zwischen 1 579 481 €(8 Zyklen) und 33 520 099 €(16 Zyklen).

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
2. European Medicines Agency. Adcetris: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 22.11.2012 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf.
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Baras N, Barnes B, Bertz J et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.
4. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 523-531.
5. Kriz J, Müller RP, Engert A, Eich HT. Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom. Onkologe 2010; 16(1): 41-47.
6. Dreyling M (Ed). Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2008.
7. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2010 [online]. 07.2011 [Zugriff: 24.09.2012]. URL: <http://www.drst.de/download/jb2010.pdf>.
8. Von Tresckow B, Engert A. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 2011; 6(3): 172-179.
9. Skarbnik AP, Smith MR. Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma. Expert Opin Biol Ther 2012; 12(5): 633-639.
10. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma: the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89(11): 3909-3918.
11. Fanin R, Ruiz de Elvira MC, Sperotto A, Baccarani M, Goldstone A. Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 1999; 23(5): 437-442.
12. Delsol G, Brugieres L, Gaulard P, Espinos E, Lamant L. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negativ. Haematol Meet Rep 2009; 3(1): 51-57.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jacobs, Georg	nein	ja / nein	nein / nein	ja / nein	nein	ja

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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