

IQWiG-Berichte – Nr. 295

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

Dossierbewertung

Auftrag: G15-02
Version: 1.0
Stand: 17.04.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.01.2015

Interne Auftragsnummer:

G15-02

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:

- Prof. Dr. med. Henning Schulze-Bergkamen, Marien-Hospital GmbH, Wesel

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Corinna ten Thoren
- Andreas Gerber-Grote
- Gloria Hanke

Schlagwörter: Ramucirumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Ramucirumab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, 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
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A.....	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	9
4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B.....	11
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3B, Abschnitt 3.2)	11
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation	11
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3B, Abschnitt 3.3).....	12
4.2.1 Behandlungsdauer	12
4.2.2 Verbrauch	12
4.2.3 Kosten.....	12
4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	13
4.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
4.2.6 Versorgungsanteile	13

4.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	14
5	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	15
6	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	16
6.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	16
6.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	16
6.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
6.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
6.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	18
7	Literatur	19
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ramucirumab Monotherapie	13
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	17
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient (Anwendungsgebiete A und B)	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	international statistical classification of diseases and related health problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Ramucirumab ist ein Medikament zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Chemotherapie. In Anwendungsgebiet A ist Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel für Patienten nach vorausgegangener Platin- **und** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie geeignet, in Anwendungsgebiet B in Monotherapie für Patienten nach vorausgegangener Platin- **oder** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Damit ist Ramucirumab ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung

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

3 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ramucirumab [1]. Für die Kombinationstherapie von Ramucirumab und Paclitaxel sind erwachsene Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie geeignet.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gewinnt Angaben zur Untergrenze der GKV-Zielpopulation aus einer selbst initiierten und finanzierten retrospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie [2]. Darin wurden anonymisierte Patientendaten einer deutschen Betriebskrankenkasse für den Zeitraum 2008 bis 2011 analysiert. Zunächst wurden erwachsene Patienten mit der ICD-Diagnose C16.0-C16.9 (bösartige Neubildung des Magens) identifiziert (3184 Patienten). Danach wurden 2 Ansätze verfolgt:

In Ansatz a wurden zuerst zur Bestimmung der Zahl der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium Patienten mit Zusatzdiagnosen herausgegriffen, die auf eine Neoplasie an einer anderen Lokalisation hindeuten (598 Patienten). Danach wurden aus diesem Patientenpool die vorbehandelten Patienten identifiziert, für die eine antineoplastische Chemotherapie dokumentiert war (ICD-10 Code Z51.1, relevante EBM-Ziffern, ATC-Codes für Zytostatika, PZN-Codes, OPS-Codes). Der pU geht hierbei davon aus, dass es sich um eine Erstlinienchemotherapie handelt. Eine Einschränkung auf Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapien erfolgte dabei nicht. Es ergeben sich 342 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

In Ansatz b wurden im ersten Schritt mit dem gleichen Verfahren wie in Ansatz a die vorbehandelten Patienten identifiziert, für die eine antineoplastische Chemotherapie dokumentiert war (887 Patienten). Danach wurden die Patienten anhand relevanter OPS-Codes identifiziert, die keine (kurative) Magenresektion erhalten haben. Es ergeben sich 585 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Zweitlinienchemotherapie wurden danach für beide Ansätze die Patienten identifiziert, für die im Follow-up-Zeitraum (maximal Ende 2011) eine Änderung des Behandlungsschemas dokumentiert wurde (21,9 % der Patienten).

Die Patientenzahlen unterteilt der pU in prävalente (Diagnose vor 2011) und inzidente Fälle (Erstdiagnose in 2011) und rechnet diese auf die deutsche GKV-Versichertengemeinschaft hoch. Dabei bewertet er Ansatz b als zuverlässiger. Basierend auf den inzidenten Fällen aus Ansatz b berechnet der pU eine Zielpopulation von 902 Patienten als untere Grenze einer Spanne.

Die Obergrenze der GKV-Zielpopulation erhält der pU mit folgendem Vorgehen: Zunächst ermittelt er die Anzahl der Patienten mit Magenkarzinom (ICD-10 C16) aus einem Bericht der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID [3]). Für 2011 ergeben sich 16 795 Neuerkrankungen. Den Anteil von Patienten mit Metastasen schätzt der pU auf 80 bis 90 % [4] und rechnet in diesem Ansatz mit den maximalen 90 % weiter. Den Anteil der Patienten in Erst- und Zweitlinientherapie ermittelt der pU auf Basis einer selbst in Auftrag gegebenen Marktforschungsstudie, bei der 104 deutsche Ärzte mittels Online-Interviews zur Einschätzung der Häufigkeit von Erst-, Zweit- und Mehrlinientherapien bei hypothetischen Patienten mit Magenkarzinom befragt wurden. Es ergaben sich 85 % für die Erstlinien- und 63 % für die Zweitlinientherapie. Bei einem GKV-Anteil von 86,56 % ergeben sich 7006 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass sich der pU teilweise auf kommerzielle Datensätze stützt. Insbesondere für den Anteil der Patienten in Erst- und Zweitlinientherapie ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln. Die Aussagekraft der retrospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie wird durch einige Aspekte limitiert, die teilweise auch vom pU im Dossier diskutiert werden.

Nach Fachinformation ist Ramucirumab indiziert für Patienten mit Adenokarzinom des Magens [1], wobei etwa 90 bis 95 % aller Magenkarzinomfälle Adenokarzinome sind [5]. Bei den Berechnungen des pU scheinen alle Formen bösartiger Neubildungen des Magens Eingang gefunden zu haben.

Laut Fachinformation müssen Patienten vor Behandlung mit Ramucirumab eine Platin- **und** Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie durchlaufen haben. Bei den Berechnungen des pU zur Zielpopulation wurden aber auch Patienten einbezogen, die mit einem der beiden Wirkstoffe sowie mit anderen antineoplastischen Chemotherapien behandelt wurden. In wieweit dies zu einer Überschätzung der Zielpopulation geführt hat, ist nicht zu beurteilen, da die Kombination der Wirkstoffe Platin und Fluoropyrimidin den Standard in der Erstlinien-Chemotherapie darstellt [6].

Der pU geht davon aus, dass Ramucirumab für Patienten in Zweitlinientherapie indiziert ist. Laut Fachinformation müssen Patienten zwar eine Platin- und Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie durchlaufen haben, sie müssen aber nicht unbedingt nur für eine Zweitlinien-

chemotherapie geeignet sein, sondern können sich auch in einem späteren Therapiestadium befinden. Die Fachinformation schließt die Verabreichung von Ramucirumab in Dritt- oder weiterer Linie nicht aus.

Die prozentualen Verteilungen der Subgruppen erscheinen nicht plausibel: Nach Ansatz a befinden sich 598 von 3184 Magenkarzinom-Patienten in einem metastasierten Stadium, was 19 % der Gesamtkohorte entspricht. Dies steht im Gegensatz zu Aussagen in der Literatur, nach denen sich die meisten Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befinden [4]. Der Anteil der Patienten mit (Erstlinien-)Chemotherapie liegt ebenfalls sehr niedrig (887 von 3184 Patienten in Ansatz b, entspricht 28 %). Dieser Anteil erscheint unplausibel. Da die meisten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, ist davon auszugehen, dass ein hoher Anteil dieser Patienten auch eine Erstlinienchemotherapie erhält. Dies gilt auch für viele Patienten mit einer (kurativen) Magenresektion, da eine prä- oder perioperative Chemotherapie eine gängige Therapieoption darstellt. Weiterhin steht dieser Prozentsatz im Kontrast zu der vom pU ebenfalls in Auftrag gegebenen Befragung eines klinischen Expertenpanels, nach der 85 % der Patienten eine Erstlinienchemotherapie erhalten. Die Aussagekraft dieser Expertenbefragung wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass die Repräsentativität der ausgewählten Ärzte sowie der den beteiligten Ärzten vorgelegten Patientenprofile nicht beurteilt werden kann. Darüber hinaus ließen sich die im Zusammenhang mit der retrospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie [2] angegebenen 21,9 % Patienten in Zweitlinientherapie nicht anhand der mitgelieferten Quellen nachvollziehen. Dieser Anteil scheint aber ebenfalls zu gering zu sein und steht im Gegensatz zur Aussage des Expertenpanels (63 %). Gründe für diese Abweichungen lassen sich nicht eindeutig nachvollziehen.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der vom pU errechneten Obergrenze bewegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist. Diese Abschätzung wurde ebenfalls auf Basis der Inzidenz vorgenommen. Es ist zu erwarten, dass ein Teil der Patienten länger als ein Jahr lebt. Auch ist der Einsatz von Ramucirumab laut Fachinformation nicht auf die Zweitlinie beschränkt. Somit kann die Verwendung der Inzidenz zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen. Würde man die prävalenten Fälle als Datenbasis verwenden, würde die Größe der GKV-Zielpopulation entsprechend steigen. Die Größe der Zielpopulation ist deshalb insgesamt anhand der Angaben in Modul 3 nicht verlässlich bestimmbar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU beschreibt einen stetigen Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten an Magenkarzinomen in westlichen Industrienationen bei gleichzeitig verbesserten Überlebensraten und einer leichten Zunahme der Altersgruppe der über 64-Jährigen. Zusammengefasst erwartet der pU keine Veränderung der Größe der GKV-Zielpopulation.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU legt bei den Kostenberechnungen die mediane Anzahl der Zyklen für Ramucirumab (9 Infusionen) und Paclitaxel (11 Infusionen) aus der RAINBOW-Zulassungs-Studie zugrunde.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer aber rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Hieraus ergeben sich für Ramucirumab 13 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 26 Infusionen und für Paclitaxel 13 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 39 Infusionen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Ramucirumab [1] richtet sich nach dem Körpergewicht, der Verbrauch von Paclitaxel [7] nach der Körperoberfläche. Der pU legt zur Berechnung des Verbrauchs das Gewicht (66,7 kg) und die Körperoberfläche (1,78 m²) der Patienten aus der RAINBOW-Zulassungsstudie zugrunde.

Nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [8] ergeben sich als durchschnittliche Körpermaße für Erwachsene 76,3 kg bei 1,72 m und es errechnet sich nach der Dubois-Formel eine Körperoberfläche von 1,89 m². Hieraus ergibt sich pro Infusion ein höherer Verbrauch für Ramucirumab (601 mg) und Paclitaxel (151 mg) als vom pU angegeben.

Der Verbrauch wurde vom pU ohne Verwurf kalkuliert. Bei Infusionslösungen ist Verwurf aber in die Berechnungen einzubeziehen.

3.2.3 Kosten

Ramucirumab ist mit Stand vom 01.02.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die vom pU angegebenen Kosten sind korrekt.

Die Kosten für Paclitaxel hat der pU mit Stand vom 15.10.2014 in der Lauer-Taxe abgefragt. Dabei wurde die Flasche mit 100 mg Paclitaxel den Berechnungen zugrunde gelegt.

Zu beachten ist, dass bei den Berechnungen korrekterweise der Apothekenrabatt mit Bezugsjahr 2014 (1,80 €) abgezogen wurde.

Der pU berechnet für 9 Infusionen Ramucirumab 33 754,32 € und für 11 Infusionen Paclitaxel 5717,36 €

Für die Berechnung in der vorliegenden Dossierbewertung wurden für Paclitaxel pro Infusion die Packungsgrößen 25 ml (entspricht 150 mg Paclitaxel) und 5 ml (entspricht 30 mg) zugrunde gelegt. Die Abfragen wurden mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2015 vorgenommen. Es wurde neben dem Herstellerrabatt der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € abgezogen. Bei Berücksichtigung des Verwurfs pro Infusion ergeben sich für 26 Infusionen mit Ramucirumab 128 608,74 € und für 39 Infusionen Paclitaxel 28 594,02 €

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Fachinformation von Paclitaxel [7] sieht eine Prämedikation mit Dexamethason (20 mg oral oder intravenös), Diphenhydramin (50 mg intravenös) und Ranitidin (50 mg intravenös) oder Cimetidin (300 mg intravenös) vor.

Für Dexamethason wählt der pU ein Produkt mit 8 mg/Tablette. Hiermit ist die Zieldosis von 20 mg allerdings nur unter Teilung von Tabletten erreichbar. Für Diphenhydramin wählt der pU eine Packungsgröße von 50 Ampullen, obwohl eine preisgünstigere mit 100 Ampullen gelistet ist. Bei den beiden Produkten Ranitidin und Cimetidin wählt der pU Ranitidin. Dies ist nachvollziehbar, da es sich um das kostengünstigere Produkt handelt.

Bei Nachberechnung der Kosten für die Prämedikation von Paclitaxel (Abfragedatum mit Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2015) erwies sich Dexamethason als Injektionslösung und mit dem Wirkstoffgehalt von 4 mg als kostengünstiger (Packungsgröße 100 mal 1 ml). Darüber hinaus lässt sich mit diesem Arzneimittel die Zieldosierung von 20 mg genau erzielen. Weiterhin wurden Diphenhydramin- (Packungsgröße 100 Stück) und Ranitidin-Ampullen (Wirkstoffmenge 50 mg / 5ml, Packungsgröße 5 Stück) für die Berechnungen gewählt.

Die weiteren zusätzlichen GKV-Kosten listet der pU umfassend auf und berechnet zusammen mit den Kosten für Prämedikation 773,68 € pro Jahr.

Neben den vom pU dargestellten zusätzlichen GKV-Leistungen sind nach Fachinformation von Ramucirumab [1] noch Teststreifen zur Kontrolle einer Proteinurie anzusetzen. Es ergeben sich für 26 Ramucirumab- und 39 Paclitaxel-Infusionen zusätzliche GKV-Kosten einschließlich Kosten für Prämedikation in Höhe von 2891,85 € pro Jahr.

Es ist zu beachten, dass pro Infusion noch Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe in Höhe von 71 € anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahresthera- kosten pro Patient in €	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in € (902–7006 Patienten)	Jahresthera- piekosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in €
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschritte- nem Adeno- karzinom des Magens oder des gastroöso- phagealen Übergangs mit Tumorpro- gress nach vorausgegan- ger Platin- und Fluoro- pyrimidin- haltiger Chemothera- pie	40 245,36 ^a	36 301 314,72– 281 958 992,16	160 094,61	- ^b
<p>a: Summe der vom pU in Modul 3 nur aufgeschlüsselt angegebenen Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zusätzlichen GKV-Leistungen</p> <p>b: Keine Angabe, da die Größe der Zielpopulation auf Basis der Angaben in Modul 3 nicht zuverlässig bestimmbar ist.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass die GKV-Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Gegenanzeigen kleiner ausfallen kann als im Dossier dargestellt. Es werden aber keine konkreten Angaben zu erwarteten Versorgungsanteilen gemacht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Es fehlen verlässliche Angaben dazu, wie viele Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs mit Chemotherapie in den verschiedenen Therapielinien behandelt werden. Die vom pU ermittelte Untergrenze wird als Unterschätzung bewertet. Es ist davon auszugehen, dass sich die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der vom pU errechneten Obergrenze bewegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist. Bei Berechnung auf Basis prävalenter Fälle ergibt sich eine entsprechend größere GKV-Zielpopulation. Insgesamt ist Größe der Zielpopulation anhand der Angaben in Modul 3 nicht verlässlich bestimmbar.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten basierend auf Körpermaßen und Zyklenanzahl der Zulassungsstudie und berücksichtigt keinen Verwurf. Bei den zusätzlichen GKV-Kosten sind zusätzlich Kosten für Teststreifen zur Kontrolle einer Proteinurie mit einzubeziehen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer durchschnittlich kürzer ist. Es ergeben sich insgesamt wesentlich höhere Jahrestherapiekosten.

4 Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B

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

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

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung fortgeschrittenes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ramucirumab [1]. Für die Monotherapie ist Ramucirumab indiziert bei erwachsenen Patienten mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- **oder** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.

4.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gewinnt Angaben zur Spanne der GKV-Zielpopulation wie in Anwendungsgebiet A ausführlicher dargestellt. Es ergeben sich 902 bis 7006 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der Anteil der Patienten, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind, ermittelt der pU in Ermangelung anderer Datenquellen durch eine Befragung deutscher Experten. Es ergibt sich etwa ein Drittel der Patienten. Dieser Anteil wird allerdings als nicht zuverlässig genug eingeschätzt und deshalb die GKV-Zielpopulation nicht entsprechend reduziert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Da vom pU das gleiche Vorgehen zur Bestimmung der Größe der GKV-Zielpopulation wie in Anwendungsgebiet A gewählt wurde, wird an dieser Stelle auf die Bewertung des Vorgehens des pU in Anwendungsgebiet A verwiesen.

Die Fachinformation von Ramucirumab sieht in Anwendungsgebiet A bei der Kombinationstherapie mit Paclitaxel eine vorausgegangene Behandlung mit Platin- **und** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie vor, bei der Monotherapie in Anwendungsgebiet B dagegen eine vorausgegangene Behandlung mit Platin- **oder** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie [1]. Da verlässliche Angaben zur Anzahl der Patienten mit Platin- und / oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie fehlen, kann nicht beurteilt werden, in wieweit sich die Vorgaben der Fachinformation auf die Größe der GKV-Zielpopulationen auswirken.

Die Annahme, dass die Zielpopulationen von Anwendungsgebiet A und B gleich groß sind, erscheint nicht plausibel. Nur ein Teil der Patienten der vom pU ermittelten GKV-Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ist für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet und kommt für die Monotherapie mit Ramucirumab infrage. Der Anteil dieser

Patienten und damit die Größe der GKV-Zielpopulation für Anwendungsgebiet B kann anhand des Dossiers nicht quantifiziert werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU erwartet wie in Anwendungsgebiet A beschrieben keine Veränderung der Größe der GKV-Zielpopulation.

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

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

4.2.1 Behandlungsdauer

Der pU legt bei den Kostenberechnungen die mediane Anzahl der Zyklen für Ramucirumab (4 Infusionen) aus der REGARD-Zulassungs-Studie zugrunde.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer aber rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Hieraus ergeben sich für Ramucirumab 13 Zyklen pro Jahr mit insgesamt 26 Infusionen.

4.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Ramucirumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Der pU legt zur Berechnung des Verbrauchs das Gewicht (69,1 kg) der Patienten aus der REGARD-Studie zugrunde.

Nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [8] ergibt sich als durchschnittliches Körpergewicht für Erwachsene 76,3 kg . Hieraus ergibt sich pro Infusion ein höherer Verbrauch für Ramucirumab (601 mg) als vom pU angegeben.

Der Verbrauch wurde vom pU ohne Verwurf kalkuliert. Bei Infusionslösungen ist Verwurf aber in die Berechnungen einzubeziehen.

4.2.3 Kosten

Ramucirumab ist mit Stand vom 01.02.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die vom pU angegebenen Kosten sind korrekt. Zu beachten ist, dass bei den Berechnungen korrekterweise neben dem Herstellerrabatt der Apothekenrabatt mit Bezugsjahr 2014 (1,80 €) abgezogen wurde.

Der pU berechnet für 4 Infusionen Ramucirumab 15 550,64 €

Für 26 Infusionen pro Jahr errechnen sich 128 608,74 €unter Einbezug des Verwurfs.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die zusätzlichen GKV-Kosten listet der pU umfassend auf und berechnet 72,80 €/pro Jahr für 4 Infusionen Ramucirumab.

Neben den vom pU dargestellten zusätzlichen GKV-Leistungen sind nach Fachinformation von Ramucirumab [1] noch Teststreifen zur Kontrolle einer Proteinurie anzusetzen. Es ergeben sich für 26 Ramucirumab-Infusionen zusätzliche GKV-Kosten in Höhe von 530,44 € pro Jahr.

Es ist zu beachten, dass pro Infusion noch Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern nach Hilfstaxe in Höhe von 71 € anfallen.

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für Ramucirumab Monotherapie

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Patientengruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € (902–7006 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in €
Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	15 623,44 ^a	14 092 342,88– 109 457 820,64	129 139,18	- ^b

a: Summe der vom pU in Modul 3 nur aufgeschlüsselt angegebenen Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zusätzlichen GKV-Leistungen

b: Keine Angabe, da die Größe der Zielpopulation auf Basis der Angaben in Modul 3 nicht zuverlässig bestimmbar ist.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht aufgrund fehlender Daten zur Versorgungssituation der Patienten keine Angaben zu erwarteten Versorgungsanteilen.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU nimmt in Anwendungsgebiet B die gleiche Spanne der GKV-Zielpopulation wie in Anwendungsgebiet A an. Da verlässliche Angaben zur Anzahl der Patienten mit Platin- und / oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie fehlen, kann nicht beurteilt werden, in wie weit sich die unterschiedlichen Vorgaben der Ramucirumab-Fachinformation für die Mono- und Kombinationstherapie auf die Größe der GKV-Zielpopulationen in den Anwendungsgebieten A und B auswirken.

Es erscheint nicht plausibel, für Anwendungsgebiet B die gleiche Größe der Zielpopulation anzunehmen wie für Anwendungsgebiet A. Nur ein Teil der Patienten der vom pU ermittelten GKV-Zielpopulation in Anwendungsgebiet A ist für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet und für die Monotherapie mit Ramucirumab indiziert. Der Anteil dieser Patienten und damit die Größe der GKV-Zielpopulation für Anwendungsgebiet B kann anhand der Angaben in Modul 3 des Dossiers nicht quantifiziert werden.

Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten basierend auf Körpermaßen und Zyklanzahl der Zulassungsstudie und berücksichtigt keinen Verwurf. Bei den zusätzlichen GKV-Kosten sind zusätzlich Kosten für Albumin-Teststreifen einzubeziehen. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer durchschnittlich kürzer ist. Es ergeben sich insgesamt höhere Jahrestherapiekosten.

5 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

6 Zusammenfassung der Dossierbewertung

6.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ramucirumab ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- **und** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie (Anwendungsgebiet A).

Ramucirumab ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- **oder** Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind (Anwendungsgebiet B).

6.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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	Kommentar
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (A)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	902–7006 ^a	Die untere Grenze der Spanne wird als Unterschätzung beurteilt. Es ist anzunehmen, dass die Größe der Zielpopulation eher im Rahmen der vom pU errechneten Obergrenze liegt, wobei auch diese mit sehr großer Unsicherheit behaftet ist. Die Größe der Zielpopulation ist anhand der Angaben in Modul 3 nicht verlässlich bestimmbar.
Ramucirumab Monotherapie (B)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	902–7006 ^a	Die Annahme der gleichen Größe der Zielpopulation für Anwendungsgebiet B wie für Anwendungsgebiet A erscheint nicht plausibel. Die erforderliche Vorbehandlung mit Platin- und / oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie unterscheidet sich laut Fachinformation von Kombinationstherapie mit Paclitaxel und der Monotherapie. Daneben ist nur ein Teil der Patienten aus Anwendungsgebiet A für eine Monotherapie mit Ramucirumab geeignet. Da verlässliche Angaben zu den Anteilen dieser Patienten fehlen, kann die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation nicht beurteilt werden.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

6.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel (A)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie	40 245,36 ^a	Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten basierend auf Körpermaßen und Zyklenanzahl der Zulassungsstudie und berücksichtigt keinen Verwurf. Bei den zusätzlichen GKV-Kosten fehlen ansetzbare Leistungen. In der Dossierbewertung ergeben sich theoretische Jahrestherapiekosten in Höhe von 160 094,61 € ^b .
Ramucirumab Monotherapie (B)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, die für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind	15 623,44 ^a	Der pU berechnet die Jahrestherapiekosten basierend auf dem Gewicht und der Zyklenanzahl der Zulassungsstudie und berücksichtigt keinen Verwurf. Bei den zusätzlichen GKV-Kosten fehlen ansetzbare Leistungen. In der Dossierbewertung ergeben sich theoretische Jahrestherapiekosten in Höhe von 129 139,18 € ^b .
<p>a: Summe der vom pU in Modul 3 nur aufgeschlüsselt angegebenen Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zusätzlichen GKV-Leistungen. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

6.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

7 Literatur

1. Lilly. Cyramza: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 27.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Friedel H, Clouth J, Brück P, Nicolay C, Garal-Pantaler E, Moeser G et al. A retrospective observational study of the epidemiology of advanced gastric cancer in Germany: an analysis of health insurance data from a central database. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 17.09.2014 [Epub ahead of print].
3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. C16 (Magen): Frauen [online]. In: GEKID-Atlas: Inzidenz von Krebserkrankungen in den Bundesländern. [Zugriff: 07.11.2014]. URL: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>.
4. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, Karapetis CS, Pavlakakis N, Van CE et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(2): 199-208.
5. American Cancer Society. Stomach Cancer [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 07.11.2014]. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003141-pdf.pdf>.
6. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 02.2012 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_Magen_ösophagogastralen_Übergang_2012-02_01.pdf.
7. Hospira. Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 01.02.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre "2013", Deutschland, Alter "18 Jahre und älter", Geschlecht "beide Geschlechter" [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 01.02.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.

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
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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