

IQWiG-Berichte – Nr. 699

**Vestronidase alfa
(Mukopolysaccharidose vom
Typ VII) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G18-16
Version: 1.0
Stand: 20.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vestronidase alfa (Mukopolysaccharidose vom Typ VII) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-16

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover

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:

- Carolin Weigel
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Vestronidase alfa, Mukopolysaccharidose Typ VII, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Vestronidase alfa, Mucopolysaccharidose VII, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	7
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	8
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	8
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
5 Literatur	10
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MPS VII	Mukopolysaccharidose vom Typ VII
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Vestronidase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ VII (MPS VII). Vestronidase alfa ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 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

Die Mukopolysaccharidose vom Typ VII (MPS VII) beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation, wonach Vestronidase alfa zur Behandlung nicht neurologischer Krankheitszeichen der Mukopolysaccharidose vom Typ VII (MPS VII) bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen indiziert ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt an, dass keine publizierten epidemiologischen Daten zu MPS VII in Deutschland vorliegen. Daher ermittelt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation anhand einer geschätzten Prävalenz, die er aus der Inzidenz und dem medianen Überleben berechnet, in folgenden Schritten:

- 1) Der pU ermittelt einen Anteil von 0,021 bis 0,029 Fällen mit MPS VII je 100 000 Geburten anhand der absoluten Anzahl von MPS VII betroffenen Patientinnen und Patienten im Verhältnis zur absoluten Anzahl an Geburten während eines Beobachtungszeitraums. Die Spanne der absoluten Anzahl der von MPS VII betroffenen Patientinnen und Patienten in Deutschland bildet er aus 2 Quellen. Zunächst zieht er eine Publikation von Montañó et al. (2016) [3] heran. Dabei handelt es sich um einen internationalen Survey bei spezialisierten Behandlungseinrichtungen in 11 europäischen und außereuropäischen Ländern (Brasilien, USA, Deutschland, Argentinien, Spanien, Türkei, Japan, Malaysia, Mexiko, Australien und Litauen). Hierbei wurde der Krankheitsverlauf von 56 Patienten ermittelt, 10 davon wurden aus Deutschland berichtet.

Des Weiteren greift der pU auf eine E-Mail-Auskunft der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V aus dem Jahr 2018 [4] zurück, nach der in der Datenbank der Gesellschaft seit dem Gründungsjahr im Jahr 1986 5 Patientinnen und Patienten mit MPS VII bekannt sind, von denen aktuell noch 2 leben.

Die absolute Anzahl an Geburten während der beiden vom pU zugrunde gelegten Beobachtungszeiträume (44 Jahre beziehungsweise 32 Jahre) entnimmt der pU einer Datenbank des Statistischen Bundesamts [5].

- 2) Der pU ermittelt eine Spanne von 0,16 bis 0,23 Neugeborene mit MPS VII pro Jahr indem er den Anteil aus Schritt 1) anhand der durchschnittlichen Anzahl an Geburten pro Jahr hochrechnet (basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts zu den Geburten der letzten 30 Jahre [5]).

- 3) Im nächsten Schritt multipliziert der pU die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr mit einem medianen Überleben von 30 Jahren, das er der Publikation von Zielonka et al. (2017) [6] entnimmt. Er schätzt so eine Prävalenz von 5 bis 7 Betroffenen. Aufgrund der E-Mail-Anfrage bei der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. aus dem Jahr 2018, in der von aktuell 2 bekannten Patientinnen und Patienten mit MPS VII in Deutschland berichtet wird, korrigiert der pU die Spanne auf 2 bis 7 Patientinnen und Patienten mit MPS VII.
- 4) Im letzten Schritt zieht der pU einen GKV-Anteil von 88,83 % heran [7,8] und erhält somit aufgerundet 2 bis 7 Patientinnen und Patienten mit MPS VII (1,78 bis 6,22).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist methodisch nicht nachvollziehbar. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt:

Bei der Publikation von Montaña et al. (2016) [3] handelt es sich nicht um eine epidemiologische Studie, Angaben zum Beobachtungszeitraum fehlen. Aus Deutschland flossen Daten von 10 Patientinnen und Patienten ein, von denen jedoch 7 pränatal verstarben. Diese sind nicht Teil der Zielpopulation. Der pU geht in seiner weiteren Berechnung jedoch davon aus, dass in einem Zeitraum von 1973 bis 2016 10 Patientinnen und Patienten in Deutschland erkrankt sind. Dieser Annahme kann nicht gefolgt werden, da zum einen eine vollständige Erhebung aller erkrankten Patientinnen und Patienten aufgrund des Studiendesigns nicht gewährleistet ist, zum anderen der Beobachtungszeitraum vom pU angenommen wurde (vermutlich vom Zeitpunkt der 1. Beschreibung der Krankheit in der Literatur 1973 bis zur Publikation der Studie). Eine Anteilsberechnung bezogen auf die Anzahl der Geburten in einem 44-jährigen Beobachtungszeitraum ist daher auf Basis der angeführten Publikation methodisch nicht adäquat.

Der pU schließt auf Basis der Auskünfte der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. [4] implizit von den Datenbankeinträgen seit dem Gründungsjahr im Jahr 1986 auf eine vollständige Erfassung aller Patientinnen und Patienten mit diesem Krankheitsbild in Deutschland. Dies ist jedoch fraglich.

Eine retrospektive epidemiologische Studie von Böhner et al. (2005) [9] hat für den Zeitraum von 1980 bis 1995 keine Patientinnen und Patienten mit MPS VII in Deutschland identifizieren können. Die Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. zählte in der Publikation u. a. zu den Datenquellen.

Auf Basis der Publikation von Böhner et al. (2005) [9] und der Angabe der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V. [4] ist die vom pU ermittelte Obergrenze zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Da MPS VII eine genetische Erkrankung ist, geht der pU für die nächsten 5 Jahre von einer konstanten Inzidenz und Prävalenz aus. Entsprechend leitet er für diese Jahre keine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ab, sondern weist lediglich darauf hin, dass diese Zahlen von der Entwicklung der Gesamtbevölkerung abhängig sind.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar. Laut Fachinformation erhalten Patientinnen und Patienten Vestronidase alfa alle 2 Wochen mittels einer intravenösen Infusion. Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie mit 26 Behandlungstagen pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Die empfohlene Dosis Vestronidase alfa beträgt laut Fachinformation 4 mg/kg Körpergewicht. Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Vestronidase alfa.

Für die Berechnung des Verbrauchs setzt der pU ein durchschnittliches Körpergewicht der Patientinnen und Patienten von 36,78 kg mit einer Unsicherheitsspanne von $\pm 26,33$ kg an und verweist auf Daten der Zulassungsstudien sowie des amerikanischen Härtefallprogramms. Ein durchschnittliches Körpergewicht von 36,78 kg entspricht 15 Durchstechflaschen pro Anwendung und 390 Durchstechflaschen pro Jahr. Unter Berücksichtigung der vom pU angegebenen Unsicherheitsspanne des Körpergewichts von $\pm 26,33$ kg ergeben sich 4 bis 25 Durchstechflaschen pro Anwendung, das entspricht 104 bis 650 Durchstechflaschen pro Jahr.

Da sich aus der Fachinformation keine Einschränkung bezüglich des Alters ergibt, wird alternativ eine Verbrauchsspanne basierend auf einer Untergrenze von 3,46 kg für Neugeborene aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts (RKI) [10] und einer Obergrenze von 77 kg für einen durchschnittlichen Erwachsenen auf Basis des Mikrozensus 2017 [11] zugrunde gelegt. Entsprechend werden für die Untergrenze des durchschnittlichen Körpergewichts weniger und für die Obergrenze mehr Durchstechflaschen pro Anwendung benötigt als vom pU angegeben.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vestronidase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation.

Der pU berücksichtigt für die Prämedikation sowohl ein Antihistaminikum als auch ein Antipyretikum. Zusätzlich setzt er eine Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Vestronidase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 922 358,06 € ± 676 415,74 € basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 36,8 kg ± 26,3 kg. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Legt man alternativ eine Verbrauchsspanne basierend auf einer Untergrenze von 3,46 kg für Neugeborene aus der KiGGS-Studie und einer Obergrenze von 77 kg für einen durchschnittlichen Erwachsenen auf Basis des Mikrozensus 2017 zugrunde, entstehen sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten [10,11]. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass aufgrund der mangelnden therapeutischen Alternativen, der Schwere der Erkrankung und des progredienten Verlaufs, die meisten Patientinnen und Patienten mit MPS VII die Therapieoption nutzen werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind methodisch nicht nachvollziehbar. Auf Basis der Publikation von Böhner et al. (2005) [9] und der Angabe der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V [4] ist die vom pU ermittelte Obergrenze zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten basieren auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 36,78 kg mit einer Unsicherheitsspanne von ±26,33 kg. Aufgrund der Annahmen zum Körpergewicht ist die untere Grenze der vom pU angegebenen Spanne der Kosten für Vestronidase alfa pro Jahr und pro Patientin oder Patient überschätzt; die obere Grenze hingegen ist unterschätzt. Zieht man alternativ eine Verbrauchsspanne von 3,46 kg bis 77 kg heran, entstehen sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten [10,11]. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Vestronidase alfa ist indiziert für die Behandlung nicht neurologischer Krankheitsanzeichen der Mukopolysaccharidose VII (MPS VII; Sly-Syndrom).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vestronidase alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ VII	2–7	Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind methodisch nicht nachvollziehbar. Auf Basis der Publikation von Böhner et al. (2005) [9] und der Angabe der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e. V [4] ist die vom pU ermittelte Obergrenze zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation überschätzt.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Vestronidase alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ VII	922 358,06 (±676 415,74)	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Legt man alternativ eine Verbrauchsspanne basierend auf einer Untergrenze von 3,46 kg für Neugeborene aus der KiGGS-Studie und einer Obergrenze von 77 kg für Erwachsene auf Basis des Mikrozensus 2017 zugrunde, entstehen sowohl höhere als auch niedrigere Jahrestherapiekosten [10,11]. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
a: Angabe des pU, Verbrauch basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 36,8 kg (±26,3 kg). GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Ultragenyx Pharmaceutical. Vestronidase alfa: Fachinformation. 2018.
3. Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet 2016; 53(6): 403-418.
4. Kunkel C. E-Mail von Ultragenyx Germany GmbH an MPS e.V.: Anfrage zu Patientenzahlen der MPS VII-Erkrankung in Deutschland. 09.03.2018.
5. Statistisches Bundesamt. Lebendgeburten in Deutschland von 1950 bis 2017 [online]. In: GENESIS-Online Datenbank. 2018 [Zugriff: 30.07.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=373042CF7EA211DF1DA72CA68359FA5E.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1519910019892&step=3.
6. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. Genet Med 2017; 19(9): 983-988.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsberechnung. 2015.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Februar 2018 [online]. 01.03.2018 [Zugriff: 05.04.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Februar_2018.pdf.
9. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inher Metab Dis 2005; 28(6): 1011-1017.
10. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortsch R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: Robert Koch-Institut; 2013. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.

11. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 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 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	Frage 7
Das, Anibh	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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