



IQWiG-Berichte – Nr. 1379

Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie) –

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

Dossierbewertung

Auftrag: G22-09
Version: 1.0
Stand: 29.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2022

Interne Auftragsnummer

G22-09

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

- Daniela Claessens, Augenheilkunde Lindenthal, Köln

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin 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

- Maximilian Kind
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Voretigen Neparvovec, Netzhautdystrophien, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Voretigene Neparvovec, Retinal Dystrophies, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	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 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IRD	Inherited Retinal Diseases (Erbliche Netzhautdystrophien)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCA	Lebersche kongenitale Amaurose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RP	Retinopathia pigmentosa
RPE65-Gen	Retinales pigmentepithelspezifisches 65-kDA-Protein-Gen
SECORD	Severe Early Childhood Onset Retinal Dystrophy (Schwere frühkindliche retinale Dystrophie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Voretigen Neparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen Mutationen des retinalen pigmentepithelspezifischen 65-kDA-Protein-Gens (RPE65-Gen) beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Voretigen Neparvovec ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs 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 gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der 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

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.04.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.10.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2022 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Voretigen Neparvovec erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasste 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. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

2 Nutzenbewertung

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. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

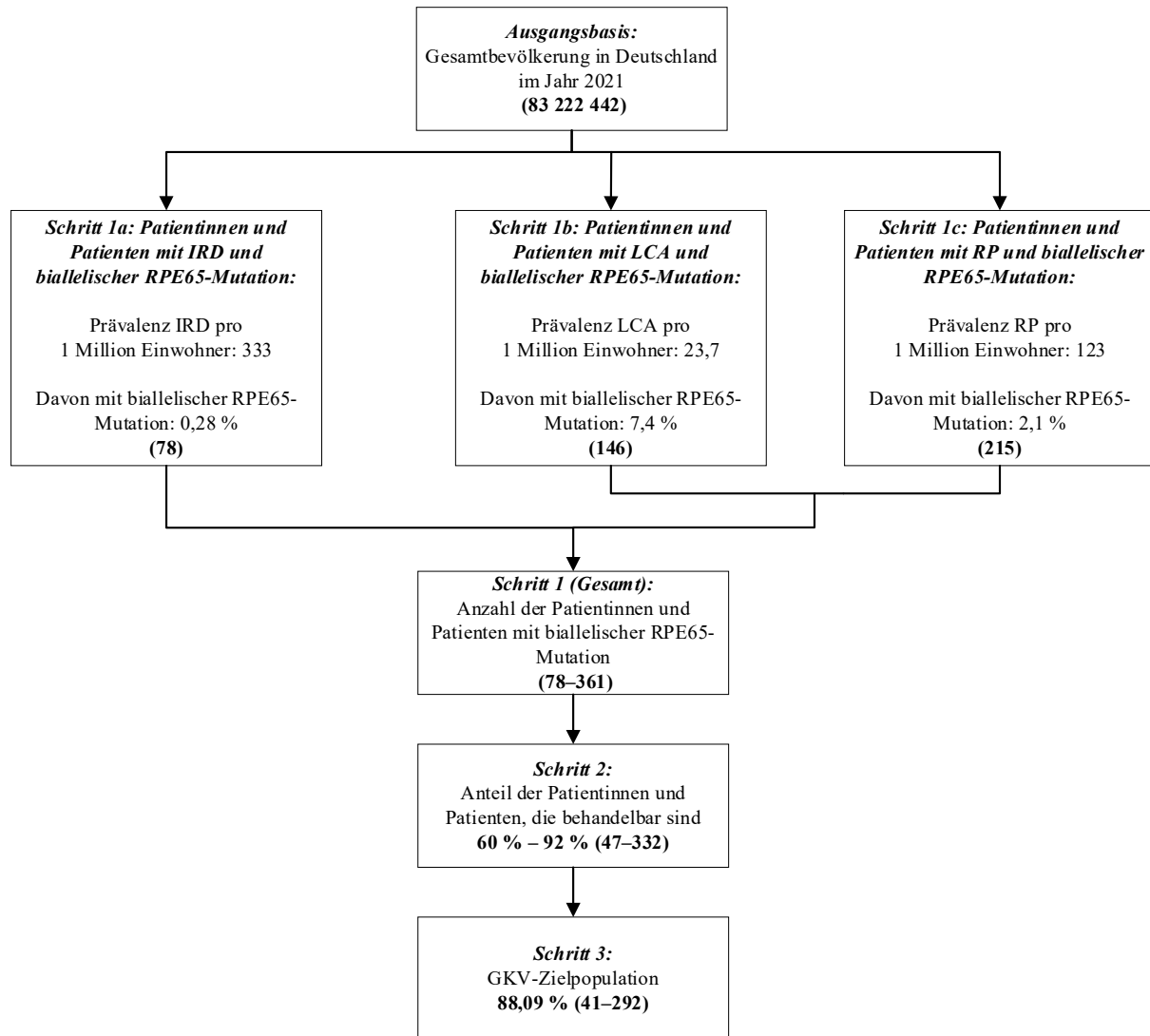
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der biallelischen RPE65-Gen-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Voretigen Neparvovec angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1: zusammenfassend dargestellt sind.



Angaben der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IRD: Inherited Retinal Diseases; LCA: Lebersche kongenitale Amaurose; RP: Retinopathia pigmentosa

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon aus, dass eine RPE65-Gen-Mutation insbesondere in den Indikationen Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) oder Retinopathia Pigmentosa (RP) auftritt. Daher ermittelt er sowohl die Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit LCA und mit einer biallelischen RPE65-Gen-Mutation-assoziierten Netzhautdystrophie (Schritt 1b), als auch zusätzlich die Anzahl der erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit RP bedingt durch eine biallelische RPE65-Gen-Mutation (Schritt 1c). Diese Verfahrensweise entspricht seinem Vorgehen im vorangegangenen Verfahren [3].

Im aktuellen Verfahren ergänzt der pU dieses Vorgehen zusätzlich um eine aktuelle Studie aus Deutschland [4] in der das Mutationsspektrum der übergeordneten Krankheitsgruppe der erblichen Netzhautdystrophien (IRD) dargestellt wird (Schritt 1a).

Das Vorgehen des pU wird im Folgenden eingehender beschrieben:

Ausgangsbasis

Der pU stützt sich auf die Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Demnach beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2021 rund 83 222 442 Einwohnerinnen und Einwohner [5].

Schritt 1a: Patientinnen und Patienten mit IRD und biallelischer RPE65-Gen-Mutation

Angaben zur Prävalenz der IRD gewinnt der pU aus einer aktuellen Kohortenstudie aus dem Jahr 2020 [4]. Diese liefert Daten zur Prävalenz und zum Mutationsspektrum der IRD-Gene innerhalb der deutschen Bevölkerung. Der pU leitet aus der Publikation eine Prävalenz von 333 IRD-Fällen pro 1 Mio. Einwohnern ab. Bei 6 von insgesamt 2158 Patientinnen und Patienten mit IRD konnte eine biallelische RPE65-Mutation nachgewiesen werden; dies entspricht einem Anteil von 0,28 % [4]. Dabei fanden sich 5 Fälle in der Indikation LCA und 1 in der Indikation RP. Bezogen auf den prognostizierten Bevölkerungsumfang des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 (83 222 442 Einwohner) [5] berechnet der pU eine Anzahl von 78 Patientinnen und Patienten für Schritt 1a, diese Anzahl zieht der pU als untere Spanne für Schritt 1 heran.

Schritt 1b: Patientinnen und Patienten mit LCA und biallelischer RPE65-Gen-Mutation

Angaben zur Prävalenz der LCA gewinnt der pU aus 3 Quellen: Bei der Studie von Bertelsen et al. [6] handelt es sich um die Auswertung eines Registers mit dem Datenstand zum Anfang des Jahres 2013, das die dänische Bevölkerung umfasst. Es ergab sich hierin eine Prävalenz der LCA von 23,7 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner. Zusätzlich zieht der pU eine US-amerikanische Studie [7] mit dem Betrachtungszeitraum von 1993 bis 2007 heran, in der eine Prävalenz von 12,3 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner geschätzt wurde. Diese Angabe verwendet der pU als Untergrenze einer Spanne. Die Obergrenze von 30 Betroffenen pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner entnimmt der pU einer Publikation aus dem Jahr 1957 [8].

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit LCA und einer biallelischen RPE65-Gen-Mutation berechnet der pU einen gewichteten Mittelwert über die entsprechenden Angaben in insgesamt 24 internationalen Studien. Dabei gewinnt er Angaben zu 13 dieser Studien aus einem Übersichtsartikel von den Hollander et al. [9] und ergänzt diese Analyse mit weiteren 11 Studien [7,10-19]. Den niedrigsten in den Studien gefundenen Anteil größer 0 (1,7 % [20]) nimmt der pU als Untergrenze einer Spanne und den höchsten (16,7 % [18]) entsprechend als Obergrenze. Insgesamt berechnet der pU einen gewichteten Mittelwert von 7,4 % Patientinnen und Patienten mit RPE65-Gen-Mutation an allen Patientinnen und Patienten mit LCA als Referenzwert. Verrechnet mit den Bevölkerungsangaben des Statistischen

Bundesamts [5] gibt der pU eine Anzahl von 146 Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation assoziierter LCA an.

Schritt 1c: Patientinnen und Patienten mit RP und biallelischer RPE65-Gen-Mutation

RP assoziiert mit biallelischen RPE65-Gen-Mutationen können sowohl im Rahmen von medizinischen Syndromen als auch unabhängig von diesen auftreten. Bei RP, die unabhängig von einem medizinischen Syndrom auftritt, kann eine biallelische RPE65-Gen-Mutation sowohl autosomal rezessiv vererbt sein, als auch in sogenannten Simplex-Fällen auftreten, in denen sich in den betreffenden Familien nur eine erkrankte Person findet. Für die Herleitung der Zielpopulation hat der pU nur Studien berücksichtigt, in denen sich sowohl Angaben zur Prävalenz der RP, die unabhängig von einem medizinischen Syndrom auftritt, als auch zu Simplex-Fällen finden. Er gibt 3 Publikationen an: 1 Publikation von Bunker et al. aus dem Jahr 1984 zu einer US-amerikanischen Patientengruppe [21], 1 Publikation aus dem Jahr 1991 von Puech et al. zu einer französischen Patientengruppe [22] und 1 Publikation von Bertelsen et al. aus dem Jahr 2014 zu einer dänischen Patientengruppe [6]. Der pU entnimmt den 3 Publikationen jeweils den Anteil der Fälle, in denen entweder eine Vererbung oder ein spontanes Auftreten der RP zu beobachten war und berechnet so eine mittlere Prävalenz über die 3 Publikationen (123 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner) als mittleren Referenzwert. Die Prävalenzangabe aus der Publikation von Bertelsen et al. (105 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner [6]) nimmt der pU als untere Grenze und die Angabe aus der Publikation von Puech et al. (137 Fälle pro 1 Mio. Einwohnerinnen und Einwohner [22]) als obere Grenze einer Spanne.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit RP und biallelischer RPE65-Gen-Mutation gewinnt der pU ebenfalls aus 3 Quellen: 1 Studie von Morimura et al. aus dem Jahr 1998 an einer Patientengruppe aus den USA entnimmt der pU einen Anteil 2,0 % [23], 1 Studie von Thompson et al. aus dem Jahr 2000 an Patientengruppen aus den USA und Deutschland einen Anteil von 2,1 % [24] und 1 Studie von Haer-Wigman et al. aus dem Jahr 2017 an einer niederländischen Patientengruppe einen Anteil von 2,2 % [16]. Der pU berechnet aus den Angaben zum Anteil biallelischer RPE65-Gen-Mutationen den gewichteten Mittelwert (2,1 %), welchen er als mittleren Referenzwert zugrundelegt. Bezogen auf die Prognose des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsumfang für das Jahr 2021 (83 222 442 Einwohner) [5] entspricht dies 215 Patientinnen und Patienten für Schritt 1c.

Schritt 1 (Gesamt):

Für Schritt 1 gibt der pU insgesamt eine Spanne von 78 bis 361 Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation für die weitere Herleitung der GKV-Zielpopulation an. Dabei bildet das Ergebnis aus Schritt 1a die untere Spanne und die Summe aus Schritt 1b und 1c die obere Spanne (146 + 215).

Schritt 2 : Behandelbare Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die Anzahl von Patientinnen und Patienten, die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen mit Hilfe einer Spanne: Für den unteren Wert der Spanne befragt der pU einen klinischen Sachverständigen. Dieser schätzt die untere Spanne von behandelbaren Patientinnen und Patienten auf ca. 60 % [25]. Die obere Spanne bestimmt der pU mittels Angaben aus der Zulassungsstudie des zu bewertenden Arzneimittels: Von den insgesamt 36 gescreenten Patientinnen und Patienten mit LCA wurden 5 basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen. Der pU beschreibt, dass bei 2 der 5 ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten die Ausschlussgründe auf nicht versorgungsrelevante Kriterien zurückzuführen sind und berechnet hierauf basierend einen Anteil von ca. 92 % ($33/36 = 91,7\%$) behandelbare Patientinnen und Patienten als oberen Wert der Spanne für Schritt 2 [26].

Der pU geht somit von 47 bis 332 behandelbaren Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Mutation aus.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 88,09 % [5,27] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 41 bis 292 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist weitgehend nachvollziehbar. Der pU hat sich bei der Herleitung der Patientenzahlen überwiegend auf die Schritte aus dem vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet [3] aus dem Jahr 2019 bezogen und ergänzt sein Vorgehen um eine aktuelle Studie aus dem deutschen Versorgungskontext [4]. Insgesamt liegen die Angaben zum Umfang der Zielpopulation in der Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben zur Untergrenze sind unterschätzt. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

Berücksichtigte Diagnosen

Der pU hat sowohl Patientinnen und Patienten mit LCA als auch mit RP berücksichtigt. Patientinnen und Patienten mit anderen Krankheitsbildern, denen ebenfalls biallelische RPE65-Gen-Mutationen zugrunde liegen können (beispielsweise bei der schweren frühkindlichen retinalen Dystrophie (SECORD)), könnten bei diesem Vorgehen zum Teil unberücksichtigt geblieben sein. Da allerdings die Diagnosen für die einzelnen infrage kommenden Krankheitsbilder nicht ausreichend trennscharf verwendet werden, und somit über die Diagnosen RP sowie LCA der Großteil der Betroffenen erfasst worden sein dürfte, ist das Vorgehen des pU bei der Auswahl der einbezogenen Diagnosen nachvollziehbar.

Zu Schritt 1 (1a-1c):

Für die Herleitung der Untergrenze berücksichtigt der pU eine aktuelle Kohortenstudie aus Deutschland [4]. Dabei zieht er den Anteil der biallelischen RPE65-Mutation innerhalb der IRD heran und weist diese als Untergrenze aus. Dieses Vorgehen ist methodisch nachvollziehbar. Die Autorinnen und Autoren der Studie weisen allerdings selbst darauf hin, dass Patientinnen und Patienten u. a. mit LCA in der Studie unterrepräsentiert gewesen sein könnten. Da eine biallelische RPE65-Mutation häufiger bei LCA als bei RP aufzutreten scheint (von den 6 Fällen mit RPE65-Mutation fanden sich 5 bei LCA und 1 bei RP), kann sich hierdurch eine Unterschätzung der Prävalenz biallelischer RPE65-Mutationen und damit auch der Untergrenze der Zielpopulation ergeben haben.

Für die Herleitung der Obergrenze addiert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit LCA und biallelischer RPE65-Mutation mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit RP und biallelischer RPE65-Mutation. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, aber mit Unsicherheit behaftet: Die Prävalenzangabe in der Publikation von Koenekoop et al. [8], die der pU zur Bestimmung der Obergrenze herangezogen hat, entstammt einer Publikation aus dem Jahr 1957. Diese kann, wie der pU selbst darstellt, als sehr veraltet angesehen werden. Für die Herleitung der Zielpopulation hat der pU nur Studien berücksichtigt, bei denen Angaben zur Prävalenz der RP unabhängig von medizinischen Syndromen, als auch zu den sogenannten Simplex-Fällen an der gleichen Patientengruppe gewonnen wurden. Dieses Vorgehen ist einerseits methodisch nachvollziehbar, kann andererseits aber auch zu einer allzu starken Eingrenzung der einbezogenen Studien geführt haben. Weiterhin liegt der Zeitraum der Datenerhebung bei 2 der 3 berücksichtigten Studien [21,22] bereits über 30 Jahre zurück. Grundsätzlich ist die Übertragbarkeit der Angaben aus internationalen Studien zur Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit RP und LCA sowie zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Gen-Mutation auf die deutsche Bevölkerung mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 2:

Für die Behandlung mit Voretigen Neparvovec kommen Patientinnen und Patienten laut Fachinformation [2] nur dann infrage, wenn sie über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen. Bei der Bestimmung der Untergrenze gibt der pU in Modul 3A des Dossiers an, dass nach Aussage des von ihm befragten Experten ca. 60 % der Patientinnen und Patienten behandelbar sein dürften. Den Aussagen des Experten ist hierbei allerdings zu entnehmen, dass dieser von ihm geschätzte Anteil neben dem Kriterium der lebensfähigen Netzhautzellen auch andere individuelle Ausschlussgründe berücksichtigt. Unter ausschließlicher Berücksichtigung des Kriteriums einer ausreichenden Anzahl lebensfähiger Netzhautzellen schätzt der Experte den Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten auf ca. 90 %. Angaben zur Obergrenze behandelbarer Patientinnen und Patienten (rund 92 %) bestimmt der pU anhand der Anzahl der gescreenten und aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die Zulassungsstudie (NCT00999609) [26] eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Als grundsätzlich ebenfalls für eine Behandlung geeignet wurden dabei in der Berechnung des pU diejenigen Patientinnen

und Patienten klassifiziert, die nach Aussage des pU aus „nicht versorgungsrelevanten Kriterien“ von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden. Tatsächlich wurden aber keine der insgesamt 5 gescreenten und nicht in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufgrund von zu wenigen lebensfähigen Netzhautzellen ausgeschlossen. Insgesamt würden sich bei dem vom pU gewählten Vorgehen in diesem Berechnungsschritt also mehr behandelbare Patientinnen und Patienten ergeben, als vom pU geschätzt.

Zudem wurden in der Zulassungsstudie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit LCA eingeschlossen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RP und mit ausreichend lebensfähigen Netzhautzellen könnte abweichen. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die Menge lebensfähiger Netzhautzellen bei den Betroffenen mit zunehmender Erkrankungsdauer sinkt. Insgesamt werden die Angaben des pU zum Anteil behandelbarer Patientinnen und Patienten deshalb als unsicher, aber dennoch weitgehend in einer plausiblen Größenordnung liegend, bewertet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt, keine wesentlichen Änderungen in der Zukunft der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

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

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 überein. Der pU gibt an, dass Voretigen Neparvovec nicht über öffentliche Apotheken verfügbar ist und gibt deshalb den Einkaufspreis der Krankenhausapotheken an. Zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 % ergeben sich für die Behandlung eines Auges und pro Patientin oder Patient Kosten in Höhe von 351 050 € (für die Behandlung beider Augen würden sich entsprechend Kosten in Höhe von 702 100 € ergeben).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU stellt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen umfassend im Rahmen einer Kostenspanne dar (6800,46 € bis 8527,63 €). Insgesamt sind die dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen überschätzt:

Die vom pU angesetzten Kosten für den genetischen Test auf biallelische RPE65-Gen-Mutation in Höhe von 2936,54 € fallen unabhängig von der Behandlung mit Voretigen Neparvovec für alle Patientinnen und Patienten an und sind deshalb nicht zu berücksichtigen. Bei der Berechnung der Gesamtkosten für die Bestimmung des Vorhandenseins lebensfähiger Netzhautzellen mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) sowie bei den Gesamtkosten für postoperative Kontrollen wurden Grundpauschalen einbezogen, die im Rahmen einer standardisierten Kostenbetrachtung ebenfalls nicht berücksichtigt werden sollten. Die vom pU angesetzten Kosten für die immunmodulatorische Begleitmedikation und die subretinale Pars-plana-Vitrektomie sind plausibel. Für die Untersuchung auf Infektionskrankheiten setzt der pU keine zusätzlichen Kosten an mit der Begründung, dass diese in den stationären Kosten für die intravitreale Injektion enthalten seien. Dies ist ebenfalls plausibel.

Zudem sollte laut Fachinformation [2] der Anstieg des Augeninnendrucks vor und nach der Verabreichung des Arzneimittels überwacht werden. Hierzu macht der pU keine Angaben zu den hieraus erwachsenden Kosten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient in Höhe von 708 900,46 € bis 710 627,63 € (für beide Augen) an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die angegebenen Jahrestherapiekosten liegen trotz der Überschätzung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt Kontraindikationen an und geht insgesamt von einer geringen Zahl an Therapieabbrüchen aus. Er stellt dar, dass bereits bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wurde, dass Voretigen Neparvovec nicht bei allen diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit biallelischer RPE65-Gen-Mutation-assoziiierter Netzhautdystrophie angewendet werden kann. Der pU gibt keinen expliziten Versorgungsanteil an, geht insgesamt aber davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für eine Behandlung infrage kommen.

Der pU geht davon aus, dass die Behandlung in der Regel stationär durchgeführt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Voretigen Neparvovec ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen.

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
Voretigen Neparvovec	Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	41–292	Die Angaben des pU zum Umfang der Zielpopulation liegen in der Obergrenze weitgehend in einer plausiblen Größenordnung, sind allerdings mit Unsicherheit behaftet. In der Untergrenze liegt eine Unterschätzung vor.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; IRD: Inherited Retinal Diseases; LCA: Lebersche kongenitale Amaurose; RP: Retinitis Pigmentosa			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Voretigen Neparvovec	Patientinnen und Patienten mit Sehverlust aufgrund einer erblichen Netzhautdystrophie, die auf nachgewiesenen biallelischen RPE65-Gen-Mutationen beruht, und die über ausreichend lebensfähige Netzhautzellen verfügen	702 100 ^b	6800,46–8527,63	k. A.	708 900,46–710 627,63	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten liegen trotz einer Überschätzung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben beziehen sich auf die Behandlung von beiden Augen.
<p>a. Angaben des pU b. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 % GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

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, dass 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 ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novartis Pharma. Luxturna 5×10^{12} Vektorgenome/ml Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Voretigen Neparvovec (erbliche Netzhautdystrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 23.05.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g19-10_voretigen-neparvovec_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Weisschuh N, Obermaier CD, Battke F et al. Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. *Hum Mutat* 2020; 41(9): 1514-1527. <https://dx.doi.org/10.1002/humu.24064>.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021 (Stand: 04.01.2022). 2022.
6. Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF et al. Prevalence of generalized retinal dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiol* 2014; 21(4): 217-223. <https://dx.doi.org/10.3109/09286586.2014.929710>.
7. Stone EM. Leber congenital amaurosis - a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2007; 144(6): 791-811. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2007.08.022>.
8. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(4): 379-398. <https://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2004.04.003>.
9. den Hollander AI, Roepman R, Koenekoop RK et al. Leber congenital amaurosis: genes, proteins and disease mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27(4): 391-419. <https://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.05.003>.
10. Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN et al. Comprehensive genotyping reveals RPE65 as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(7): 1071-1079. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.241>.
11. Bocquet B, Lacroux A, Surget MO et al. Relative frequencies of inherited retinal dystrophies and optic neuropathies in Southern France: assessment of 21-year data management. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20(1): 13-25. <https://dx.doi.org/10.3109/09286586.2012.737890>.

12. Coppieters F, Casteels I, Meire F et al. Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum Mutat* 2010; 31(10): E1709-1766.
<https://dx.doi.org/10.1002/humu.21336>.
13. Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO et al. Increasing the yield in targeted next-generation sequencing by implicating CNV analysis, non-coding exons and the overall variant load: the example of retinal dystrophies. *PLoS One* 2013; 8(11): e78496.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078496>.
14. Ellingford JM, Barton S, Bhaskar S et al. Molecular findings from 537 individuals with inherited retinal disease. *J Med Genet* 2016; 53(11): 761-767.
<https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103837>.
15. Galvin JA, Fishman GA, Stone EM et al. Evaluation of genotype-phenotype associations in leber congenital amaurosis. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2005; 25(7): 919–929.
16. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(5): 591-599.
<https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2017.9>.
17. Lotery AJ, Jacobsen SG, Weleber RG et al. Prevalence of Mutations in the RPE65, CRX, AIPL1, TULP1, GUCY2D and CRB1 Genes in Leber Congenital Amaurosis: ARVO Annual Meeting Abstract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(13): 2301.
18. Marlhens F, Bareil C, Griffoin JM et al. Mutations in RPE65 cause Leber's congenital amaurosis. *Nat Genet* 1997; 17(2): 139–141.
19. Verma A, Perumalsamy V, Shetty S et al. Mutational screening of LCA genes emphasizing RPE65 in South Indian cohort of patients. *PLoS One* 2013; 8(9): e73172.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073172>.
20. Yzer S, Leroy BP, De Baere E et al. Microarray-based mutation detection and phenotypic characterization of patients with Leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(3): 1167-1176. <https://dx.doi.org/10.1167/iovs.05-0848>.
21. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC et al. Prevalence of Retinitis Pigmentosa in Maine. *Am J Ophthalmol* 1984; 97(3): 357–365.
22. Puech B, Kostrubiec B, Hache JC et al. Epidémiologie et prévalence des principales dystrophies rétinienne héréditaires dans le Nord de la France. *J Fr Ophtalmol* 1991; 14(3): 153–164.
23. Morimura H, Fishman GA, Grover SA et al. Mutations in the RPE65 gene in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa or Leber congenital amaurosis. *Am J Ophthalmol* 1998; 95(6): 3088–3093.

24. Thompson DA, Gyürüs P, Fleischer LL et al. Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(13): 4293–4299.
25. Fischer MD. Abschätzung des Anteils von Patienten mit LCA oder RP mit biallelischer RPE65 Mutation die für eine Gentherapie geeignet sind. Brief. 2018.
26. ClinicalTrials.gov. NCT00999609 - Safety and Efficacy Study in Subjects With Leber Congenital Amaurosis [online]. 2021 [Zugriff: 11.02.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00999609?term=NCT00999609&rank=1>.
27. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_sort_time?p_uid=gast&p_aid=97872350&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=66914607&p_version=4&p_sortorder=d.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Claessens, Daniela	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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