

IQWiG-Berichte – Nr. 541

**Nusinersen
(5q-assoziierte spinale
Muskelatrophie) –
Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G17-05
Version: 1.0
Stand: 22.09.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nusinersen (5q-assoziierte spinale Muskelatrophie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.06.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-05

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:

- Helmar C. Lehmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln

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:

- Sonja Schiller
- Judith Gibbert
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Nusinersen, Muskelatrophie – spinale, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Nusinersen, Muscular Atrophy – Spinal, Health Care Costs, Epidemiology

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

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, 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 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten.....	7
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	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	13

Tabellenverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5q	Chromosom 5q13
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN	Survival of Motor Neuron

1 Hintergrund

Nusinersen ist ein Medikament zur Behandlung der Chromosom-5q13(5q)-assoziierten spinalen Muskelatrophie und damit 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 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 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 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]).

² 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 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

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, 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 spinalen Muskelatrophie (SMA) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Nusinersen angewendet zur Behandlung der 5q-assozierten SMA [2].

Der pU unterteilt die Zielpopulation in Modul 3 A der vorliegenden Dossierbewertung in 2 Teilpopulationen:

- Patientinnen und Patienten mit infantiler SMA (Typ 0 und Typ I), bei der die Erkrankung im Alter von ≤ 6 Monaten klinisch manifest wird,
- Patientinnen und Patienten mit späterem SMA-Krankheitsbeginn (Typ II bis Typ IV), bei der die Erkrankung im Alter von > 6 Monaten klinisch manifest wird.

Aus der Festlegung des G-BA ergibt sich diese Unterteilung nicht.

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU führt eine systematische Recherche in MEDLINE durch, um geeignete Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der 5q-assozierten SMA zu ermitteln. Um aktuelle Quellen zu identifizieren, beschränkt er die Suche auf Studien, die in den letzten 5 Jahren publiziert wurden. Andere Datenbanken berücksichtigt er nicht. Die systematische Recherche ergänzt der pU um eine Handsuche. In dieser berücksichtigt er Publikationen der letzten 25 Jahre. Für die Bestimmung der Zielpopulation schließt der pU ausschließlich Studien aus Europa ein. Er begründet dies damit, dass die Daten zur Prävalenz je nach Region stark variieren. Des Weiteren schließt der pU nur Studien zu diagnostizierten Fällen ein. Studien, die auf Schätzungen auf Basis von klinisch-unauffälligen heterozygoten Mutationsträgern in der Bevölkerung basieren, schließt der pU aus.

Basierend auf den eingeschlossenen Studien gibt der pU für die Prävalenz der infantilen SMA eine Rate von 0,1 bis 0,17 pro 100 000 Einwohner an und für die Prävalenz der SMA mit späterem Krankheitsbeginn eine Rate von 1,09 bis 1,33 pro 100 000 Einwohner.

Die seitens des pU angesetzte Prävalenzrate der infantilen SMA (Typ I) basiert auf den beiden epidemiologischen Studien von Norwood et al. aus dem Jahr 2009 aus England (Erhebungsjahr 2007) [3] für die Untergrenze und Thieme et al. aus dem Jahr 1993 aus Deutschland (Erhebungsjahr 1987) [4] für die Obergrenze. Der pU geht davon aus, dass die

Patientengruppe mit pränataler Form der SMA (Typ 0) in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit infantiler Form (Typ I) enthalten ist. Die Prävalenzrate zur SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Summe der Prävalenzraten des SMA Typ II und Typ III) basiert ebenfalls auf den Daten von Norwood et al. [3]. Der pU nimmt an, dass die Patientengruppe mit der milden adulten Form der SMA (Typ IV) Teil der Anzahl der Patientengruppe mit späterem SMA-Krankheitsbeginn der genannten Daten von Norwood et al. ist. Er begründet seine Annahmen damit, dass der SMA Typ 0 und Typ IV häufig in der Literatur nicht separat ausgewiesen werden [5]. Darüber hinaus orientiert sich der pU an der Einordnung der SMA in der aktuellen ICD-10-Klassifikation [6]. Er gibt an, dass der Code G12.0 die infantile SMA und der Code G12.1 die SMA mit späterem Krankheitsbeginn beinhalten. Um die Unsicherheit zu berücksichtigen, nimmt der pU für die Prävalenzrate von 1,21 pro 100 000 Einwohner der SMA mit späterem Krankheitsbeginn eine Spanne von $\pm 10\%$ von der in der genannten Quelle dargestellten Prävalenzrate als mögliche Schwankungsbreite an.

Zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation überträgt der pU die Prävalenzraten auf die Angaben der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 (Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“) [7] und geht von einem Anteil von 86,5 % GKV-Versicherter an der deutschen Wohnbevölkerung aus [8,9].

Der pU berechnet demnach 71 bis 120 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit infantiler SMA und 770 bis 941 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit späterem SMA-Krankheitsbeginn. Nach Addition der beiden Patientengruppen ergeben sich somit 841 bis 1061 GKV-Patienten in der gesamten Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation schließt er ausschließlich Studien zu diagnostizierten Fällen ein. Studien, die auf Schätzungen auf Basis von klinisch-unauffälligen heterozygoten Mutationsträgern in der Bevölkerung basieren, schließt der pU aus. Insgesamt scheint jedoch die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung zu liegen. Es bestehen jedoch folgende Unsicherheiten für die getroffenen Annahmen und verwendeten Quellen:

- Die vom pU für die Prävalenz-Obergrenze der infantilen SMA herangezogene Studie von Thieme et al. enthält eine Prävalenzrate aus dem Jahr 1987. Es ist fraglich, inwiefern diese Daten auf die heutige Versorgungssituation übertragen werden können, da veränderte diagnostische Methoden, insbesondere molekulargenetische Untersuchungen, sowie veränderte Behandlungsmöglichkeiten einen Einfluss auf die Prävalenzrate haben können [10-12].
- Es besteht Unsicherheit hinsichtlich der vom pU ausgewiesenen Prävalenzrate für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn (SMA Typ II und SMA Typ III). In der zugrunde

gelegten Studie von Norwood et al. aus dem Jahr 2009 (Erhebungsjahr 2007) [3] wurden 56 Patientinnen und Patienten mit einer SMA Typ I bis III identifiziert. Zusätzlich wiesen weitere 17 Patientinnen und Patienten keine Mutation des SMN1-Gens aus. Diese wurden allein aufgrund von klinischen und neurophysiologischen Untersuchungen sowie nach dem Ausschlussprinzip anderer Diagnosen in die SMA Typ III eingeordnet. Der pU berücksichtigt diese 17 Patientinnen und Patienten nicht bei der Berechnung der Prävalenzrate. Unter Berücksichtigung dieser könnte sich nach eigenen Berechnungen eine höhere Prävalenzrate von 1,78 pro 100 000 Einwohner ergeben. Zudem begründet der pU nicht, warum er für die Unsicherheit eine Spanne von $\pm 10\%$ verwendet.

- Des Weiteren besteht Unsicherheit darüber, ob die Prävalenzrate für Patientinnen und Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn in der Studie von Norwood et al. [3] tatsächlich auch die Patientengruppe mit SMA Typ IV enthält. Aus der Studie gehen keine eindeutigen Definitionen für die ausgewiesenen SMA Typen I bis III hervor. Die vom pU herangezogene Übersichtsarbeit von Arnold et al. [5] aus dem Jahr 2015 weist auf unterschiedliche Definitionen der SMA-Typen hin. In der Studie wird jedoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit SMA Typ IV mit unter 5 % beziffert.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Die Entwicklung der Patientenzahlen der infantilen SMA sowie der SMA mit späterem Krankheitsbeginn bis in das Jahr 2022 berechnet der pU auf Basis der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [7] unter Annahme konstanter Prävalenzraten.

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 entsprechen der Fachinformation von Nusinersen [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer aus.

Die Anzahl der Zyklen pro Jahr weist der pU für das 1. Behandlungsjahr und nachfolgende Behandlungsjahre getrennt aus. Laut Fachinformation sollte Nusinersen nach Diagnosestellung mit 4 Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 sowie einer Erhaltungsdosis alle 4 Monate verabreicht werden. Der pU setzt 6 Zyklen im 1. Behandlungsjahr und 3 Zyklen in den nachfolgenden Behandlungsjahren an.

Im Folgenden werden die Angaben für die nachfolgenden Behandlungsjahre im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung bewertet.

3.2.2 Verbrauch

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

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Nusinersen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Nusinersen sind weitestgehend nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation [2].

Der pU gibt an, dass durch die Verabreichung von Nusinersen mittels Lumbalpunktion und der Empfehlung vorab eine entsprechende Menge Liquor zu entnehmen, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Zur Bestimmung dieser Kosten setzt er Leistungen der Lumbalpunktion, der Periduralanästhesie oder der Langzeitanalgesie mit Auffüllen einer implantierten Medikamentenpumpe zur intrathekalen Dauerapplikation von Baclofen an und bildet daraus eine Spanne, die je nach abgerechneter Einzelleistung zwischen 19,59 € und 41,38 € liegt. Er begründet sein Vorgehen damit, dass der aktuelle einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) derzeit keine spezifische Gebührenordnungsziffer enthält, die die Verabreichung von Nusinersen abbildet. Laut pU können die Leistungen auch stationär erfolgen. Die Höhe der Kosten für diese Leistungen beziffert er nicht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für die Erhaltungstherapie mit Nusinersen Jahrestherapiekosten von 310 877,58 € bis 310 942,95 € pro Patient an. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung weitestgehend plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da der EBM derzeit noch keine spezifische Gebührenordnungsposition für die Verabreichung von Nusinersen enthält.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann. Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der daraus hervorgehenden verminderten Lebensqualität sowie einem Mangel an Therapiealternativen geht er jedoch davon aus, dass sich die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Nusinersen entscheiden wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint weitestgehend in einer plausiblen Größenordnung zu liegen. Es bestehen jedoch Unsicherheiten aufgrund der Übertragbarkeit der Prävalenzrate der infantilen SMA aus dem Jahr 1987 auf die heutige Versorgungssituation sowie aufgrund der aus der Studie Norwood et al. abgeleiteten Prävalenzrate für die SMA mit späterem Krankheitsbeginn.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leitungen sind in der Größenordnung weitgehend plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da der EBM derzeit noch keine spezifische Gebührenordnungsposition enthält.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Nusinersen wird zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

4.2 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.

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

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Nusinersen	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	841–1061 ^a	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheit behaftet.
a: Addition der Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; 5q: Chromosom 5q13			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nusinersen	Patientinnen und Patienten mit 5q-assoziiertes SMA	310 877,58–310 942,95 ^a	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nusinersen sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind in der Größenordnung weitgehend plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet, da der EBM derzeit noch keine spezifische Gebührenordnungsposition enthält.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten für die Erhaltungstherapie entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMA: spinale Muskelatrophie; 5q: Chromosom 5q13			

4.5 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.

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/informationen/richtlinien/42/>.
2. Biogen Idec. Fachinformation Spinraza; Stand: Mai 2017. 2017.
3. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 3175-3186.
4. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). *Hum Genet* 1993; 91(3): 295-297.
5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51(2): 157-167.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM: Version 2017; systematisches Verzeichnis; internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification. 2017. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/index.htm>.
7. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 09.03.2017]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2015 [online]. 29.12.2015 [Zugriff: 09.03.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2015.pdf.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. [Zugriff: 09.03.2017]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=93112830&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=79671577.
10. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC et al. Abstract for "The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69(20): 1931-1936" [online]. In: PubMed. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998484>.
11. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Spinale Muskelatrophien. *Medizinische Genetik* 2017; 29(1): 21-34.

12. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124.

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
Lehmann, Helmar C.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	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 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 pharmazeutischem 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 pharmazeutischem 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)?