

IQWiG-Berichte – Nr. 566

**Elosulfase alfa
(Mukopolysaccharidose vom
Typ IVA) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Auftrag: G17-08
Version: 1.0
Stand: 08.12.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.09.2017

Interne Auftragsnummer:

G17-08

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:

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Carolin Weigel
- Sonja Schiller
- Astrid Seidl

Schlagwörter: Elosulfase Alfa, Mukopolysaccharidose Typ IV, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Elosulfase Alfa, Mucopolysaccharidosis IV, 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, 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	8
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	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MorCAP	Morquio Clinical Assessment Program
MPS IVA	Mukopolysaccharidose vom Typ IVA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Elosulfase alfa (Vimizim) ist ein Medikament zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen und damit 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 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 01.06.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der Beschluss des G-BA in diesem Verfahren trat am 20.11.2014 in Kraft. Der pU hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse beantragt.

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

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]).

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

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. 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

Die Mukopolysaccharidose vom Typ IVA beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung wonach Elosulfase alfa zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) bei Patientinnen und Patienten aller Altersklassen indiziert ist [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich beim Vorgehen der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation weitestgehend auf die Unterlagen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Elosulfase alfa aus dem Jahr 2014. Er gibt an, dass keine aktuellen Informationen zur tatsächlichen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in Deutschland vorliegen. Daher ermittelt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation anhand der geschätzten Prävalenz, die er aus der Inzidenz und durchschnittlichen Lebenserwartung berechnet, in folgenden Schritten:

- 1) Der pU entnimmt die kumulative Inzidenzrate (ermittelt als absolute Anzahl der von MPS IVA betroffenen 51 Patientinnen und Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während des Beobachtungszeitraums, der von 1980 bis 1995 reichte) von 0,38 Fällen mit MPS IVA je 100 000 Geburten aus der Publikation von Bähler et al. (2005) [3].
- 2) Die durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Jahr in Deutschland ermittelt der pU aus den Daten der Jahre 1993 bis 2017 (725 809). Die Daten entnimmt er einer Internetseite des Instituts der deutschen Wirtschaft, deren Quelle wiederum das Statistische Bundesamt ist. Dabei schreibt der pU die Anzahl der Geburten aus 2015 für die Jahre 2016 und 2017 fort, da diese Daten zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers wohl noch nicht vorgelegen haben [4].
- 3) Die Angaben zur Mortalität von Patientinnen und Patienten mit MPS IVA bezieht der pU aus einer britischen Registerstudie. Die Auswertung von 27 Todesbescheinigungen von Patientinnen und Patienten mit MPS IVA für den Zeitraum von 1975 bis 2010 ergab eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,3 Jahren für diese Patientengruppe [5].
- 4) Ausgehend von der kumulativen Inzidenzrate (Schritt 1) und der durchschnittlichen Lebenserwartung (Schritt 3) ermittelt der pU für das Jahr 2017 eine Prävalenzrate in Höhe von 0,085/100 000 bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands. Auf Basis der vom pU geschätzten Prävalenzrate ermittelt er mit einem GKV-Anteil von 86,1 % die absolute

Zahl der gesetzlich krankenversicherten Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in Deutschland [6]. Zuletzt weist der pU darauf hin, dass die kumulative Inzidenzrate (Schritt 1), die Geburtenrate (Schritt 2) und die durchschnittliche Lebenserwartung (Schritt 3) mit Unsicherheiten behaftet sind. Daher versucht er mit der Berücksichtigung einer nicht näher begründeten Spanne in Höhe von $\pm 10\%$ diese Unsicherheit zu adressieren. Im Ergebnis beziffert er die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit 60 (54 bis 66).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch führen einige der vom pU herangezogenen Quellen zu Unsicherheit. Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt:

Zu 1) Die verwendete Erhebung zur Ermittlung der Inzidenz der MPS IVA in Deutschland endet vor mehr als 20 Jahren. Mögliche Veränderungen der Inzidenz dieser Erkrankung in Deutschland seit dem Jahr 1995 wurden somit vom pU nicht berücksichtigt [3].

Zu 3) Die durchschnittliche Lebenserwartung der von MPS IVA betroffenen Patientinnen und Patienten entnimmt der pU einer Studie aus Großbritannien, die einen Zeitraum von 35 Jahren im Zeitraum 1975 bis 2010 abdeckt [5]. Diese Studie lässt erkennen, dass sich die durchschnittliche Lebenserwartung für die von MPS IVA betroffenen Patientinnen und Patienten deutlich verbessert hat. Die durchschnittliche Lebenserwartung der 27 Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in Großbritannien stieg laut dieser Studie von $17,42 \pm 9,54$ Jahren um das Jahr 1980 auf $30,74 \pm 10,84$ um das Jahr 2000.

Zu 4) Die vom pU verwendete Spanne zur Beschreibung der Unsicherheit für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf einem nicht nachvollziehbaren Wert von $\pm 10\%$. Wird stattdessen im Zuge der Prävalenzschätzung der für Großbritannien berechnete Mittelwert der durchschnittlichen Lebenserwartung Betroffener (25,3 Jahre) einschließlich dem Abstand einer einfachen Standardabweichung (17,43 Jahre) zur Berechnung einer Spanne zugrunde gelegt, so ergibt sich eine Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in der GKV-Zielpopulation von 19 bis 101.

Der pU gibt an, dass er eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Publikationen und Übersichtsarbeiten zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz durchgeführt hat. Angaben zur Suchstrategie, zum Datum der Suche und zu den Trefferzahlen fehlen jedoch im Dossier. Aus diesem Grund ist keine abschließende Bewertung der Vollständigkeit des Suchergebnisses möglich.

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

Der pU geht von einer weitestgehend konstanten Patientenzahl aus, die im Wesentlichen durch eine erhöhte Lebenserwartung aufgrund des medizinischen Fortschritts beeinflusst werden könnte.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Zulassung erhalten Patientinnen und Patienten Elosulfase alfa 1-mal pro Woche mittels einer intravenösen Infusion [2]. Da aus der Zulassung keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist von einer kontinuierlichen Therapie mit 52 Anwendungen pro Jahr auszugehen. Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Zulassungsinformationen für Elosulfase alfa.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Elosulfase alfa sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Zulassung. Die Unterlagen zur Zulassung weisen einen Verbrauch von 2 mg/kg Körpergewicht aus [2]. Der pU führt aus, dass betroffene Patientinnen und Patienten kleiner und leichter im Verhältnis zur durchschnittlichen Bevölkerung sind. Für die Berechnung des Verbrauchs setzt der pU daher ein durchschnittliches Körpergewicht der Patientinnen und Patienten von 24,5 kg an und verweist auf die Ergebnisse einer Publikation der Natural-History-Studie namens MorCAP (Morquio Clinical Assessment Program), die Patientinnen und Patienten mit 1 Jahr Nachbeobachtungszeit (n = 184) untersucht hat [7]. In dem 1. Dossier zur frühen Nutzenbewertung vom 01.06.2014 hatte der pU ein durchschnittliches Körpergewicht von 24,8 kg auf Basis einer eigenen Auswertung der Ausgangswerte der MorCAP-Studie angegeben [8]. Dieses durchschnittliche Körpergewicht liegt auch dem G-BA-Beschluss zu Elosulfase alfa vom 20.11.2014 zugrunde [9]. Aufgrund des Verwurfs besteht im Verbrauch jedoch kein Unterschied zwischen einem durchschnittlichen Körpergewicht von 22,5 kg bis 25 kg.

Um Unsicherheiten im Bereich des durchschnittlichen Körpergewichts zu begegnen, gibt der pU zusätzlich eine Spanne auf Basis der Standardabweichung von 24,5 kg±12,85 kg entsprechend der Publikation der MorCAP-Studie nach 1 Jahr Nachbeobachtungszeit an [7].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elosulfase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Der pU verwendet in seiner Berechnung folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

- Vorbehandlung mit Antihistaminika
- Natriumchloridlösung zur Verdünnung der Infusion
- Grundpauschale gemäß Einheitlicher-Bewertungsmaßstab(EBM)-Ziffer 01320
- Infusionstherapie gemäß EBM-Ziffer 02101
- Versichertenpauschale gemäß EBM-Ziffer 04000
- Zuschlag zu der Versichertenpauschale gemäß EBM-Ziffer 04000 für die Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung gemäß EBM-Ziffer 04220
- Zuschlag zu der EBM-Ziffer 04220 Gebührenordnungsposition 04220 für die intensive Behandlung und Betreuung eines Patienten mit mindestens einer lebensverändernden chronischen Erkrankung gemäß EBM-Ziffer 04221

Der pU berücksichtigt bei seinen Berechnungen für alle EBM-Ziffern einen Aufschlag in Höhe von 60 %. Dies ist jedoch nur für die EBM-Ziffern 04000, 04220 und 04221 zulässig, und darauf beschränkt, dass „ein Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt oder Zusatzweiterbildung im Arztfall im fachärztlichen Versorgungsbereich tätig“ wird [10]. Der pU bezieht sich bei der altersgestaffelten Bewertung der Versichertenpauschale gemäß EBM-Ziffer 04000 auf den Bereich Kinder- und Jugendmedizin, da seiner Ansicht nach ein Großteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Altersverteilung in diese Arztgruppe fällt. Der pU setzt im Hinblick auf die Alterszusammensetzung der Patientinnen und Patienten eine Mischkalkulation auf Basis der Ausgangswerte der Altersverteilung in der Natural-History-Studie MorCAP an [8].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Elosulfase alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 502 433,66 € basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 24,5 kg (10 Packungen pro Anwendung). Zusätzlich gibt er eine Spanne von 253 496,66 € bis 801 158,06 € für einen Verbrauch von 5 bis 16 Packungen pro Anwendung an. Diese berechnet er, indem er ein gerundetes Körpergewicht von 25 kg±12,85 kg ansetzt. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. 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 der damit verbundenen Morbidität die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten die Therapieoption nutzen werden. Laut aktuellen Verkaufszahlen geht der pU derzeit von ungefähr 40 Patientinnen und Patienten aus, die mit Elosulfase alfa behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten mit Unsicherheit versehen. Wird zusätzlich zur durchschnittlichen Lebenserwartung von 25,3 Jahren der Bereich der einfachen Standardabweichung von $\pm 17,43$ um den Mittelwert berücksichtigt, ergibt sich eine Spanne für die Anzahl von 19 bis 101 Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in der GKV-Zielpopulation.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 24,5 kg sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elosulfase alfa ist zur Behandlung der Mukopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio-A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert [2].

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 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Elosulfase alfa	Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA	54–66	Die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten mit Unsicherheit versehen. Wird zusätzlich zur durchschnittlichen Lebenserwartung von 25,3 Jahren der Bereich der einfachen Standardabweichung von $\pm 17,43$ um den Mittelwert berücksichtigt, ergibt sich eine Spanne für die Anzahl von 19 bis 101 Patientinnen und Patienten mit MPS IVA in der GKV-Zielpopulation.

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
Elosulfase alfa	Patienten aller Altersklassen mit Mukopolysaccharidose vom Typ IVA	502 433,66 (253 496,66 bis 801 158,06)	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.
a: Angabe des pU, Verbrauch basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 24,5 kg (25 kg±12,85 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 ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Vimizim 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 27.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002779/human_med_001759.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
3. 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.
4. Institut der deutschen Wirtschaft K. Deutschland in Zahlen - Geburten und Sterbefälle (Insgesamt) [online]. 2017 [Zugriff: 07.08.2017]. URL: https://www.deutschlandinzahlen.de/no_cache/tab/deutschland/demografie/naturliche-bevoelkerungsbewegungen/geburten-und-sterbefaelle-insgesamt?tx_diztables_pi1%5Bstart%5D=45.
5. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with morquio syndrome a. JIMD Rep 10.04.2014 [Epub ahead of print]; 15: 59-66.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2015 [online]. 16.03.2016 [Zugriff: 01.08.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2015.pdf.
7. Harmatz PR, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. Mol Genet Metab 2015; 114(2): 186-194.
8. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin S-P, Parini R et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. Mol Genet Metab 2013; 109(1): 54-61.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Elosulfase alfa [online]. 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2100/2014-11-20_AM-RL-XII_Elosulfase%20alfa_2014-06-01-D-114_BAnz.pdf.

10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 2. Quartal 2017 [Zugriff: 01.08.2017]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2017.pdf.