

IQWiG-Berichte – Nr. 237

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

Dossierbewertung

Auftrag: G14-05
Version: 1.0
Stand: 19.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.05.2014

Interne Auftragsnummer:

G14-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Anibh Martin Das, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Frank Sandmann
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Elosulfase Alfa, Mukopolysaccharidose Typ IV, Nutzenbewertung

Keywords: Elosulfase Alfa, Mucopolysaccharidosis IV, Benefit Assessment

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 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, Abschnitt 3.3)	5
3.2.1 Behandlungsdauer	5
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	7
4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
5 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	9
5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
6 Literatur	11
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Elosulfase alfa.....	7
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

Elosulfase alfa ist ein Medikament zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen [1]. Elosulfase alfa ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen² ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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.

² Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 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 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 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Mucopolysaccharidose vom Typ IVA beschreibt der pU nachvollziehbar und plausibel. Statt einer Fach- und Gebrauchsinformation ist zum Zeitpunkt der Dossierbewertung nur die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ verfügbar, auf die der pU im weiteren Verlauf Bezug nimmt. Laut „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ ist Elosulfase alfa „zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen indiziert“ [1].

Der pU macht außerdem in diesem Abschnitt des Dossiers Angaben zur Inzidenz und Prävalenz, was die Dossievorlage nicht vorsieht. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass sich die korrekte Angabe der minimalen Inzidenz von 1:640 000 auf die Lebendgeburten bezieht und in der Quelle mit der Nummer 103 zu finden ist (siehe [3]) statt in der Quelle mit der Nummer 75 (siehe [4]), und die Prävalenz laut [3] korrekterweise 0,06/10 000 Lebendgeburten beträgt (vgl. mit den Angaben auf Seite 31 in Modul 3).

3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass keine aktuellen Informationen zur tatsächlichen Anzahl an Patienten mit MPS IVA in Deutschland vorliegen. Daher ermittelt er die Zielpopulation anhand der Prävalenz, die er aus der Inzidenz und Lebenserwartung berechnet.

Der pU entnimmt die kumulative Inzidenzrate (ermittelt als absolute Anzahl der Patienten dividiert durch die absolute Anzahl an Geburten während der Studienperiode; ergo vielmehr die Geburtenprävalenz [birth prevalence]) von 0,38 Fällen mit MPS IVA je 100 000 Geburten aus der Publikation von Bähler et al. (2005) [5], die sich auf den Zeitraum der Jahre 1980 bis 1995 bezieht. Die durchschnittliche Anzahl der Geburten in Deutschland für die Jahre 1996 bis 2012 (717 778) entnimmt der pU dem statistischen Bundesamt. Die Angaben zur Mortalität von Patienten mit MPS IVA bezieht der pU aus einem zur Veröffentlichung eingereichten, wissenschaftlichen Manuskript. Diese britische Studie ergab in einem Zeitraum von 1975 bis 2010 eine durchschnittliche Lebenserwartung von 25,03 Jahren ($\pm 17,43$ Jahren) laut den Angaben des pU.

Ausgehend von der kumulativen Inzidenzrate (vielmehr: der Geburtenprävalenz [birth prevalence]) und der durchschnittlichen Lebenserwartung errechnet der pU die Prävalenz an Patienten für das Jahr 2013. Diese reduziert er auf denjenigen Anteil, der gesetzlich krankenversichert ist. Zuletzt berücksichtigt der pU eine Spannweite von ± 10 %, um die

Unsicherheit in den verwendeten Angaben zu adressieren. Er beziffert die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 59 (53 bis 65).

Bewertung des Vorgehens des pU

Die im Dossier präsentierte epidemiologische Datenlage zur Inzidenz, Geburtenrate und Mortalität ist, wie vom pU auch beschrieben, als unsicher anzusehen. Der pU verwendet eine Erhebung in Deutschland, die vor beinahe 20 Jahren endete (im Jahr 1995). Es ist nicht ersichtlich, weswegen der pU den Zeitraum 1996 bis 2012 für die durchschnittliche Anzahl der Geburten gewählt hat, da die Auswahl dieses Zeitraums nicht begründet wird. Die Geburtenrate stagniert in Deutschland zudem seit einigen Jahren; der Durchschnitt der Jahre 1996 bis 2012 ist daher eine eher konservative Annahme. Die durchschnittliche Lebenserwartung entnimmt der pU einer Studie aus Großbritannien, die einen Zeitraum von 35 Jahren abdeckt. Diese Studie, die mittlerweile zur Publikation angenommen und veröffentlicht wurde [6], weist die durchschnittliche Lebenserwartung mit 25,30 (nicht 25,03) Jahren aus. Der pU trifft zudem die folgende Aussage: „In den letzten 10 Jahren scheint sich die Lebenserwartung der Patienten mit MPS IVA in Großbritannien tendenziell nach oben entwickelt zu haben“ (Seite 40 in Modul 3 des Dossiers). Die in der Studie angegebene durchschnittliche Lebenserwartung weist unter anderem deshalb, aber auch aufgrund der relativ geringen Anzahl an Studienteilnehmern ($n = 27$), eine Standardabweichung von $\pm 17,43$ Jahren aus.

Auf Basis dieser Anmerkungen lässt sich, würde man für die Anzahl der Neugeborenen die Daten des statistischen Bundesamts für das Jahr 2012 heranziehen (673 544) [7], unter Beachtung der Standardabweichung für die (korrekte) durchschnittliche Lebenserwartung eine GKV-Zielpopulation von 17 bis 95 Patienten berechnen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

In Ermangelung von aktuellen Daten geht der pU von einer weitestgehend konstanten Patientenzahl aus, die sich im Wesentlichen aufgrund der Geburtenzahl verändern könnte. Der pU schreibt jedoch an anderer Stelle: „In den letzten 10 Jahren scheint sich die Lebenserwartung der Patienten mit MPS IVA in Großbritannien tendenziell nach oben entwickelt zu haben“ (Seite 40 in Modul 3 des Dossiers). Er stützt diese Aussage auf die zuvor bereits erwähnte Studie aus Großbritannien [6].

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ [1].

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt entsprechend der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ korrekt an, dass die Dosierung je kg Körpergewicht anzusetzen ist [1]. Das durchschnittliche Körpergewicht von 24,8 kg errechnet der pU auf Basis der klinischen Beobachtungsstudie namens „MorCAP“. Diese eigene Auswertung des pU liegt nicht separat vor. Es lässt sich zudem keine Spanne der Unsicherheit angeben, da der pU keine Verteilung für das Körpergewicht angibt. Es lässt sich aufgrund der bereits erwähnten steigenden Lebenserwartung jedoch annehmen, dass das durchschnittliche Körpergewicht (und damit der Verbrauch) in Zukunft weiter ansteigen wird.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elosulfase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2014 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind teilweise nur schwer nachzuvollziehen. Die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ schreibt vor, dass „... die Patienten 30 bis 60 Minuten vor Beginn der Infusion Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika erhalten“ sollten [1]. Der pU berücksichtigt daher das Antipyretikum Paracetamol. Für Paracetamol fallen jedoch keine Kosten für die GKV an, da es sich bei Paracetamol um ein OTC-Präparat handelt, welches im vorliegenden Fall nicht zur Behandlung schwerer und schwerster Schmerzen in Komedikation mit Opioiden eingesetzt wird [8].

Weiterhin listet der pU in diesem Abschnitt die EBM-Ziffern 01320 bzw. 01321 sowie 04220 bzw. 04221 uneinheitlich auf; er setzt für die Berechnung letztlich die EBM-Ziffern 01320 und 04221 an. Eine Erläuterung zur Herkunft der Angabe für die Natriumchloridlösung fehlt. Der Versichertenpauschale liegt eine Mischkalkulation des pU zugrunde. Die wöchentliche Durchführung eines problemorientierten ärztlichen Gesprächs (EBM-Ziffer 04230) ist nicht aus der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ ersichtlich.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel für Patienten mit einem Körpergewicht von 24,8 kg, enthalten aber keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Elosulfase alfa

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (53–65 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (17–95 Patienten)
Elosulfase alfa	Patienten aller Altersklassen mit Mucopoly- saccharidose vom Typ IVA	557 502,40 ^a	29 547 627,20 bis 36 237 656,00	560 854,47 ^b	9 534 526,02 bis 53 281 174,84 ^b
<p>a: Angabe des pU exklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen.</p> <p>b: Diese Angaben basieren in Ermangelung geeigneterer Daten zum Körpergewicht auf der Angabe des pU zum durchschnittlichen Körpergewicht in der klinischen Beobachtungsstudie „MorCAP“.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>					

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht aufgrund der Schwere der Erkrankung und den fehlenden therapeutischen Alternativen davon aus, dass alle diagnostizierten Patienten mit Elosulfase alfa behandelt werden. Dies entspricht einem Versorgungsanteil von 100 % der GKV-Zielpopulation.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die im Dossier präsentierte epidemiologische Datenlage zur Inzidenz, Geburtenrate und Mortalität bei Patienten mit MPS IVA ist als unsicher anzusehen. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung für Patienten mit einem Körpergewicht von 24,8 kg nachvollziehbar und plausibel, enthalten aber keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind zudem teilweise nur schwer nachzuvollziehen. Die Unsicherheit ergibt sich insgesamt maßgeblich aus dem für den Verbrauch zu berücksichtigenden Körpergewicht. Es lässt sich aufgrund der steigenden Lebenserwartung annehmen, dass das durchschnittliche Körpergewicht (und damit der Verbrauch) in Zukunft weiter ansteigen wird.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Elosulfase alfa ist angezeigt zur Behandlung der Mucopolysaccharidose vom Typ IVA (Morquio A-Syndrom, MPS IVA) bei Patienten aller Altersklassen [1].

5.2 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.

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

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Elosulfase alfa	Patienten aller Altersklassen mit Mucopolysaccharidose vom Typ IVA	53–65 ^a	Die im Dossier präsentierte epidemiologische Datenlage zur Inzidenz, Geburtenrate und Mortalität bei Patienten mit MPS IVA ist als unsicher anzusehen. Auf Basis der Angaben im Modul 3 lassen sich gleichfalls 17 bis 95 Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnen.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Elosulfase alfa	Patienten aller Altersklassen mit Mucopolysaccharidose vom Typ IVA	557 502,40 ^a	Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar und plausibel für Patienten mit einem Körpergewicht von 24,8 kg, enthalten aber keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
a: Angabe des pU exklusive zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 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.

6 Literatur

1. European Medicines Agency. Vimizim: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 26.06.2014 [Zugriff: 22.07.2014]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428128420/anx_128420_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
3. European Medicines Agency. Vimizim: European public assessment report [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 23.07.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf.
4. Tomatsu S, Theroux, Sly, Almeciga-Diaz C, Yasuda, Suzuki et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. Res Rep Endocr Disord 2012; 2: 65-77.
5. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis 2005; 28(6): 1011-1017.
6. Lavery C, Hendriksz C. Mortality in patients with Morquio syndrome A. JIMD Rep 10.04.2014 [Epub ahead of print].
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland; Geborene und Gestorbene [online]. [Zugriff: 23.07.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrbev04.html>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 23.07.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.

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 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Das, Anibh Martin	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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