

IQWiG-Berichte – Nr. 630

Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) –

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

Dossierbewertung

Auftrag: G18-04
Version: 1.0
Stand: 28.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glycerolphenylbutyrat (Harnstoffzyklusstörungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.02.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Anibh Martin Das, Pädiatrie der Medizinischen Hochschule Hannover

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Glycerolphenylbutyrat, Harnstoffzyklusstörung – Angeborene, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Glycerol Phenylbutyrate, Urea Cycle Disorders – Inborn, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten.....	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	12
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	12
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	13
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARG	Arginase 1
ASL	Argininosuccinat-Lyase
ASS	Argininosuccinat-Synthetase
CPS	Carbamoylphosphat-Synthetase 1
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HHH-Syndrom	Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
OTC	Ornithin-Transcarbamylase
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UCD	Urea Cycle Disorder (Harnstoffzyklusstörung)

1 Hintergrund

Glycerolphenylbutyrat ist ein Arzneimittel zur Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen. Glycerolphenylbutyrat ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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 pU.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung

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

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Harnstoffzyklusstörungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Glycerolphenylbutyrat [2] als erwachsene und pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten, bei denen eine medikamentöse Zusatztherapie aufgrund einer Stoffwechselstörung des Harnstoffzyklus (Carbamoylphosphat-Synthetase-1[CPS]-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase[OTC]-Mangel, Argininosuccinat-Synthetase[ASS]-Mangel, Argininosuccinat-Lyase[ASL]-Mangel, Arginase-1[ARG]-Mangel und Ornithin-Translokase-Mangel) indiziert ist. Die Einschränkung auf die aufgeführten Harnstoffzyklusstörungen entspricht den Angaben in der Zusammenfassung des European public Assessment Report (EPAR) für die Öffentlichkeit [3]. Die gleichen Harnstoffzyklusstörungen werden in der Fachinformation aufgeführt, aus der jedoch nicht zwingend abgeleitet werden kann, dass das Anwendungsgebiet auf die aufgeführten Harnstoffzyklusstörungen eingeschränkt ist.

Gemäß Fachinformation ist zusätzlich die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

- 1) Der pU zieht die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Jahr 2015 geschätzte Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der Europäischen Union (EU) heran (3400 Patientinnen und Patienten [4]).
- 2) Der pU berechnet die angenommene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland (544), indem er die für die EU geschätzte Anzahl (3400) mit dem Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung an der EU-Bevölkerung im Jahr 2015 ($81\,200\,000 / 508\,400\,000 = 0,16$) multipliziert [5].
- 3) Der pU berechnet eine erwartete Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zutreffender Diagnosestellung in Deutschland (272), indem er den von der EMA im Jahr 2015 für die EU geschätzten Anteil der Patientinnen und Patienten mit zutreffender Diagnosestellung (etwa die Hälfte [4]) mit der angenommenen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland (544) multipliziert.

- 4) Der pU berechnet die angenommene Anzahl diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden (109), indem er die angenommene Anzahl diagnostizierter Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland (272) mit dem geschätzten Anteil derjenigen, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden, multipliziert. Dieser Anteil (40 %) basiert auf von der EMA im Jahr 2015 für die EU geschätzten 700 mit Natriumphenylbutyrat behandelten Patientinnen und Patienten von insgesamt 1700 erkannten Krankheitsfällen in Europa (50 % aller 3400 aus Schritt 1) [4].
- 5) Der pU berechnet die angenommene Spanne an Patientinnen und Patienten in der GKV, für die Glycerolphenylbutyrat infrage kommt (94 bis 234). Die Spanne basiert auf der Annahme, dass die Untergrenze die Anzahl aller zuvor mit Natriumphenylbutyrat behandelten und die Obergrenze die Anzahl aller diagnostizierten Patientinnen und Patienten in der GKV darstellen. Hierzu setzt er für die untere Grenze die in Schritt 4 berechnete Anzahl (109) und für die obere Grenze die in Schritt 3 berechnete Anzahl (272) an. Beide Grenzen multipliziert der pU anschließend mit dem GKV-Anteil (0,861), den der pU als Quotient aus der Zahl GKV-Versicherter im Jahr 2015 [6] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2015 [7] bildet.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Prävalenz an Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU (basierend auf Schätzung der EMA im Jahr 2015 [4])	3400
2	davon Anzahl Patientinnen und Patienten in Deutschland: $3400 * 0,16^a = 544$	544
3	davon Anzahl Patientinnen und Patienten mit zutreffender Diagnosestellung: $544 * 0,5^b = 272$	272
4	davon Anzahl Patientinnen und Patienten, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden: $272 * 0,4^c = 109$	109
5	davon Spanne ^d an Patientinnen und Patienten in der GKV: untere Grenze: $109 * 0,861^e = 94$ obere Grenze: $272 * 0,861^e = 234$	94–234

a: Anteil der deutschen Gesamtbevölkerung an der EU-Bevölkerung im Jahr 2015
b: von der EMA im Jahr 2015 für die EU geschätzter Anteil der Patientinnen und Patienten mit zutreffender Diagnosestellung [4]
c: basierend auf von der EMA im Jahr 2015 für die EU geschätzten 700 mit Natriumphenylbutyrat behandelten Patientinnen und Patienten von insgesamt 1700 erkannten Krankheitsfällen in Europa (50 % aller 3400 aus Schritt 1) [4]
d: basierend auf der Annahme, dass Glycerolphenylbutyrat für mindestens alle zuvor mit Natriumphenylbutyrat behandelten und höchstens für alle mit Harnstoffzyklusstörungen diagnostizierten Patientinnen und Patienten in der GKV infrage kommt
e: Quotient aus der Zahl im Jahr 2015 GKV-Versicherter [6] und der Summe der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2015 [7]
EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EU: Europäische Union; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU führt 2 Wege zur Validierung der Patientenzahlen an:

- 1) Der pU präsentiert – basierend auf Daten von Apothekenabrechnungszentren – aggregierte Verordnungszahlen für Natriumphenylbutyrat in den Jahren 2014 bis 2015 [8] (vom pU hochgerechnet auf die GKV-Population: 109 bis 123 Patientinnen und Patienten). Der pU gibt an, dass die Panelabdeckung 55 % aller eingelösten GKV-Rezepte umfasse und die entsprechende Hochrechnung auf Basis einer internen Datenquelle des pU mit einer höheren Abdeckung erfolgte.
- 2) Der pU gibt an, dass sich ausgehend von etwa 200 Krankenhausfällen pro Jahr aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland und pro Patientin oder Patient pro Jahr im Durchschnitt weniger als 1 hyperammonämischer Krise, die einer stationären Behandlung bedarf, etwa 200 bis 220 Patientinnen und Patienten ergeben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig, methodisch jedoch nicht vollständig nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte beschrieben, die sich auf die in

Tabelle 1 dargestellten Schritte beziehen und durch die die vom pU errechneten Patientenzahlen nicht bewertbar sind.

Zu Schritt 1)

Es ist unklar, wie die im EPAR zu Glycerolphenylbutyrat [4] geschätzte Prävalenz von 3400 Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU hergeleitet wurde, da hierzu keine Informationen vorliegen. Ein Abgleich mit dem Orphanet [9] deutet darauf hin, dass die Prävalenz von Harnstoffzyklusstörungen in der EU auch um ein Vielfaches höher liegen kann. Allein für das Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom (HHH-Syndrom) berichtet Orphanet eine Prävalenzrate von 12:100 000, woraus sich in der EU-Bevölkerung im Jahr 2015 (508 400 000 Personen [5]) 61 008 Patientinnen und Patienten mit HHH-Syndrom ergeben. Es ist zu beachten, dass die Autorinnen und Autoren von Orphanet darauf hinweisen, dass die Prävalenzen in einigen Fällen eher zu hoch eingeschätzt sein könnten, „da epidemiologische Studien im allgemeinen auf solchen Krankenhausdaten basieren, die aus Regionen mit höherer Prävalenz stammen“ [9]. Die Autorinnen und Autoren von Orphanet weisen außerdem darauf hin, dass eine Bewertung der Validität der publizierten Studien nicht erfolgt.

Da die Validität weder für die vom pU herangezogene Prävalenz noch für die Prävalenz gemäß Orphanet beurteilt werden kann, kann auch in Anbetracht der Diskrepanz zwischen beiden berichteten Prävalenzen nicht beurteilt werden, ob es sich bei der vom pU herangezogenen Prävalenz um eine Unter- oder Überschätzung handelt.

Zu Schritt 2)

Die vom pU errechnete Anzahl von 544 Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland basiert auf der Annahme, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten an der EU-Bevölkerung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands übertragbar sei. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich die Anteile zwischen beiden Populationen unterscheiden.

Zu Schritt 3)

Die vom pU errechnete Anzahl von 272 diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland basiert auf der Annahme, dass der von der EMA im Jahr 2015 für die EU geschätzte Anteil mit zutreffender Diagnosestellung (etwa die Hälfte [4]) auf Deutschland übertragbar sei. Darüber hinaus ist die Validität des geschätzten Anteils mit Diagnose für die EU unklar, da keine Informationen zu dessen Herleitung vorliegen.

Zu Schritt 4)

Die vom pU errechnete Anzahl von 109 Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in Deutschland, die mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden, basiert ebenfalls auf der Annahme gleicher Anteile dieser Patientinnen und Patienten in der EU-Bevölkerung

und der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Dass die Behandlungsrate in Deutschland von derjenigen in ganz Europa abweicht, ist jedoch nicht auszuschließen. Darüber hinaus ist die Validität der zugrunde liegenden geschätzten Anzahl von 700 mit Natriumphenylbutyrat behandelten Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU unklar, da keine Informationen zur Herleitung dieser Anzahl vorliegen.

Weitere Einschränkung der Zielpopulation durch das Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat

Das Anwendungsgebiet von Glycerolphenylbutyrat ist insbesondere auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen eingeschränkt, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können [2]. Diese Einschränkung wird vom pU bei seiner Herleitung der Patientenzahlen nicht explizit berücksichtigt. Für die Untergrenze wird die Einschränkung jedoch implizit berücksichtigt unter der Annahme, dass die zugehörigen Patientinnen und Patienten (aktuell mit Natriumphenylbutyrat behandelt) durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können, da die Fachinformation von Natriumphenylbutyrat eine zusätzliche proteinreduzierte Diät vorsieht und in einigen Fällen ergänzend essenzielle Aminosäuren verabreicht werden müssen [10]. Da die Obergrenze jedoch auch Patientinnen und Patienten einschließt, die nicht aktuell mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden, ist für die Obergrenze die Anzahl derjenigen abzuziehen, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können.

Zur Validierung der Patientenzahlen

Für die aggregierten Verordnungszahlen für Natriumphenylbutyrat liefert der pU keine Erläuterungen zur von ihm angegebenen Panelabdeckung von 55 % aller eingelösten GKV-Rezepte. Auch stellt der pU für die Hochrechnung auf Basis einer internen Datenquelle weder die zugehörige Methodik noch Zwischenergebnisse dar. Zusätzlich gibt der pU selbst an, dass Natriumphenylbutyrat auch außerhalb der Zulassung für andere Indikationen eingesetzt werde. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann daher die Hochrechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus Verordnungszahlen für Natriumphenylbutyrat nicht nachvollzogen werden.

Für die vom pU angeführten etwa 200 Krankenhausfälle pro Jahr aufgrund von Harnstoffzyklusdefekten in Deutschland ist unklar, wie viele von ihnen der GKV-Zielpopulation zuzuordnen sind, da ausschließlich Patientinnen und Patienten der GKV zu zählen sind, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können und mindestens 2 Monate alt sind [2]. Auch liegen keine Daten vor, um aus der Anzahl der Krankenhausfälle auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu schließen. Darüber hinaus ist unklar, wie viele der Krankenhausfälle gegebenenfalls Mehrfacherfassungen derselben Patientin oder desselben Patienten darstellen.

Insgesamt liefert der pU keine ausreichenden Daten zur Validierung der von ihm über die Schritte 1 bis 5 ermittelten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5-Jahres-Periode keinen nennenswerten Anstieg der Inzidenz. Dies begründet er damit, dass es sich bei Harnstoffzyklusstörungen um einen erblich bedingten Defekt handelt.

Für die Prävalenz geht der pU ebenfalls davon aus, dass die Zahlen stabil bleiben. In Abhängigkeit von der Verfügbarkeit notwendiger Spenderorgane für Lebertransplantationen als einzige bisher bekannte kurative Therapie könnten auch kleinzahlige Veränderungen der Prävalenz möglich sein. Hierzu gibt der pU 5 bis 10 dieser Eingriffe pro Jahr in Deutschland an.

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 GKV 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 Glycerolphenylbutyrat [2]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung an 365 Tagen pro Jahr 3- bis 6-mal täglich aus. Dies ist plausibel, da gemäß Fachinformation die Behandlung mit Glycerolphenylbutyrat lebenslang erforderlich sein kann, wenn keine orthotope Lebertransplantation durchgeführt wird, und mit jeder Mahlzeit oder Fütterung erfolgt. Dies ist in der Fachinformation angegeben mit beispielsweise 3- bis 6-mal täglich.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Glycerolphenylbutyrat richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Den Berechnungen des pU liegen die Formeln nach Du Bois [11] aus dem Jahr 1989 sowie Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) [12] und aktuelle Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes [13], jeweils aus dem Jahr 2013, zugrunde.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Glycerolphenylbutyrat entsprechen nicht vollständig der Fachinformation. Insgesamt sind sowohl die untere als auch die obere Grenze des Verbrauchs von Glycerolphenylbutyrat unterschätzt. Die Herleitungen des pU zu beiden Grenzen werden nachfolgend getrennt kommentiert.

Untere Grenze des Verbrauchs

Der pU berechnet die untere Grenze des Verbrauchs (1,22 ml pro Tag) mittels der KOF eines 2 Monate alten Mädchens (0,27 m²) auf Basis der Angaben des RKI zum medianen

Körpergewicht und zur medianen Körpergröße [12]. Hierbei berücksichtigt er nicht, dass gemäß Fachinformation jede Dosis auf die nächsten 0,5 ml aufgerundet werden soll [2]. Bei mindestens 3 Behandlungen pro Tag sind somit je Behandlung nicht $1,22 \text{ ml} / 3 = 0,41 \text{ ml}$, sondern 0,5 ml zu verabreichen. Daraus ergibt sich für Mädchen eine untere Grenze des Verbrauchs pro Tag von $3 * 0,5 \text{ ml} = 1,5 \text{ ml}$ (ohne Berücksichtigung der Haltbarkeit, siehe unten).

Wird die KOF eines 2 Monate alten Jungen (eigene Berechnung auf Basis von [11,12]: $0,28 \text{ m}^2$) zugrunde gelegt, ergibt sich ebenfalls eine untere Grenze des Verbrauchs pro Tag von 1,5 ml (ohne Berücksichtigung der Haltbarkeit, siehe unten).

Bei Berücksichtigung der Haltbarkeit liegt die untere Grenze des Verbrauchs nach 14 Tagen für sowohl Mädchen als auch Jungen nicht bei $14 * 1,5 \text{ ml} = 21 \text{ ml}$, sondern bei 25 ml, da jede Flasche 25 ml Flüssigkeit enthält und sie und ihr Inhalt innerhalb von 14 Tagen nach dem ersten Öffnen der Flasche entsorgt werden müssen, auch wenn die Flasche noch nicht leer ist [2].

Da der pU die Angaben der Fachinformation zur Haltbarkeit nicht berücksichtigt, unterschätzt er die untere Grenze des Verbrauchs.

Obere Grenze des Verbrauchs

Der pU berechnet die obere Grenze des Verbrauchs (22,62 ml pro Tag) auf Basis der KOF ($2,02 \text{ m}^2$), die er mittels der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [13] zur durchschnittlichen Körpergröße (178 cm) und zum durchschnittlichen Körpergewicht (84,3 kg) von Männern berechnet. Auf Basis der KOF von durchschnittlichen Erwachsenen (Männern und Frauen) (eigene Berechnung: $1,89 \text{ m}^2$) sowie der gemäß Fachinformation [2] maximalen empfohlenen täglichen Gesamtdosis ($11,2 \text{ ml/m}^2$) ergibt sich eine obere Grenze des Verbrauchs von 21,17 ml pro Tag (eigene Berechnung). Bei 6 täglichen Behandlungen ergibt sich zunächst jeweils eine Dosis von $21,17 \text{ ml} / 6 = 3,53 \text{ ml}$ und durch Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml [2] je Behandlung 4 ml und somit insgesamt eine obere Grenze des Verbrauchs von 24 ml pro Tag, was 8760 ml pro Jahr entspricht. Demnach ist die vom pU angegebene obere Grenze des Jahresdurchschnittsverbrauchs mit 8256 ml unterschätzt.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Glycerolphenylbutyrat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Einerseits gibt er an, es seien gemäß Fachinformation keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig. Andererseits gibt der pU an, auf die Darstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

und auf die Berechnung der hieraus entstehenden zusätzlichen Kosten zu verzichten. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Dies wird nachfolgend für die betreffenden notwendigen GKV-Leistungen begründet.

Dosisanpassung basierend auf dem Ammoniak-Nüchternspiegel im Plasma

Gemäß Fachinformation sollte die Glycerolphenylbutyrat-Dosis basierend auf dem Ammoniak-Nüchternspiegel angepasst werden [2]. Der pU argumentiert, es handele sich hierbei um eine Empfehlung und keine Mussvorschrift, sodass er keine Quantifizierung vornimmt. Jedoch erscheint aus der Formulierung der Fachinformation eine regelhafte Bestimmung des Ammoniak-Nüchternspiegels notwendig.

Applikationsspritzen

Da die Standardpackungen keine der erforderlichen Applikationsspritzen enthalten, entstehen der GKV Kosten für diese zusätzlich notwendige Leistung. Der pU berücksichtigt diese Kosten nicht und begründet dies damit, dass kein exakter Erstattungsbetrag ermittelt werden könne sowie die Kosten für die Applikationsspritzen im Verhältnis zu den Kosten des Arzneimittels beispielsweise bei einem erwachsenen Patienten vernachlässigbar gering seien. Es ist zu beachten, dass für die vom pU angeführte Applikationsspritze EXACTA Med oral/enteral Dispenser die Kosten der Lauer-Taxe entnommen werden können. Zusätzlich sind der Lauer-Taxe die Herstellerabgabepreise für Packungen zu je 100 Applikationsspritzen zu entnehmen (Stand vom 01.03.2018: 1 ml: 135,00 €, 3 ml: 110,00 €, 5 ml: 120,00 €, 10 ml: 135,00 €).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU führt die Jahrestherapiekosten von Glycerolphenylbutyrat getrennt für den Einsatz von Starterpackungen und von Standardpackungen aus. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf den Einsatz von Standardpackungen, da die Starterpackungen für die kontinuierliche Therapie nicht relevant sind.

Für den Einsatz von Glycerolphenylbutyrat-Standardpackungen ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin oder Patient in Höhe von 7077,95 € bis 131 255,44 €. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten; der pU vernachlässigt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die untere Grenze der vom pU angegebenen Spanne der Arzneimittelkosten pro Jahr und pro Patientin oder Patient ist unterschätzt. Der Grund hierfür ist, dass der pU den haltbarkeitsbedingten Verwurf sowie die Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Auch die obere Grenze der vom pU angegebenen Spanne der Arzneimittelkosten pro Jahr und pro Patientin oder Patient ist unterschätzt. Der Grund hierfür ist, dass der pU die Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass etwa 40 bis 50 % der sich bereits in Behandlung befindenden Patientinnen und Patienten, davon vorzugsweise Kinder und Jugendliche, auf Glycerolphenylbutyrat umgestellt werden. Der pU erwartet nicht, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine tragende Rolle spielen würden. Er geht davon aus, dass die Kosten von Glycerolphenylbutyrat aufgrund der von ihm erwarteten Verordnungen im ambulanten Bereich voll zulasten der GKV entstehen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU geschätzte Anzahl von 94 bis 234 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist nicht bewertbar. Dies hat folgende Gründe:

- unklare Validität der vom pU herangezogenen Prävalenz von 3400 Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU sowie diskrepante Angaben im Orphanet
- unklare Validität der geschätzten Anteile der Patientinnen und Patienten in der EU, die diagnostiziert sind und mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden, sowie Unsicherheit zur Übertragbarkeit dieser Anteile auf Deutschland

Zusätzlich schließt der pU für die Obergrenze diejenigen Patientinnen und Patienten nicht aus, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können.

Die untere Grenze (7077,95 €) und die obere Grenze (131 255,44 €) der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bei Einsatz von Standardpackungen ist jeweils unterschätzt. Dies hat folgende Gründe: Für die Arzneimittelkosten vernachlässigt der pU den haltbarkeitsbedingten Verwurf sowie die Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU vollständig.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Glycerolphenylbutyrat wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen (Urea Cycle Disorders, UCDs) einschließlich Mangel an CPS, OTC, ASS, ASL, ARG und Ornithin-Translokase (HHH-Syndrom), die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können.

Glycerolphenylbutyrat muss mit diätetischer Eiweißrestriktion und in manchen Fällen mit Nahrungsergänzungsmitteln (beispielsweise essenzielle Aminosäuren, Arginin, Citrullin, eiweißfreie Kalorienergänzungsmittel) zusammen angewendet werden.

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 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Glycerolphenylbutyrat	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen ^b , die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können	94–234	Die vom pU angegebene Spanne ist nicht bewertbar aus folgenden Gründen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Validität der vom pU herangezogenen Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen in der EU sowie diskrepante Angaben im Orphanet ▪ unklare Validität der geschätzten Anteile der Patientinnen und Patienten in der EU, die diagnostiziert sind und mit Natriumphenylbutyrat behandelt werden, sowie Unsicherheit zur Übertragbarkeit dieser Anteile auf Deutschland Zusätzlich schließt der pU für die Obergrenze diejenigen Patientinnen und Patienten nicht aus, die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein behandelt werden können.
<p>a: Angabe des pU zur GKV-Zielpopulation b: einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH-Syndrom) EU: Europäische Union; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: 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
Glycerolphenylbutyrat	erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 Monaten mit Harnstoffzyklusstörungen ^b , die durch diätetische Eiweißrestriktion und / oder Aminosäuresubstitution allein nicht behandelt werden können	7077,95–131 255,44 ^c	<p>Die Angaben des pU zu den Arzneimittelnkosten stellen eine Unterschätzung dar. Dies hat folgende Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vernachlässigung von haltbarkeitsbedingtem Verwurf ▪ Vernachlässigung der Aufrundung jeder Dosis auf die nächsten 0,5 ml <p>Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p>
<p>a: Angabe des pU b: einschließlich Mangel an Carbamoylphosphat-Synthetase 1 (CPS), Ornithin-Transcarbamylase (OTC), Argininosuccinat-Synthetase (ASS), Argininosuccinat-Lyase (ASL), Arginase 1 (ARG) und Ornithin-Translokase (Hyperammonämie-Hyperornithinämie-Homocitrullinurie-Syndrom, HHH-Syndrom) c: Die dargestellte Spanne bezieht sich auf den Einsatz von Glycerolphenylbutyrat-Standardpackungen. 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, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Sobi. RAVICTI: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 27.03.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency. Ravicti: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit [online]. 18.12.2015 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003822/WC500199160.pdf.
4. European Medicines Agency. Ravicti: European public assessment report [online]. 24.09.2015 [Zugriff: 29.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003822/WC500199159.pdf.
5. Europäische Kommission. Population projections: population on 1 January; persons [online]. 02.08.2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00002&plugin=1>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. [Zugriff: 03.08.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
8. Insight Health. Patient profiles: sodium phenylbutyrate. 2016.
9. Orphanet. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: bibliografische Angaben; Prävalenzen, Inzidenzen oder Anzahl publizierter Fälle sortiert nach Krankheiten (alphabetische Liste) [online]. 01.2018 [Zugriff: 12.04.2018]. (Orphanet Berichtsreihe: Prävalenz seltener Krankheiten; Band Januar 2018, Nummer 1). URL: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf.
10. Sobi. Ammonaps 500 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.

12. Robert Koch-Institut (Ed). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Berlin: RKI; 2013. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.

13. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 29.03.2017]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

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

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