



IQWiG-Berichte – Nr. 817

# **Pegvaliase (Phenylketonurie) –**

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

## **Dossierbewertung**

Auftrag: G19-12  
Version: 1.0  
Stand: 26.09.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Pegvaliase (Phenylketonurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.07.2019

**Interne Auftragsnummer:**

G19-12

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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
- Sarah Mostardt
- Dominik Schierbaum
- Astrid Seidl

**Schlagwörter:** Pegvaliase, Phenylketonurie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Pegvaliase, Phenylketonurias, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>8</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	8
3.2.2 Verbrauch .....	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile .....	10
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>12</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>13</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>14</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>17</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	13

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Pegvaliase ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Phenylketonurie. Pegvaliase ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Bewertung 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 eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

---

<sup>1</sup> 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 gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Phenylketonurie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Zulassung [2] an, dass Pegvaliase für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l), zugelassen ist.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

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

###### **Schritt 1) Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Phenylketonurie in Deutschland im Jahr 2019**

Der pU summiert zunächst die Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland über die Jahre 1970 bis zur 1. Hälfte des Jahres 2003 und zieht dazu Angaben des Statistischen Bundesamts [3] heran. Die Jahre vor 1970 berücksichtigt der pU nicht, da laut pU Patientinnen und Patienten, die vor diesem Jahr geboren wurden, therapienaiv sind (Einführung des Neugeborenencreenings im Jahr 1969). Die Jahre ab der 2. Hälfte des Jahres 2003 berücksichtigt der pU nicht, da die zugehörigen Personen zur Markteinführung von Pegvaliase in der Mitte des Jahres 2019 das 16. Lebensjahr noch nicht vollendet haben.

Anschließend multipliziert der pU die Anzahl der Lebendgeburten im oben genannten Zeitraum mit einem für die Phenylketonurie geschätzten Inzidenzanteil von 9,44 pro 100 000 Lebendgeburten. Diesen Inzidenzanteil schätzt der pU, indem er für die Jahre 2004 bis 2016 die jeweilige Anzahl der Neugeborenen mit Phenylketonurie in Deutschland [4-16] durch die Anzahl aller Lebendgeburten im gleichen Jahr [3] teilt und anschließend den Mittelwert der Inzidenzanteile der Jahre 2004 bis 2016 bildet.

Als Ergebnis gibt der pU 2617 Patientinnen und Patienten für Schritt 1 an.

###### **Schritt 2) Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, die in Kliniken betreut werden**

Der pU gibt an, dass die erforderliche Vortherapie nur in spezialisierten Kliniken und Einrichtungen erbracht werden konnte. Von allen Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie aus Schritt 1 schätzt der pU den Anteil der in Kliniken betreuten auf 40 %. Dieser Anteil basiert

auf Angaben für die USA (laut pU Anteile von 48 % bis 52 %) [17,18] und die Niederlande (laut pU Anteil von 31 %) [19].

Als Ergebnis gibt der pU 1047 Patientinnen und Patienten für Schritt 2 an.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 mit einer Phenylalaninkonzentration im Blut von über 600 µmol/l**

In einer Publikation von Thiele et al. (2016) [20] wurde für Teilnehmerinnen und Teilnehmer (96 Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie) eines Transitionsprogramms in Leipzig, in dem sie von pädiatrischer Ambulanz zur Erwachsenenbetreuung transferiert wurden, eine aktuelle mediane Phenylalaninkonzentration von 659 µmol/l im Trockenblut angegeben. Aufgrund des angegebenen Medians veranschlagt der pU für die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 einen Anteil von 50 % mit einer Phenylalaninkonzentration im Blut von über 600 µmol/l.

Als Ergebnis gibt der pU 524 Patientinnen und Patienten für Schritt 3 an.

### **Schritt 4) Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die nicht mit Sapropterin behandelt werden**

Der pU gibt an, dass eine weitere Behandlungsmöglichkeit durch eine Therapie mit Sapropterin besteht. Diesen Wirkstoff erhalten laut pU weniger als 5 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten in Deutschland, sodass er diesen Anteil von der in Schritt 3 geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten abzieht. Als Quelle gibt der pU eine Routinedatenanalyse [21] an. Darin wurden erwachsene Patientinnen und Patienten aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) identifiziert, bei denen zwischen den Jahren 2010 und 2015 im ambulanten oder stationären Bereich die Diagnosecodes E70.0 (Klassische Phenylketonurie) oder E70.1 (Sonstige Hyperphenylalaninämien) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) vorlagen.

Als Ergebnis gibt der pU 498 Patientinnen und Patienten für Schritt 4 an.

### **Schritt 5) Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 in der GKV**

Der pU bildet den GKV-Anteil (87,4 %) als Quotient aus der Anzahl von 72 229 000 GKV-Versicherten im Jahr 2017 [22] und der laut pU aktuellen Bevölkerungszahl von 82 670 000. Diesen Anteil multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 435 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch in mehreren Schritten nicht nachvollziehbar.

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine potenzielle Unterschätzung dar.

Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie zusätzliche Unsicherheiten zu den Schritten 2 und 3 werden im Folgenden erläutert.

### ***Zu Schritt 1)***

*Unterschätzung: vor dem Jahr 1970 geborene Patientinnen und Patienten unberücksichtigt*

Der pU gibt an, bis Anfang der 1990er Jahre hätten die Leitlinien besagt, dass Erwachsene mit Phenylketonurie keiner Behandlung folgen müssten, da ausschließlich die Behandlung im Kindesalter relevant gewesen wäre. Die Folgerung des pU, vor dem Jahr 1970 geborene Patientinnen und Patienten seien therapienaiv, da sie nicht im Kindesalter behandelt worden seien und lange Zeit eine spätere Behandlung als nicht notwendig erachtet worden sei, ist nicht nachvollziehbar. Die aktuelle Versorgungssituation dieser Patientinnen und Patienten kann nicht auf Basis früherer Leitlinien bewertet werden. Stattdessen deutet die Altersspanne der in der Studie von Thiele et al. (2016) [20] eingeschlossenen Erwachsenen darauf hin, dass sich auch Patientinnen und Patienten mit mindestens 62 Jahren – und somit Geburt vor dem Jahr 1970 – in Behandlung befinden. Auch ist der Routinedatenanalyse [21] zu entnehmen, dass 57,3 % der identifizierten Patientinnen und Patienten vor dem Jahr 1969 geboren wurden. Es ist nicht anzunehmen, dass ein so hoher Anteil an Patientinnen und Patienten trotz Diagnosestellung nicht behandelt würde. Diese Einschätzung wird durch Empfehlungen gestützt, auch bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten unabhängig vom Alter die Möglichkeit einer Behandlung zu prüfen [23,24].

*Fehlende Berücksichtigung der vom pU in Auftrag gegebenen Routinedatenanalyse*

Unklar ist, weshalb der pU die von ihm in Auftrag gegebene Routinedatenanalyse [21], in welcher die Prävalenz für 3 723 345 Personen in der Forschungsdatenbank des InGef auch unter Berücksichtigung der vor dem Jahr 1970 geborenen Patientinnen und Patienten dargestellt wird, in diesem Schritt nicht berücksichtigt.

### ***Zu Schritt 2)***

*Unsicherheit zur Übertragbarkeit des Anteils von Patientinnen und Patienten, die in Kliniken betreut werden*

Der vom pU veranschlagte Anteil von 40 % basiert auf Anteilen, die er aus Angaben für die USA und die Niederlande ableitet. Für 1 der für die USA angegebenen Anteile (52 %) sind der Quelle [18] keine Informationen zur Herleitung zu entnehmen, sodass dieser Anteil nicht bewertbar ist. Der pU unterschätzt den anderen Anteil (48 %), den er für die USA angibt, da der Quelle [17] zu entnehmen ist, dass von insgesamt 435 Patientinnen und Patienten 273 (62,8 %) in den letzten 2 Jahre Kontakt zu einer Klinik in Chicago hatten oder inzwischen in einer anderen Klinik betreut wurden. Darüber hinaus ist für weitere 47 der 435 Patientinnen und Patienten angegeben, dass Versuche zur Kontaktaufnahme fehlschlagen; es ist somit nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten in einer anderen Klinik betreut

wird. Entsprechend unterschätzt der pU auch den Anteil für die Niederlande (Angabe des pU: 31 %) potenziell, da er ihn aus einem Lost-to-Follow-up-Anteil von 69 % [19] ableitet, ein Teil der betroffenen Patientinnen und Patienten jedoch in einer anderen Klinik betreut sein könnte. Weiterhin ist unklar, ob der vom pU aus den oben genannten Anteilen für die weitere Schätzung abgeleitete Anteil von 40 % auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

### **Zu Schritt 3)**

*Unsicherheit zur Übertragbarkeit des vom pU herangezogenen Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Phenylalaninkonzentration im Blut von über 600 µmol/l*

Die Übertragbarkeit des Anteils auf den gesamtdeutschen Versorgungskontext ist aus folgenden Gründen unklar und trägt zur Unsicherheit bei:

- Es ist unklar, inwieweit – beispielsweise durch Patientenpräferenzen zugunsten einer weniger restriktiven Diät – keine Phenylalaninkonzentration im Blut von unter 600 µmol/l angestrebt wurde. So gingen in den Anteil auf Basis von 96 Patientinnen und Patienten sogar bis zu 20 Personen ohne diätetische Maßnahmen ein. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht davon auszugehen, dass sie das Kriterium der vorausgegangenen Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen [2] erfüllen.
- Es ist unklar, inwieweit der aus den Angaben zu einer Leipziger Spezialambulanz abgeleitete Anteil auf andere Regionen Deutschlands übertragen werden kann.

### **Zu Schritt 4)**

*Unterschätzung: Abzug eines zu hohen Anteils von Patientinnen und Patienten, die mit Sapropterin behandelt werden*

Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU einen Anteil von Patientinnen und Patienten, die mit Sapropterin behandelt werden, in Höhe von 5 % abzieht. Der Routinedatenanalyse [21], auf die der pU verweist, ist ein Anteil von weniger als 1,3 % zu entnehmen. Auch ist nicht nachvollziehbar, dass der pU den gesamten Anteil abzieht, da nicht alle der mit Sapropterin behandelten Patientinnen und Patienten eine Phenylalaninkonzentration im Blut von unter 600 µmol/l erreichen. So gibt der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.2) selbst an, dass etwa 20 % bis 56 % der Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit Sapropterin ansprechen. Auch von diesen Patientinnen und Patienten kann ein Teil eine Phenylalaninkonzentration im Blut von über 600 µmol/l aufweisen, da ein Ansprechen in der Zulassung von Sapropterin nicht zwingend als Phenylalaninkonzentration im Blut von unter 600 µmol/l definiert ist [25]. Darüber hinaus ist unklar, ob der Anteil der Patientinnen und Patienten, die durch die Behandlung mit Sapropterin eine Phenylalaninkonzentration im Blut von unter 600 µmol/l aufweisen, nicht bereits im Anteil in Schritt 3 berücksichtigt ist. Insgesamt trägt das Vorgehen des pU in Schritt 4 somit zusätzlich zur Unterschätzung bei.

### **Gesamtschau**

Aus den oben beschriebenen Gründen bestehen sowohl Unterschätzungen als auch Unsicherheiten. In der Gesamtschau scheint die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und

Patienten in der GKV-Zielpopulation – insbesondere durch die fehlende Berücksichtigung derjenigen, die vor dem Jahr 1970 geboren wurden – unterschätzt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU liefert Angaben bis zum Jahr 2024. Dabei gibt er für die Inzidenz je Jahr die Anzahl der Patientinnen und Patienten an, die das 16. Lebensjahr vollenden und somit ab diesem Zeitpunkt mit Pegvaliase behandelt werden dürfen. Somit sind diese Angaben für die Jahre 2020 bis 2024 identisch mit den inzidenten Neugeborenen der Jahre 2004 bis 2008. Dies ist nachvollziehbar. Für die Prävalenz addiert der pU – ausgehend von der von ihm für das Jahr 2019 angegebenen Prävalenz von 2617 Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1 und zugehörige Bewertung) – je Jahr die zugehörige Inzidenz und wendet anschließend die Schritte 2 bis 4 (siehe oben) auf die Ergebnisse an. Somit geht der pU insgesamt von einer pro Jahr steigenden Prävalenz aus. Die zu den Schritten oben beschriebenen Unterschätzungen und Unsicherheiten sind zu beachten.

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

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

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten liefert der pU jeweils Angaben sowohl für das 1. Jahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und beurteilt. Der Grund hierfür ist, dass der Zulassung keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [2]. Somit wird von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt 365 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr an. Dies ist plausibel, da laut Zulassung die Behandlung täglich erfolgt [2].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU gibt an, die Erhaltungsphase von Pegvaliase sehe eine Gabe von 20 mg täglich für 12 bis 24 Wochen vor, worauf eine Gabe von 40 mg täglich für 16 Wochen und anschließend eine Gabe von 60 mg täglich folge. Für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient gibt der pU 11 972 mg an. Diese Angabe basiert auf Werten zu Patientinnen und Patienten, die laut pU in der Erhaltungsphase mit 32,8 mg pro Tag gut eingestellt waren.

Abweichend von den Angaben und vom Vorgehen des pU wird laut Zulassung die Erhaltungsdosis individuell auf die Erreichung einer Phenylalaninkonzentration im Blut zwischen 120 und 600 µmol/l abgestimmt [2]. Somit ist nicht in jedem Fall von einer Dosiserhöhung in der Erhaltungsphase auszugehen, sondern ein Teil der Patientinnen und Patienten erreicht bei der unteren Grenze des empfohlenen Dosierungsschemas (20 mg täglich) einen Wert in der oben genannten Spanne der Phenylalaninkonzentration, wohingegen bei einem anderen Teil der Patientinnen

und Patienten eine Dosiserhöhung auf 40 mg täglich oder bis zur oberen Grenze des empfohlenen Dosierungsschemas (60 mg täglich) erforderlich ist, um einen Wert in der oben genannten Spanne der Phenylalaninkonzentration zu erreichen. Bei kontinuierlicher Behandlung ergibt sich daraus für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin bzw. Patient eine untere Grenze von  $365 * 20 \text{ mg} = 7300 \text{ mg}$  (entspricht 365 Fertigspritzen zu je 20 mg) sowie eine obere Grenze von  $365 * 60 \text{ mg} = 21\,900 \text{ mg}$  (entspricht 1095 Fertigspritzen zu je 20 mg).

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU liefert Angaben zu allen verfügbaren Wirkstärken (2,5 mg bis 20 mg) und Packungsgrößen (1 Fertigspritze sowie 10 Fertigspritzen). Es werden ausschließlich die Angaben des pU zur Wirkstärke 20 mg bei einer Packungsgröße von 10 Fertigspritzen bewertet, da ausschließlich diese Wirkstärke für das empfohlene Dosierungsschema relevant ist [2] und da es sich dabei um die wirtschaftlichere Packungsgröße handelt. Die zugehörigen Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt größtenteils Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen an, die der Zulassung [2] zu entnehmen sind. Es ist zu beachten, dass die Leistungen teilweise Empfehlungen darstellen und ihre Notwendigkeit in der vom pU veranschlagten Häufigkeit nicht unmittelbar der Zulassung zu entnehmen ist. Auch setzt der pU den Zuschlag zur Versichertenpauschale für die (intensive) Behandlung und Betreuung einer Patientin bzw. eines Patienten mit mindestens 1 lebensverändernden chronischen Erkrankung (Gebührenordnungspositionen 03220 und 03221) sowie den Zuschlag zur Gebührenordnungsposition 03220 (Gebührenordnungsposition 03222) quartalsweise an. Aus der Zulassung [2] ist jedoch nicht abzuleiten, dass diese Leistungen spezifisch durch die Anwendung von Pegvaliase in jedem Quartal abgerechnet werden.

Laut Zulassung muss den Patientinnen und Patienten ein Adrenalininjektionsprodukt (Autoinjektor oder Fertigspritze / Fertigpen) verschrieben werden, welches sie für den Fall einer akuten systemischen Überempfindlichkeitsreaktion während der Behandlung ständig bei sich tragen sollen [2]. Es ist unklar, wie der pU für Adrenalin die Kosten von 1,684 € pro Ampulle ermittelt. Es fallen mindestens alle 2 Jahre die Kosten für einen Ampullen-Neukauf an; Ampullen aus Packungen von vor mehr als 2 Jahren sind haltbarkeitsbedingt nicht mehr zu verwenden. Alternativ können Fertigspritzen verwendet werden. In beiden Fällen entstehen höhere Kosten für Adrenalin als vom pU veranschlagt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### **Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr**

Der pU ermittelt Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 279 431,23 €. Dieser Betrag basiert auf dem von ihm angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauch von 11 972 mg, für den er die Kosten von 59 Packungen zu je 10 Fertigspritzen à 20 mg zzgl. 7 Packungen zu je 1 Fertigspritze à 20 mg veranschlagt. Bei dieser Vorgehensweise berücksichtigt der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (10 Fertigspritzen je Packung).

Wird für die Bildung einer Spanne auf Basis des empfohlenen Dosierungsschemas [2] als untere Grenze der niedrigste Verbrauch (36,5 Packungen zu je 10 Fertigspritzen à 20 mg) sowie als obere Grenze der höchste Verbrauch (109,5 Packungen zu je 10 Fertigspritzen à 20 mg) veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.2), so liegen die Arzneimittelkosten niedriger bzw. höher als vom pU ausgewiesen.

### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU weist 189,18 € für zusätzliche GKV-Leistungen aus. Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, stellen die vom pU angesetzten GKV-Leistungen einerseits teilweise Empfehlungen dar, wobei deren Notwendigkeit in der vom pU veranschlagten Häufigkeit nicht unmittelbar aus der Zulassung hervorgeht. Andererseits setzt der pU für die ständige Vorhaltung eines Adrenalininjektionsprodukts zu geringe Kosten an. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können daher von den Angaben des pU abweichen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht nicht davon aus, dass die gesamte von ihm geschätzte GKV-Zielpopulation von 435 Patientinnen und Patienten die Therapie mit Pegvaliase in Anspruch nehmen wird. Der pU gibt an, für 140 Patientinnen und Patienten mit Phenylketonurie bestehe im 1. Jahr Kapazität für eine Behandlung mit Pegvaliase, wobei diese Angabe auf einer Expertenschätzung basiert. Bei einer angenommenen Abbruchrate von 13,6 % in den ersten 6 Monaten gibt der pU an, dass 121 Patientinnen und Patienten im 1. Jahr eine Behandlung mit Pegvaliase erhalten werden. Bezogen auf die insgesamt 498 Patientinnen und Patienten (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schritt 4) gibt der pU einen erwarteten Versorgungsanteil in Höhe von 24,3 % an. Übertragen auf die GKV ergibt sich laut pU eine Anzahl von 106 zu behandelnden Patientinnen und Patienten.

Der pU liefert keine Angaben zu Kontraindikationen und Patientenpräferenzen.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, sodass die vom pU angegebene Anzahl – insbesondere durch die fehlende Berücksichtigung derjenigen, die vor dem Jahr 1970 geboren wurden – unterschätzt scheint.

Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten pro Jahr basieren auf einem von ihm angegebenen Jahresdurchschnittsverbrauch von 11 972 mg, wobei er nicht ausschließlich die wirtschaftlichste Packungsgröße veranschlagt. Wird für die Bildung einer Spanne auf Basis des empfohlenen Dosierungsschemas [2] als untere Grenze der niedrigste Verbrauch (36,5 Packungen zu je 10 Fertigspritzen à 20 mg) sowie als obere Grenze der höchste Verbrauch (109,5 Packungen zu je 10 Fertigspritzen à 20 mg) veranschlagt, so liegen die Arzneimittelkosten niedriger bzw. höher als vom pU ausgewiesen.

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, stellen die vom pU angesetzten GKV-Leistungen einerseits teilweise Empfehlungen dar, wobei deren Notwendigkeit in der vom pU veranschlagten Häufigkeit nicht unmittelbar aus der Zulassung hervorgeht. Da der pU andererseits zu geringe Kosten für Adrenalin ansetzt, können insgesamt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pegvaliase ist für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie indiziert, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Pegvaliase	Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l)	435	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, sodass die vom pU angegebene Anzahl – insbesondere durch die fehlende Berücksichtigung derjenigen, die vor dem Jahr 1970 geboren wurden – unterschätzt scheint.

a: Angabe des pU  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Pegvaliase	Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren mit Phenylketonurie, deren Phenylalaninwerte im Blut trotz vorausgegangener Anwendung verfügbarer Behandlungsoptionen nicht ausreichend eingestellt sind (Phenylalaninwerte im Blut von über 600 µmol/l)	279 620,41 <sup>a</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten basieren auf einem durchschnittlichen Verbrauch von 32,8 mg pro Tag. Wird stattdessen die Dosisspanne gemäß Zulassung berücksichtigt (20 bis 60 mg pro Tag), so ergeben sich niedrigere bzw. höhere Arzneimittelkosten. Einerseits stellen die vom pU angesetzten GKV-Leistungen teilweise Empfehlungen dar, wobei deren Notwendigkeit in der vom pU veranschlagten Häufigkeit nicht unmittelbar aus der Zulassung hervorgeht. Da der pU andererseits zu geringe Kosten für Adrenalin ansetzt, können insgesamt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen.
a: eigene Berechnung (Summe) aus vom pU pro Folgejahr angegebenen Kosten von Pegvaliase (279 431,23 €) und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (189,18 €) 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. Palynziq: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 29.05.2019 [Zugriff: 28.08.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf).
3. Institut der deutschen Wirtschaft. Geburten und Sterbefälle (insgesamt) [online]. [Zugriff: 08.05.2019]. URL: <https://www.deutschlandinzahlen.de/tab/deutschland/demografie/natuerliche-bevoelkerungsbewegungen/geburten-und-sterbefaelle-insgesamt>.
4. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport 2004 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2004.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2004.pdf).
5. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport 2005 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2005.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2005.pdf).
6. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport 2006 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2006.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2006.pdf).
7. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport 2007 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2007.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2007.pdf).
8. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport 2008 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2008.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2008.pdf).
9. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2009 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2009.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2009.pdf).
10. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2010 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2010.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2010.pdf).
11. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2011 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2011.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2011.pdf).

12. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2012 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2012.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2012.pdf).
13. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2013 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2013.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2013.pdf).
14. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2014 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2014.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2014.pdf).
15. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2015 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2015.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2015.pdf).
16. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening. Nationaler Screeningreport Deutschland 2016 [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d\\_2016.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2016.pdf).
17. Burton BK, Leviton L. Reaching out to the lost generation of adults with early-treated phenylketonuria (PKU). *Mol Genet Metab* 2010; 101(2-3): 146-148.
18. Brown CS. The parent perspective on long-term follow up [online]. [Zugriff: 08.05.2019]. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/meetings/20160211/brown.pdf>.
19. Jahja R, Van Spronsen FJ, De Sonnevile LMJ, Van der Meere JJ, Bosch AM, Hollak CEM et al. Long-term follow-up of cognition and mental health in adult phenylketonuria: a PKU-COBESO study. *Behav Genet* 2017; 47(5): 486-497.
20. Thiele AG, Mütze U, Rohde C, Arelin M, Kirmse S, Ceglarek U et al. Transfer, Transition und kontinuierliche Erwachsenenbetreuung von Patienten mit Phenylketonurie (PKU). *Kinder und Jugendmedizin* 2016; 16(6): 418-426.
21. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevers J, Jacob C, Braun S et al. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities: a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 181.
22. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 05.02.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf).
23. Van Spronsen FJ, Van Wegberg AMJ, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 743-756.

24. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* 2014; 16(2): 188-200.

25. European Medicines Agency. Kuvan: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 04.03.2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_de.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 Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://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)?