

IQWiG-Berichte – Nr. 542

**Cerliponase alfa  
(neuronale  
Zeroidlipofuszinose Typ 2) –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G17-06  
Version: 1.0  
Stand: 22.09.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cerliponase alfa (neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

30.06.2017

**Interne Auftragsnummer:**

G17-06

**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, Medizinische Hochschule Hannover, Pädiatrie

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 IQWiG<sup>1</sup>:**

- Vjollcë Olluri
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

**Schlagwörter:** Cerliponase alfa, Neuronale Ceroidlipofuszinose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Cerliponase alfa, Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, Health Care Costs, Epidemiology

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# 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 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 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>6</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	6
3.2.2 Verbrauch .....	6
3.2.3 Kosten.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile .....	7
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>8</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>8</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>9</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>11</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	8
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CLN2	neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
NCL	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (neuronale Zeroidlipofuszinose)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Cerliponase alfa ist ein Medikament zur Behandlung der neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2 und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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

---

<sup>2</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 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](http://www.g-ba.de)).

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



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### 3 Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 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 neuronale Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2), stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Zulassung von Cerliponase alfa als Patientinnen und Patienten mit einer CLN2 [2].

##### 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in den folgenden Schritten:

- 1) Zunächst zieht er die Publikation von Claussen et al. (1992) [3] heran, um die Inzidenzrate der CLN2-Erkrankung (früher Jansky-Bielschowski-Erkrankung) zu bestimmen. Die Studie von Claussen et al. (1992) stellt eine retrospektive Erhebung der Neuronalen-Zeroidlipofuszinose(NCL)-Erkrankungen mit bestätigter Diagnose (klinische Diagnose und / oder per Elektronenmikroskop) aller pädiatrischen Abteilungen von Krankenhäusern oder Kinderkliniken, Schulen für Blinde und Sehbehinderte und neuropathologischen Institute in Westdeutschland mit einer Rücklaufquote von 68 %, 85 % und 68 % dar [3]. Die positiven Rückmeldungen wurden mit dem bestehenden Register mit bereits dokumentierten Fällen abgeglichen. Basierend auf der kumulativen Anzahl der Fälle und der Anzahl der Lebendgeburten für den Zeitraum zwischen 1968 und 1977 wurde die Inzidenzrate pro 100 000 Lebendgeburten kalkuliert. Anschließend stellt er die Untergruppen der NCL-Erkrankungen dar. Demnach beträgt die Inzidenzrate für CLN2 0,46 pro 100 000 Lebendgeburten [3].
- 2) Zur Schätzung der aktuellen Prävalenz entnimmt der pU einer nicht publizierten Auswertung basierend unter anderem auf den Daten des DEM-Child-Registers von Nickel et al. (2016) das mediane Alter zum Zeitpunkt des Versterbens von Patientinnen und Patienten mit CLN2, welche 10,1 ( $\pm 3,2$ ) Jahre beträgt [4].
- 3) Mithilfe der Inzidenzrate von Claussen et al. (1992) [3] und dem medianen Alter zum Zeitpunkt des Versterbens nach Nickel et al. (2016) [4] schätzt der pU die Prävalenz auf 33 Patientinnen und Patienten mit CLN2. Unter Rückgriff auf die Standardabweichung aus der Sterbealtersschätzung berechnet der pU eine Unsicherheitsspanne für die absolute Zahl betroffener Kinder, die zwischen 22 und 43 Patientinnen und Patienten mit CLN2 liegt.
- 4) Der pU erläutert, dass bei der Erhebung von Claussen et al. (1992) [3] alle CLN2-Fälle unabhängig vom Alter erfasst sind. [5,6]. Laut pU können nicht diagnostizierte

Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 0 und 4 Jahren, vor Auftreten der Symptomatik bzw. Diagnosestellung im Register nicht erfasst sein. Daher verwendet der pU die Prävalenz von 30 Patientinnen und Patienten mit CLN2 basierend auf den empirischen Angaben des DEM-Child-Registers sowie die oben ermittelte Unsicherheitsspanne. Das DEM-Child-Register ist ein internationales Register, welches NCL-Erkrankungen darstellt und auch die deutschen Patientinnen und Patienten mit CLN2 erfasst [7].

- 5) Abschließend überträgt der pU den Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Wohnbevölkerung in Höhe von 86,5 % auf Basis der Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [8] und dem Statistischen Bundesamt [9] und ermittelt eine Fallzahl der Zielpopulation von 26 GKV-Patienten. Die Unsicherheitsspanne gibt er mit 19 bis 37 GKV-Patientinnen und Patienten an.

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

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und plausibel, jedoch sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet.

Im Folgenden werden die wesentlichen Kritikpunkte dargelegt:

Zu 1) Die verwendete Studie von Claussen et al. (1992) [3], weist Daten auf, die sich auf die Jahre 1968 bis 1977 beziehen. Dementsprechend ist die Aktualität der Daten nicht gegeben. Zudem besteht die Möglichkeit, dass sich seit 1968 bzw. seit 1977 die Diagnosemöglichkeiten verändert haben. Während bei Claussen et al. die Diagnose auf Basis klinischer Kriterien und / oder per Elektronenmikroskop erfolgte, werden in der heutigen Zeit enzymatische oder genetische Tests verwendet [10]. Zudem war die Rücklaufquote der zurückgesendeten Fragebögen nicht vollständig und mittelmäßig und es ist unklar, ob die Erhebungsverluste durch geeignete Methoden kompensiert wurden. Insgesamt ist die Inzidenzrate auf Basis von Claussen et al. daher mit Unsicherheit behaftet.

Zu 2) Bei der verwendeten Quelle von Nickel et al. (2016) [4] zum mittleren Alter bei Tod aufgrund der CLN2-Erkrankung ist anzumerken, dass es sich um einen noch nicht veröffentlichten Entwurf eines Manuskriptes handelt.

Zu 3) Der genaue Weg zur Berechnung der Prävalenz wird vom pU nicht beschrieben. Multipliziert man jedoch die Inzidenzrate von Claussen et al. (1992) [3] mit dem medianen Alter zum Zeitpunkt des Versterbens nach Nickel et al. (2016) [4] und der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland für 2014 gemäß des statistischen Bundesamtes [11], lässt sich die vom pU angegebene Prävalenz von 33 Patientinnen und Patienten mit CLN2 ermitteln.

Zu 4) Der pU beschreibt das DEM-Child-Register als umfassendes internationales NCL-Register, weist aber auch daraufhin, dass möglicherweise nicht alle Patientinnen und Patienten mit der Diagnose CLN2 erfasst sind. Diese Unsicherheit soll durch die angegebene Spanne abgedeckt werden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine genetische Ursache der Erkrankung handelt, geht der pU sowohl von einer konstanten Inzidenzrate in den nächsten 5 Jahren als auch von einer konstanten Prävalenz aus. Diese kann im Zeitverlauf bis 2022 weiterhin auf etwa 30 Fälle pro Jahr geschätzt werden. Er weist darauf hin, dass er mögliche therapeutische Effekte einer Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Cerliponase alfa nicht berücksichtigt.

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

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

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Gemäß der Zulassung wird Cerliponase alfa jede 2. Woche 1-mal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht [2].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Zulassung von Cerliponase alfa [2].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cerliponase alfa sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Zulassung [2].

Gemäß der Zulassung wird die Behandlung mit Cerliponase alfa mit einer Dosis von 300 mg jede 2. Woche empfohlen [2]. Des Weiteren verweist der pU auf die empfohlene geringere Dosierung für Kinder unter 2 Jahren gemäß der Zulassung [2].

#### **3.2.3 Kosten**

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

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

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar.

Der pU verwendet folgende Leistungen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

- Implantation einer intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung (bestehend aus Katheter und Reservoir; 1-malig vor Therapiebeginn) gemäß Fallpauschale B20F
- Vorbehandlung mit Antihistaminika und Antipyretika
- Grundpauschale gemäß Einheitlicher-Bewertungsmaßstab(EBM)-Ziffer 01321

- Infusion gemäß EBM-Ziffer 02100
- problemorientiertes ärztliches Gespräch gemäß EBM-Ziffer 04230
- Überwachung mittels Elektrokardiogramm gemäß EBM-Ziffer 03321
- Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit gemäß EBM-Ziffer 32843

Er berücksichtigt bei seinen Berechnungen zusätzlich eine Grund-, Versicherten- und Zuschlagpauschale als auch Kosten für ein Infusionsset inklusive Filter. Diese sind jedoch nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Die Kosten für die Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit berechnet der pU aufgrund eines Rechenfehlers nicht korrekt, insofern er diese zu gering ansetzt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cerliponase alfa Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 754 255,76 € für das 1. Jahr und 748 452,76 € für die Folgejahre, da die GKV-Zusatzkosten für die Implantation des Katheters nur für die erste Behandlung entstehen. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU berücksichtigt bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf der einen Seite die Kosten für die Laboruntersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit, die er zu gering angesetzt hat und auf der anderen Seite eine nicht anrechenbare Grund-, Versicherten- und Zuschlagpauschale als auch Kosten für ein Infusionsset inklusive Filter. Die Jahrestherapiekosten sind daher in der Größenordnung plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht für Patientinnen und Patienten mit CLN2 von einem Versorgungsanteil von 50 % in den kommenden 3 Jahren aus, da er annimmt, dass die übrigen Patientinnen und Patienten noch in den laufenden Studien eingeschlossen sind.

Er weist darauf hin, dass die Schätzungen keine Modellierung der Therapieeffekte beinhalten, die durch Cerliponase alfa zu erwarten sind.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel jedoch auch mit Unsicherheiten verbunden.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Cerliponase alfa ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-Mangel bezeichnet.

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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Cerliponase alfa	Patientinnen und Patienten mit einer neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2	26 (19–37) <sup>a</sup>	Die Angaben des pU zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel jedoch auch mit Unsicherheiten verbunden.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Cerliponase alfa	Patientinnen und Patienten mit einer neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2	1. Jahr 754 255,76 ab dem 2. Jahr 748 452,76	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. BioMarin. Brineura 150 mg Infusionslösung; Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 22.06.2017 [Zugriff: 23.06.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004065/WC500229798.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf).
3. Claussen M, Heim P, Knispel J, Goebel HH, Kohlschütter A. Incidence of neuronal ceroid-lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. *Am J Med Genet* 1992; 42(4): 536-538.
4. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Down M, Genter F et al. Natural History of CLN2 disease: quantitative assessment of disease characteristics and rate of progression in an international cohort of 137 patients [Manuskript]. 2016.
5. Chang M, Cooper JD, Davidson BL, Van Diggelen OP, Elleder M, Goebel HH et al. CLN2. In: Mole SE, Williams RE, Goebel HH (Ed). *The neuronal ceroid lipofuscinoses (batten disease)*. Oxford: Oxford University Press; 2011. S. 80-109.
6. Steinfeld R, Heim P, Von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112(4): 347-354.
7. DEM-CHILD Consortium. DEM-CHILD: a treatment-oriented research project of NCL disorders as a major cause of dementia in childhood; project periodic report; prevalence figures September 2014 [unveröffentlicht].
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2016 [Zugriff: 29.05.2017]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juni\\_2016.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf).
9. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Deutschland Stichtag; Ergebnis - 12411-0001 [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 11.09.2017]. URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=9F8850369F522291C6F0187D319A225A.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1503568169664&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=9F8850369F522291C6F0187D319A225A.tomcat_GO_1_1?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1503568169664&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf).
10. Steinfeld R. Diagnostik und Therapie der neuronalen Zeroidlipofuszinosen aus Sicht des Neuropädiaters. *Ophthalmologie* 2010; 107(7): 616-620.

11. Statistisches Bundesamt. Statistik der Geburten; Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht; Ergebnis - 12612-0001 [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 11.09.2017].

URL: <https://www->

[genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=BB3C1D3D782088E67D24FB2A91E8135C.tomcat\\_GO\\_1\\_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1495801505962&step=3.](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=BB3C1D3D782088E67D24FB2A91E8135C.tomcat_GO_1_1?operation=previous&levelindex=3&levelid=1495801505962&step=3)



## 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](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	nein

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

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

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

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

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem 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)?