



IQWiG-Berichte – Nr. 1070

**Sebelipase alfa
(Mangel an lysosomaler saurer
Lipase) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-30
Version: 1.0
Stand: 10.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Sebelipase alfa (Mangel an lysosomaler saurer Lipase) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2020

Interne Auftragsnummer

G20-30

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, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen 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

- Nadia Abu Rajab
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Sebelipase alfa, Lysosomale Speicherkrankheiten, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Sebelipase alfa, Lysosomal Storage Diseases, 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 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie 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 GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer	6
3.2.2 Verbrauch	6
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	10
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAL-Mangel	Mangel an lysosomaler saurer Lipase
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Sebelipase alfa ist ein Arzneimittel zur Behandlung des Mangels an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). Sebelipase alfa ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ 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

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.03.2016 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.12.2018 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 01.11.2018 bis zum 01.12.2020 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sebelipase alfa erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

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

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 Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerFO des G-BA [1]).

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

1.2 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).

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 des LAL-Mangels stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er entsprechend des Anwendungsgebiets der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2]. Demnach wird Sebelipase alfa angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU unterteilt die Zielpopulation hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs in Patientinnen und Patienten, bei denen sich der LAL-Mangel bereits im Säuglingsalter manifestiert und die einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel aufweisen sowie in Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter, die nicht bereits im Säuglingsalter einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel aufweisen. Hierbei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit einem LAL-Mangel, der sich erst im Entwicklungsverlauf manifestiert und der oft über viele Jahre unentdeckt bleibt.

Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Laut pU liegen keine Veröffentlichungen deutschlandbezogener Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die bereits im Säuglingsalter einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel aufweisen. Daher legt er zur Ermittlung dieser Zielpopulation einen Bericht des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahr 2015 zugrunde [3]. Laut pU beruhen die Angaben in diesem Bericht auf klinisch identifizierten Fällen und stellen die aktuellsten Angaben zur Prävalenz für europäische Länder dar. Der pU entnimmt aus dem Bericht, dass es in England schätzungsweise 3 bis 4 Menschen mit einem frühen Krankheitsbeginn und rasch fortschreitendem LAL-Mangel gab. Wird laut pU von einer Bevölkerung Englands von 53,01 Millionen (2011) [4] ausgegangen, entspricht dies einer Prävalenzrate zwischen 0,006 und 0,0075 Fällen pro 100 000 Einwohner. Diese Prävalenzrate überträgt er auf die deutsche Gesamtbevölkerung [5] und ermittelt unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,2 % [6] eine Anzahl von 5 bis 7 Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel.

Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter

Zur Ermittlung der Zielpopulation im Kindes- und Erwachsenenalter (ohne rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter) legt der pU den genannten NICE-Bericht (2015) [3] zugrunde, aus dem er entnimmt, dass in England schätzungsweise 20 bis 40 diagnostizierte Fälle für diese Patientengruppe vorlagen. Übertragen auf die Bevölkerung Englands ergibt sich laut pU eine Prävalenzrate des LAL-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter (ohne rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter) von 0,038 bis 0,075 Fällen pro 100 000 Einwohner. Diese Prävalenzrate überträgt der pU auf die deutsche Gesamtbevölkerung [5] und ermittelt unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,2 % [6] eine Anzahl von 29 bis 56 Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter, bei denen nicht bereits im Säuglingsalter der LAL-Mangel rasch fortgeschritten ist oder fortschreitet.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU diskutiert einige Unsicherheiten bezüglich der Angaben zur Prävalenz der zugrunde gelegten Literatur.

Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Der pU beschreibt sein Vorgehen bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation weitgehend nachvollziehbar und transparent. Die von ihm geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitendem LAL-Mangel im Säuglingsalter basiert auf geschätzten Fällen in England. Unter der Annahme, dass die Fallzahlen auf Deutschland übertragbar sind, sind die Angaben des pU in der Größenordnung plausibel.

Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter

Im Hinblick auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter liegen die Angaben des pU für die Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung, stellen für die Obergrenze allerdings eine Unterschätzung dar. Die Angaben des NICE zur Prävalenz von LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter stützen sich nur auf die Zahl geschätzter Fälle. Wie der pU selbst darstellt, kann hierbei die Anzahl der tatsächlichen Fälle unterschätzt sein, da ein LAL-Mangel häufig aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und großer Ähnlichkeit zu anderen Krankheitsbildern beispielsweise als nicht alkoholische Steatohepatitis, nicht alkoholische Fettlebererkrankung, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, familiäre kombinierte Hyperlipidämie oder metabolisches Syndrom fehldiagnostiziert werden kann. In dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Sebelipase alfa [7] hat der pU als Obergrenze eine Anzahl von rund 840 Patientinnen und Patienten geschätzt. Diese Angabe basierte jedoch auf einer Prävalenz von 1,2 Fällen pro 100 000 Einwohner aus der Publikation von Scott et al. (2013) [8] auf Basis von Allel-Frequenzanalysen. Wie der pU ebenfalls beschreibt, handelt es sich bei den

Prävalenzangaben, die aus Allel-Frequenzstudien abgeleitet werden, mit großer Wahrscheinlichkeit um eine deutliche Überschätzung, da Merkmalsträger und Nichterkrankte untersucht werden und die tatsächliche Zahl der Erkrankten vermutlich wesentlich geringer liegt. Der pU stellt weiterhin dar, dass sich die höheren Prävalenzschätzungen auf Basis von Allel-Frequenzanalysen (Scott et al. [8], Carter et al. [9]) in der Versorgungsrealität nicht bestätigt haben, belegt diese Aussage allerdings nicht mit Quellenangaben. Insgesamt ist deshalb davon auszugehen, dass eine breitere Spanne mit Berücksichtigung nicht diagnostizierter Fälle in der Obergrenze den bestehenden Unsicherheiten besser Rechnung trägt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz des LAL-Mangels in den nächsten 5 Jahren konstant bleibt, da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, deren Auftreten nicht von exogenen Faktoren beeinflusst werde.

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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Sebelipase alfa entsprechen weitgehend der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2].

Für Sebelipase alfa rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Da in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Sebelipase alfa richtet sich nach dem Körpergewicht [2].

Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel

Für diese Patientengruppe setzt der pU eine Dosisspanne von 1 bis 5 mg / kg Körpergewicht pro Behandlungstag an. Für die Untergrenze dieser Spanne legt der pU die Dosierungsangaben laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Säuglinge im Alter unter 6 Monaten

zugrunde. Daher geht er von einem Durchschnittsgewicht der Patientinnen und Patienten bei der Geburt mit 3,4 kg auf Grundlage der Studien LAL-CL08 und LAL-CL03 aus [10,11] und weist pro Behandlungstag den Verbrauch je 1 Durchstechflasche aus. Der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) des Robert Koch-Instituts ist zu entnehmen, dass das mediane Gewicht von Jungen und Mädchen bei Geburt bei 3,46 kg liegt [12]. Dies hat keine Auswirkungen auf den ermittelten Verbrauch an Durchstechflaschen pro Behandlungstag.

Für die Obergrenze legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [13] zugrunde. Demnach werden pro Behandlungstag 20 Durchstechflaschen benötigt. Dies ist plausibel.

Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter

Für diese Patientengruppe setzt der pU eine Dosisspanne von 1 bis 3 mg/kg pro Behandlungstag an. Angaben zum Körpergewicht gewinnt der pU aus dem Mikrozensus des Jahres 2017 des Statistischen Bundesamtes [13]. Für die Untergrenze dieser Spanne legt der pU die Dosierungsangaben laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Kinder und Erwachsene zugrunde, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben. Daher setzt er für die Untergrenze das durchschnittliche Körpergewicht eines Kindes unter 1 Jahr mit 7,6 kg an und weist pro Behandlungstag den Verbrauch je 1 Durchstechflasche aus. Für die Obergrenze legt der pU erneut das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg zugrunde und ermittelt einen Verbrauch von 12 Durchstechflaschen pro Behandlungstag. Das Vorgehen des pU ist plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Sebelipase alfa geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es ist zu beachten, dass bei Applikation von Sebelipase alfa Kosten laut Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) für die Verabreichungen intravenöser Infusionen (EBM-Ziffer 02100) anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel Jahrestherapiekosten in Höhe von 378 190,28 € bis 7 563 805,60 € und für Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitenden LAL-Mangel Jahrestherapiekosten in Höhe von 189 095,14 € bis 2 269 141,68 €. Die Jahrestherapiekosten enthalten ausschließlich

Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt der pU nicht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht bei den Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel davon aus, dass diese nicht alle rechtzeitig vor ihrem Tod korrekt diagnostiziert werden und daher der Umfang dieser Patientengruppe deutlich unterhalb der unteren Grenze der in Abschnitt 3.1.2 genannten Spanne liegt. Für die Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter geht der pU davon aus, dass aufgrund der Heterogenität und der unterschiedlichen Schweregrade der Symptome Fehldiagnosen auftreten. Zusätzlich macht der pU Angaben zu Kontraindikationen sowie besonderen Patientengruppen und gibt an, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sebelipase alfa wird angewendet zur langfristigen Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel.

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 ^a	Kommentar
Sebelipase alfa	Patientinnen und Patienten aller Altersgruppen mit einem LAL-Mangel davon:	k. A.	Es liegen hierzu keine Angaben in Modul 3 A vor.
	Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel	5–7	Die vom pU angegebene Anzahl ist in der Größenordnung plausibel.
	Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter	29–56	Die Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung, für die Obergrenze ist jedoch von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten mit LAL-Mangel aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Ähnlichkeit zu anderen Krankheitsbildern fehldiagnostiziert werden können. Eine breitere Spanne mit Berücksichtigung nicht diagnostizierter Fälle in der Obergrenze würde den bestehenden Unsicherheiten besser Rechnung tragen.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; LAL-Mangel: Mangel an lysosomaler saurer Lipase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Sebelipase alfa	Patientinnen und Patienten mit bereits im Säuglingsalter rasch fortschreitendem LAL-Mangel	378 190,28 ^b – 7 563 805,60	0	k. A.	378 190,28– 7 563 805,60	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nicht berücksichtigt.
	Patientinnen und Patienten im Kindes- und Erwachsenenalter ohne einen rasch fortschreitenden LAL-Mangel im Säuglingsalter	189 095,14 ^c – 2 269 141,68	0	k. A.	189 095,14– 2 269 141,68	
<p>a. Angaben des pU. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.</p> <p>b. Die Angabe bezieht sich auf die Dosierung für Säuglinge im Alter unter 6 Monaten.</p> <p>c. Die Angabe bezieht sich auf die Dosierung für Kinder und Erwachsene, die vor dem Alter von 6 Monaten keinen rasch fortschreitenden LAL-Mangel haben.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; LAL-Mangel: Mangel an lysosomaler saurer Lipase; 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 ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/> (generisches Zitat ohne Jahr und Zugriffsdatum).
2. European Medicines Agency. Kanuma : EPAR - Product Information [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_de.pdf.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Proposed Highly Specialised Technology Evaluation Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency Draft scope (pre-referral). 2015.
4. Office for National Statistics. 2011 Census: Population Estimates for the United Kingdom, 27 March 2011 [online]. 2012. URL: http://www.ons.gov.uk/ons/dcp171778_292378.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019. 2020.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart. Stichtag 1. Juli 2020. 2020.
7. Synageva BioPharma. Sebelipase alfa (Kanuma): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/196/#tab/dossier>.
8. Scott SA, Liu B, Nazarenko I et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. Hepatology 2013; 58(3): 958-965. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.26327>.
9. Carter A, Brackley SM, Gao J et al. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. J Hepatol 2019; 70(1): 142-150.
10. Alexion Pharmaceuticals. LAL-CL03, Table 14.1.5.2: Demographics and Baseline Characteristics. 2018.
11. Alexion Pharmaceuticals. LAL-CL08, Table 14.1.1.2.2: Demographics Data. 2019.
12. Robert Koch-Institut. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS); Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. 2013 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile.

13. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

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 dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh Martin	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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