

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor**

Vom 7. Februar 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf .....	7

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apotheken-Verkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivacaftor ist der 15. August 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 15. August 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2012 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-02) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Ivacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudien 102 und 103 vor. Bei diesen handelt es sich um zweiarmlige, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien der Phase III mit Patienten und Patientinnen ab einem Alter von 6 Jahren mit CF bei einer G551D-Mutation im CFTR-Gen. In Studie 102 wurde Ivacaftor bei 83 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zweimal täglich oral im Vergleich zu 78 Patienten unter Placebo über 24 bzw. 48 Wochen getestet. In Studie 103 wurden Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen, 26 Patienten unter einer zweimal täglichen Gabe mit Ivacaftor wurden im Vergleich mit 26 Patienten unter Placebo über einen Zeitraum von 24 bzw. 48 Wochen evaluiert. Die Population beider Studien beschränkt sich dabei auf Patienten, die auf mindestens einem Allel eine G551D-Mutation aufweisen. Patienten mit einem forcierten Einsekundenvolumen FEV1 <40% waren nicht in den Studien eingeschlossen, so dass für Patienten mit einer

starken Einschränkung der Lungenfunktion keine Ergebnisse aus den Zulassungsstudien vorliegen.

Die Einnahme von Begleitmedikationen war – mit Ausnahme der Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung - während des gesamten Studienverlaufes erlaubt, unterschied sich jedoch sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Studienarmen. Eine mögliche Verzerrung kann infolge des Ungleichgewichtes nicht ausgeschlossen werden.

Die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit CF eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung war in den Studien nicht möglich. Anhand der Beleglage erscheint unklar, ob eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte. Weiterhin wurden keinerlei Responderanalysen durchgeführt, sondern nur Gruppenunterschiede zwischen den Studienarmen dargestellt.

Aufgrund der insgesamt adäquaten Operationalisierung und Erhebung der a priori definierten Endpunkte des pharmazeutischen Unternehmers kann das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft werden.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen liegt für die folgenden Patientengruppen ein Zusatznutzen vor:

- a) Kinder (6 bis 11 Jahre): geringer Zusatznutzen
- b) Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene: beträchtlicher Zusatznutzen

#### Begründung:

- a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre)

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung (Endpunkt "Morbidität") erreicht wird.

#### Mortalität

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1%) und der Body Mass Index (BMI) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als Surrogate für die Mortalität angeführt, ein kausaler Zusammenhang zwischen einem der beiden Endpunkte und dem Gesamtüberleben bleibt jedoch offen. Hierzu fehlen weiterhin prospektive Langzeitstudien.

#### Morbidität

##### FEV1% und BMI

Die Endpunkte FEV1% und BMI werden als wichtige Parameter in Wirksamkeitsstudien zur CF erachtet. Eine entsprechende Erhebung der Einflussgrößen wird demnach in Leitlinien empfohlen. Für Kinder wurden in der Studie 103 signifikante Veränderungen dieser Endpunkte für beide Zeitpunkte 24 und 48 Wochen nach Studienbeginn beobachtet.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### Pulmonale Exazerbationen

Aufgrund der geringen Ereignisrate in Studie 103 konnte eine Auswertung für pulmonale Exazerbationen nur in Studie 102 vorgenommen werden. Demnach liegen für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren keine (ausreichenden) Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen vor, um diesen Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heranzuziehen.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand eines krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Instruments [Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)] unter Verwendung zweier Versionen (Kinder und Erwachsene) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten [‘patient-reported outcome (PRO)‘] misst. In den Studien wurde lediglich eine Domäne („Atmungssysteme“) als sekundärer Endpunkt a priori definiert. Bezüglich dieser Domäne zeigte sich in Studie 103 für die Kinder statistisch ein signifikantes Ergebnis bei der Befragung der Eltern/Erziehungsberechtigten zum Zeitpunkt von 24 Wochen. Die anderen Ergebnisse in dieser Studie wiesen zwar allgemein summarische Verbesserungen unter Ivacaftor auf, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

#### Nebenwirkungen

Es zeigten sich keine relevanten Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch führten.

#### b) Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung für die Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene als beträchtlich ein.

Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine spürbare Linderung der Erkrankung und eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

#### Mortalität

In der Studie wurden keine Todesfälle beobachtet.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1%) und der BMI werden vom pharmazeutischen Unternehmer als Surrogate für die Mortalität angeführt, ein kausaler Zusammenhang zwischen einem der beiden Endpunkte und dem Gesamtüberleben bleibt jedoch offen. Hierzu fehlen weiterhin prospektive Langzeitstudien.

## Morbidität

### FEV1% und BMI

Die Endpunkte FEV1% und BMI werden als wichtige Parameter in Wirksamkeitsstudien zur CF erachtet. Eine entsprechende Erhebung der Einflussgrößen wird demnach in Leitlinien empfohlen. In der Studie 102 wurden hinsichtlich des FEV1% und des BMI statistisch signifikante Vorteile sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 unter Ivacaftor gegenüber der Placebothherapie erzielt.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v. Antibiotikagabe führen, sind als patientenrelevant anzusehen. Studie 102 wies in folgenden Erhebungen statistisch signifikante Ergebnisse auf: Anzahl und ereignisfreies Intervall pulmonaler Exazerbationen allgemein sowie dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer i.v. Antibiotikatherapie führten, zu Woche 24 und 48 und dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten, zu Woche 48.

Folglich kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zu den pulmonalen Exazerbationen als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde sowohl anhand eines validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments [Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)] unter Verwendung zweier Versionen (Kinder und Erwachsene) als auch anhand eines generischen Fragebogens (EQ-5D) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten [‘patient-reported outcome (PRO)’] misst. In den Studien wurde lediglich eine Domäne („Atmungssysteme“) als sekundärer Endpunkt a priori definiert. In der Studie bei Patienten ab 12 Jahren (Studie 102) war durchgehend eine statistisch signifikante Verbesserung unter Ivacaftor zu verzeichnen. Allerdings wurden in dieser Studie keine Angaben zu den Ausgangswerten gemacht, so dass dies eine präzise Einschätzung des Effektes limitiert.

In Bezug auf die Erhebungen anhand des generischen EQ-5D Fragebogens, zeigten sich zusätzlich statistisch signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Ivacaftor zu beiden Beurteilungszeitpunkten.

Folglich kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.

### Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse, traten unter Ivacaftor nach 48 Wochen seltener auf. Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass in der Studie pulmonale Exazerbationen unter dem Aspekt „Nebenwirkung“ erfasst wurden. Diese werden in der vorliegenden Bewertung unter dem Morbiditätspunkt „pulmonale Exazerbationen“ berücksichtigt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben basieren auf den aktuellen Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen maßgeblichen Publikation des Berichtsbandes Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011.

Hiermit ergibt sich die Zielpopulation von ca. 170 GKV-versicherten Patienten im Anwendungsgebiet, davon sind ca. 27 Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung hält der G-BA es für angemessen, dass die Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von Einrichtungen initiiert und überwacht wird, die besondere Erfahrung in Diagnostik und Behandlung dieser Patienten haben. Dieses können zum Beispiel Einrichtungen nach §§ 116, 116 b oder 117 SGB V sein.

Zudem ist die fachgerechte Beurteilung des klinischen Nutzens von Ivacaftor vier Wochen nach Beginn der Behandlung entscheidend für das Fortführen oder Absetzen der Behandlung.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2013).

## **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

## **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juli 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5 § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. August 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ivacaftor ist der 15. August 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. November 2012 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Januar 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2012	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Dezember 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2013 22. Januar 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Februar 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken