



**hier: Wirkstoff Ivacaftor**

**gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung**

**Ivacaftor**

Vom 7. Februar 2013

### **Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	7
5. Beschluss.....	9
6. Anhang.....	17
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	17
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>23</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	23
2. Bewertungsentscheidung .....	23
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>25</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH.....	31
5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	44
5.3 Stellungnahme des Universitätsklinikums Jena .....	51
5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	57
<b>D. Anlagen.....</b>	<b>69</b>
<b>1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....</b>	<b>69</b>

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 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 zweiarmige, 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 zwi-

schen 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



## **5. Beschluss**

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 7. Februar 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex Pharmaceuticals wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):

Gering

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

Beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>

a) Kinder (6 bis 11 Jahre)<sup>2</sup>

<b>Mortalität</b>					
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)					
<b>Morbidität</b>					
<b>FEV1%:</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=25)	83,01%	0,13%	0,68%	<b>W. 24:</b> 12,45% [6,56-18,34] <b>W. 48:</b> 9,99% [4,52-15,46]	<0,0001 0,0006
Ivacaftor (N=26)	84,73%	12,58%	10,67%		
<b>BMI</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	16,83	0,22	0,25	<b>W. 24:</b> 0,81 [0,34-1,28] <b>W. 48:</b> 1,09 [0,51-1,67]	0,0008 0,0003
Ivacaftor (N=26)	17,13	1,03	1,34		
<b>BMI (z-Werte)</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	0,08	-0,03	-0,18	<b>W. 24:</b> 0,34 [0,16-0,510] <b>W. 48:</b> 0,45 [0,26-0,65]	0,0002 <0,0001
Ivacaftor (N=26)	0,09	0,30	0,28		
<b>Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“ Kind Selbstbeurteilung</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	80,13	0,25	1,00	<b>W. 24:</b> 6,06 [-1,41-12,53] <b>W. 48:</b> 5,06 [-1,64-11,76]	0,11 0,14
Ivacaftor (N=26)	78,20	6,31	6,06		
<b>Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“ Durch Eltern berichtet</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	80,77	-1,05	-1,19	<b>W. 24:</b> 5,93 [0,50-11,36] <b>W. 48:</b> 4,88 [-0,44-10,20]	0,033 0,071
Ivacaftor (N=26)	81,19	4,88	3,69		

<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	25 (96,2%)	25 (96,2%)
Ivacaftor (N=26)	26 (100%)	26 (100%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	5 (19,2%)	6 (23,1%)
Ivacaftor (N=26)	5 (19,2%)	5 (19,2%)
<b>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Ivacaftor (N=26)	0	0

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche

<sup>1</sup> Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudien

<sup>2</sup> Studie 103, Studienpopulation Kinder mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

<sup>3</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]

b) Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene<sup>4</sup>

<b>Mortalität</b>					
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)					
<b>Morbidität</b>					
<b>FEV1%:</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=78)	63,67%	-0,18%	-0,37%	<b>W. 24:</b> 10,58% [8,57-12,59] <b>W. 48:</b> 10,50% [8,50-12,50]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=83)	63,46%	10,39%	10,13%		
<b>BMI</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=78)	21,88	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,94 [0,62-1,26] <b>W. 48:</b> 0,93 [0,48-1,38]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=83)	21,74	0,92	0,91		

<b>BMI (z-Werte) für Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=23)	-0,56	-0,04	-0,08	<b>W. 24:</b> 0,34 [0,14-0,54] <b>W. 48:</b> 0,33 [0,00-0,65]	0,001 0,049
Ivacaftor (N=24)	-0,47	0,30	0,25		
<b>Pulmonale Exazerbationen (PE)</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	51%	41%	<b>W. 24:</b> 0,40 [0,23-0,71] <b>W. 48:</b> 0,46 [0,28-0,73]	0,0016 0,0012	
Ivacaftor (N=83)	78%	67%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	55 (0,74)	99 (1,38)	<b>W. 24:</b> 0,38 [0,22-0,64] <b>W. 48:</b> 0,43 [0,27-0,68]	0,0003 0,0003	
Ivacaftor (N=83)	23 (0,28)	47 (0,59)			
<b>Pulmonale Exazerbationen die zu einer Krankenhaus-Einweisung führen</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei W.24	Anteil ereignisfrei W. 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	79%	68%	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,19-1,10] <b>W. 48:</b> 0,34 [0,16-0,70]	0,081 0,0035	
Ivacaftor (N=83)	90%	86%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	17 (0,26)	31 (0,49)	<b>W. 24:</b> 0,52 [0,23-1,19] <b>W. 48:</b> 0,64 [0,32-1,26]	0,12 0,19	
Ivacaftor (N=83)	10 (0,14)	21 (0,31)			
<b>Pulmonale Exazerbationen die zu parenteraler Antibiotikagabe führen</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24,	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	72%	62%	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,22-0,99] <b>W. 48:</b> 0,41 [0,22-0,78]	0,0409 0,0066	
Ivacaftor (N=83)	87%	82%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	25 (0,36)	47 (0,71)	<b>W. 24:</b> 0,50 [0,25-1,02] <b>W. 48:</b> 0,56 [0,29-1,07]	0,06 0,08	

Ivacaftor (N=83)	14 (0,18)	28 (0,40)		
------------------	-----------	-----------	--	--

Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=71)	k.A.	-2,10	-2,65	<b>W. 24:</b> 8,08 [4,73-11,42] <b>W. 48:</b> 8,60 [5,32-11,87]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=80)	k.A.	5,97	5,94		
Lebensqualität EQ-5D					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=73)	0,94	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,019 [0,002-0,04] <b>W. 48:</b> 0,018 [0,00-0,04]	0,0320 0,0305
Ivacaftor (N=82)	0,93	0,004	0,002		
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	77 (98,7%)		78 (100%)		
Ivacaftor (N=83)	76 (91,6%)		82 (98,8%)		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	24 (30,8%)		33 (42,3%)		
Ivacaftor (N=83)	16 (19,3%)		20 (24,1%)		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	3 (3,8%)		4 (5,1%)		
Ivacaftor (N=83)	1 (1,2%)		1 (1,2%)		

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche, k.A = keine Angabe im Dossier, PE = pulmonale Exazerbationen

<sup>4</sup> Studie 102, Studienpopulation Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen

<sup>5</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]

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

Anzahl: ca. 170 Personen<sup>6</sup>, davon ca. 27 im Alter von 6 bis 11 Jahren

<sup>6</sup> Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, aktualisiert aufgrund des Berichtsbandes Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco<sup>TM</sup> (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 15. Januar 2013):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf)

Vier Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor ist entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens zu entscheiden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

Die Behandlung sollte von CF- Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

## 4. Therapiekosten

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ivacaftor	150	56	730

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor	25.504,50 €	22.174,45 € (2,05 € <sup>7</sup> , 3.328,00 € <sup>8</sup> )

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2013

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

Keine

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ivacaftor	289.059,79 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 07. Februar 2013 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ivacaftor**

Vom 7. Februar 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2013 (BAnz AT 04.02.2013 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:

**Ivacaftor**

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex Pharmaceuticals wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

- a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):  
Gering
- b) Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene:  
Beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>

- a) Kinder (6 bis 11 Jahre)<sup>2</sup>

**Mortalität**

Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)

**Morbidität**

**FEV1%:**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 25)	83,01 %	0,13 %	0,68 %	<b>W. 24:</b> 12,45 % [6,56 – 18,34]	< 0,0001
Ivacaftor (N = 26)	84,73 %	12,58 %	10,67 %	<b>W. 48:</b> 9,99 % [4,52 – 15,46]	0,0006

**BMI**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 26)	16,83	0,22	0,25	<b>W. 24:</b> 0,81 [0,34 – 1,28]	0,0008
Ivacaftor (N = 26)	17,13	1,03	1,34	<b>W. 48:</b> 1,09 [0,51 – 1,67]	0,0003

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

**BMI (z-Werte)**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 26)	0,08	-0,03	-0,18	<b>W. 24:</b> 0,34 [-0,16 - 0,510] <b>W. 48:</b> 0,45 [0,26 - 0,65]	0,0002
Ivacaftor (N = 26)	0,09	0,30	0,28		< 0,0001

**Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“  
Kind Selbstbeurteilung**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 26)	80,13	0,25	1,00	<b>W. 24:</b> 6,06 [-1,41 - 12,53] <b>W. 48:</b> 5,06 [-1,64 - 11,76]	0,11
Ivacaftor (N = 26)	78,20	6,31	6,06		0,14

**Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“  
Durch Eltern berichtet**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 26)	80,77	-1,05	-1,19	<b>W. 24:</b> 5,93 [0,50 - 11,36] <b>W. 48:</b> 4,88 [-0,44 - 10,20]	0,033
Ivacaftor (N = 26)	81,19	4,88	3,69		0,071

**Nebenwirkungen****Unerwünschte Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 26)	25 (96,2 %)	25 (96,2 %)
Ivacaftor (N = 26)	26 (100 %)	26 (100 %)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 26)	5 (19,2 %)	6 (23,1 %)
Ivacaftor (N = 26)	5 (19,2 %)	5 (19,2 %)

**Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 26)	1 (3,8 %)	1 (3,8 %)
Ivacaftor (N = 26)	0	0

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche

<sup>1</sup> Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudien<sup>2</sup> Studie 103, Studienpopulation Kinder mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren<sup>3</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]b) Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene<sup>4</sup>**Mortalität**

Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)

**Morbidität****FEV1%:**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	63,67 %	-0,18 %	-0,37 %	<b>W. 24:</b> 10,58 % [8,57 - 12,59] <b>W. 48:</b> 10,50 % [8,50 - 12,50]	< 0,0001
Ivacaftor (N = 83)	63,46 %	10,39 %	10,13 %		< 0,0001

**BMI**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	21,88	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,94 [0,62 – 1,26] <b>W. 48:</b> 0,93 [0,48 – 1,38]	< 0,0001 < 0,0001
Ivacaftor (N = 83)	21,74	0,92	0,91		

**BMI (z-Werte) für Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 23)	-0,56	-0,04	-0,08	<b>W. 24:</b> 0,34 [0,14 – 0,54] <b>W. 48:</b> 0,33 [0,00 – 0,65]	0,001 0,049
Ivacaftor (N = 24)	-0,47	0,30	0,25		

**Pulmonale Exazerbationen (PE)**

Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	51 %	41 %	<b>W. 24:</b> 0,40 [0,23 – 0,71] <b>W. 48:</b> 0,46 [0,28 – 0,73]	0,0016 0,0012
Ivacaftor (N = 83)	78 %	67 %		

Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	55 (0,74)	99 (1,38)	<b>W. 24:</b> 0,38 [0,22 – 0,64] <b>W. 48:</b> 0,43 [0,27 – 0,68]	0,0003 0,0003
Ivacaftor (N = 83)	23 (0,28)	47 (0,59)		

**Pulmonale Exazerbationen die zu einer Krankenhaus-Einweisung führen**

Gruppe	Anteil ereignisfrei W. 24	Anteil ereignisfrei W. 48	Hazard ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	79 %	68 %	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,19 – 1,10] <b>W. 48:</b> 0,34 [0,16 – 0,70]	0,081 0,0035
Ivacaftor (N = 83)	90 %	86 %		

Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	17 (0,26)	31 (0,49)	<b>W. 24:</b> 0,52 [0,23 – 1,19] <b>W. 48:</b> 0,64 [0,32 – 1,26]	0,12 0,19
Ivacaftor (N = 83)	10 (0,14)	21 (0,31)		

**Pulmonale Exazerbationen die zu parenteraler Antibiotikagabe führen**

Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	72 %	62 %	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,22 – 0,99] <b>W. 48:</b> 0,41 [0,22 – 0,78]	0,0409 0,0066
Ivacaftor (N = 83)	87 %	82 %		

Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 78)	25 (0,36)	47 (0,71)	<b>W. 24:</b> 0,50 [0,25 – 1,02] <b>W. 48:</b> 0,56 [0,29 – 1,07]	0,06 0,08
Ivacaftor (N = 83)	14 (0,18)	28 (0,40)		

**Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 71)	k. A.	-2,10	-2,65	<b>W. 24:</b> 8,08 [4,73 – 11,42] <b>W. 48:</b> 8,60 [5,32 – 11,87]	< 0,0001 < 0,0001
Ivacaftor (N = 80)	k. A.	5,97	5,94		

**Lebensqualität EQ-5D**

Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 73)	0,94	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,019 [0,002 – 0,04] <b>W. 48:</b> 0,018 [0,00 – 0,04]	0,0320 0,0305
Ivacaftor (N = 82)	0,93	0,004	0,002		

**Nebenwirkungen****Unerwünschte Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 78)	77 (98,7 %)	78 (100 %)
Ivacaftor (N = 83)	76 (91,6 %)	82 (98,8 %)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 78)	24 (30,8 %)	33 (42,3 %)
Ivacaftor (N = 83)	16 (19,3 %)	20 (24,1 %)

**Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N = 78)	3 (3,8 %)	4 (5,1 %)
Ivacaftor (N = 83)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche, k. A. = keine Angabe im Dossier, PE = pulmonale Exazerbationen

<sup>4</sup> Studie 102, Studienpopulation Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen

<sup>5</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]

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

Anzahl: ca. 170 Personen<sup>6</sup>, davon ca. 27 im Alter von 6 bis 11 Jahren

<sup>6</sup> Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, aktualisiert aufgrund des Berichtsbandes Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco<sup>TM</sup> (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 15. Januar 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf)

Vier Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor ist entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens zu entscheiden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ivacaftor	150	56	730



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor	25 504,50 €	22 174,45 € (2,05 € <sup>7</sup> , 3 328,00 € <sup>8</sup> )

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ivacaftor	289 059,79 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Februar 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1, Seiten 3 bis 7.

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2, Seite 7.

### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3, Seite 7.

### **2.1.4 Therapiekosten**

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4, Seite 7.



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor - Gemeinsamer Bu...

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/>

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Ivacaftor](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor
- **Handelsname:** Kalydeco
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals GmbH

### Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2013

### Bemerkungen

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-08-15-D-034)

- [Modul 1 \(406.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-126/2012-08-13_Modul1_ivacaftor.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-126/2012-08-13\\_Modul1\\_ivacaftor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-126/2012-08-13_Modul1_ivacaftor.pdf))
- [Modul 2 \(358.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-127/2012-08-13_Modul2_ivacaftor.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-127/2012-08-13\\_Modul2\\_ivacaftor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-127/2012-08-13_Modul2_ivacaftor.pdf))
- [Modul 3 \(912.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-128/2012-08-14_Modul3A_ivacaftor.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-128/2012-08-14\\_Modul3A\\_ivacaftor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-128/2012-08-14_Modul3A_ivacaftor.pdf))
- [Modul 4 \(4.0 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13\\_Modul4A\\_ivacaftor.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13_Modul4A_ivacaftor.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2.3 MB, PDF\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(159.1 kB, PDF\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-131/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2012
- Mündliche Anhörung: 08.01.2013

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Ivacaftor - 2012-08-15-D-034*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.12.2012** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2012-08-15-D-034* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird

berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.01.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2013 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 08.01.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Ivacaftor

Stand: 21.12.2012

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	06.12.2012
Novartis Pharma GmbH	30.11.2012
Universitätsklinikum Jena	05.12.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	06.12.2012

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Hr. Francot Hr. Hieke Hr. Becker Fr. LeCamus	17.12.2012
Novartis Pharma GmbH	Fr. Freyer Fr. Eichele	18.12.2012
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios	30.11.2012

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	06.12.2012
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Kalydeco™
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten


Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
Seite 27, Absatz 4, Zeile 25	<p><b>Anmerkung:</b> Bezüglich des folgenden Satzes liegt offenkundig ein Missverständnis vor: „Würden die Modellierungen hinsichtlich Ivacaftor auf der Arbeit von Buzzetti et al. basieren, wäre ein geringerer Effekt hinsichtlich der Mortalität zu erwarten.“</p> <p>Das Gegenteil ist richtig. Eine Modellierung auf Basis der Buzzetti-Daten würde einen noch größeren Effekt von Ivacaftor auf die Mortalität ergeben, da die Odds Ratio für das Überleben bei einer Verbesserung des FEV1 um 1% bei Buzzetti et al bei 1,07, bei Liou et al aber nur bei 1,04 liegt (Nutzendossier, Modul 4, Seite 182).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> „Würden die Modellierungen hinsichtlich Ivacaftor auf der Arbeit von Buzzetti et al. basieren, wäre ein noch größerer Effekt hinsichtlich der Mortalität zu erwarten.“</p>	<p>Das Argument zur Modellierung der Mortalität aufgrund des FEV1% hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>


Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, nach Absatz 3.	<p><b>Anmerkung:</b> De Boer et al<sup>1</sup> haben in einer prospektiven 3-Jahres Studie gezeigt, dass Patienten mit &gt;2 Exazerbationen pro Jahr ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV1) und für eine Lungentransplantation oder Tod hatten. Das Risiko während 3 Jahren zu Sterben oder eine Lungentransplantation zu erhalten war bei Patienten mit &gt;2 Exazerbationen pro Jahr gegenüber solchen mit &gt;1 Exazerbation deutlich erhöht. Die unadjustierte Hazard Ratio betrug 12,74, <math>p &lt; 0,0001</math>, die adjustierte Hazard Ratio lag bei 4,05, <math>p = 0,03</math>. Betrachtet man nur das Risiko des Todes lag die unadjustierte Hazard Ratio bei 7,86, <math>p = 0,006</math>.</p> <p>Wurden nur Exazerbationen betrachtet, die eine intravenöse Antibiotikagabe erforderten beträgt die Hazard Ratio für Patienten mit <math>\geq 1</math> Exazerbation gegenüber solchen ohne iv-antibiotikapflichtigen Exazerbationen unadjustiert 15,68, <math>p &lt; 0,0001</math> bzw. adjustiert 3,36, <math>p = 0,01</math>.</p> <p>Diese Unterschiede für das Risiko innerhalb von 3 Jahren zu Versterben bzw. eine Lungentransplantation zu erhalten gingen mit einem entsprechenden Rückgang des FEV1 einher.</p> <p>Auch wenn auch diese Studie die Frage der Kausalität der „Surrogate“ FEV1 und Exazerbationen (als Surrogat für Mortalität) für die Mortalität nicht abschließend beantwortet, so bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse aller retrospektiven und prospektiven Studien</p>	<p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v. Antibiotikagabe führen, sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Der G-BA kommt zu der Einschätzung, dass für die Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene (Studie 102) die Ergebnisse zu den pulmonalen Exazerbationen als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.</p> <p>Für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren liegen keine (ausreichenden) Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen vor, um diesen Endpunkt zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heranzuziehen.</p> <p>Ob die Zahl pulmonaler Exazerbationen für die mit dem zu bewertenden Arzneimittel therapierten Patienten einen kausalen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben hat, bleibt offen. Hierzu fehlen weiterhin prospektive Langzeitstudien.</p>

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu dieser Frage erwarten lassen, dass die Behandlungseffekte von Ivacaftor auf den FEV1, BMI und Exazerbationen sich auch auf die Mortalität auswirken werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Ergebnisse der Studie von de Boer et al (s.o.) sollten hier mit aufgenommen werden und die Quellen entsprechend ergänzt werden.</p>  <p>de Boer et al., 2011 Exacerbation frequen</p>	
Seite 56, Absatz 3, Zeile 5	<p><b>Anmerkung:</b> Hier heißt es in Bezug auf die Studie 103: „Es wurde, im Gegensatz zu Studie 102, keine Fallzahlplanung und -berechnung durchgeführt. Daher ist die Aussagekraft dieser Studienergebnisse eingeschränkt. Es stellt sich im Allgemeinen die Frage, ob Studie 103 geeignet ist, um signifikante Behandlungseffekte zu erfassen.“</p> <p>Eine statistische Fallzahlplanung- und Berechnung für Studie 103 wäre aufgrund der limitierten existierenden Patientenpopulation wenig sinnvoll gewesen. In Studie 103 wurden über 10% der welt-</p>	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

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weit existierenden Patientenpopulation eingeschlossen<sup>2</sup>.</p>  <p>VX-770-CLIN-010838 _2.0_Statistical Analy</p> <p>Trotz der limitierten Patientenzahl hat Studie 103 gerade gezeigt, dass statistisch signifikante Behandlungseffekte erfasst werden konnten (FEV1, Gewicht bzw. BMI und entsprechende z-Scores). Warum hier generell die Eignung von Studie 103 in Frage gestellt wird ist unverständlich, zumal ihr ja zu Beginn des Absatzes noch die hohe Evidenzstufe attestiert wird.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die o.g. 3 Sätze sollten gestrichen werden.</p>	<p>Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p> <p>Für die Studie 103 wurde aufgrund der insgesamt adäquaten Operationalisierung und Erhebung der a priori definierten Endpunkte das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie 103 wurden bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>Das Argument der geringen Prävalenz der Erkrankung der CF bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen, hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vertex

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>Seite 57, Absatz 2, Zeile 55.</p>	<p><b>Anmerkung:</b> Zur Verfügbarkeit von Langzeitdaten sei angemerkt, dass 72 bzw. 96-Wochen Daten aus der open-label Erweiterungsstudie 105 vorliegen und im Modul 4 des Nutzendossiers berichtet werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Dieser Absatz sollte um folgenden Satz ergänzt werden: „Mittlerweile liegen 72 bzw. 96-Wochen Daten aus der open-label Erweiterungsstudie 105 vor, die die Nachhaltigkeit der nach 24 und 48 Wochen gezeigten Behandlungseffekte dokumentieren.“</p>	<p>Die Nutzenbewertung stützt sich auf die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien. Der Hinweis auf die Daten der open label Erweiterungsstudie haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Seite 62, Absatz 1, Zeile 9</p>	<p><b>Anmerkung:</b> Bezüglich der Frage des MCID sei darauf hingewiesen, dass die von Quittner et al.<sup>3</sup> errechneten MCIDs sich einmal auf Patienten mit akuten Exazerbationen (Study 1) und einmal auf Patienten mit stabilen respiratorischen Symptomen (Study 2) beziehen. Die Patienten aus Study 2 entsprechen den Patienten aus den Ivacaftor-Studien sehr viel besser als die aus Study 1 (akute Exazerbation).</p> <p>Quittner et al. halten dazu fest:</p>	<p>Zur Beurteilung der LQ wurden die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments [Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)] herangezogen. 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.</p> <p>Der G-BA ist zu der Einschätzung gekommen, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität aus der Studie bei Patienten ab 12 Jahren (Studie 102) als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens</p>


Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>"For the CFQ-R-Respiratory scale, three methods of calculation provided comparable MCID values within each of the two different patient populations. However, the MCID was larger for patients experiencing a pulmonary exacerbation than for patients with stable symptoms (study 1-exacerbation, 8.5 points; study 2-stable, 4.0 points). This was likely due to the greater variability of symptoms and FEV1 percent predicted for patients in study 1-exacerbation. Other PRO measures have also found that MCID values can vary depending on the severity of the respondent's disease. On the basis of these results, future studies using the CFQ-R-Respiratory scale in patients with CF who are chronically infected with PA and have stable respiratory symptoms should use an MCID of 4.0 points."</p>	<p>einzuschätzen sind.</p> <p>Bezüglich der Domäne „Atmungssysteme“ 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.</p> <p>Die Ausführungen zu der minimalen klinisch bedeutsamen Veränderung MCID haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: Vertex


Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Quittner et al Determination of the  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Eine MCID von 4 sollte als relevant betrachtet werden oder zumindest nur die Spannbreite aus Study 1 herangezogen werden.	
Seite 63, Absatz 9, Zeile 8	<b>Anmerkung:</b> Die unter Ivacaftor häufiger festgestellten Infektionen im oberen Atemtrakt sind mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass die Zilien der Patienten wieder beweglich werden und der mit Keimen belastete Schleim abtransportiert werden kann und die Keimbelastung somit messbar wird.  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Des Weiteren sind die unter Ivacaftor insgesamt häufiger auftretenden Infektionen im oberen Atemtrakt zu nennen (Inzidenz mind. >5% häufiger unter Ivacaftor). Diese sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Zilien der Patienten wieder beweglich werden und der mit Keimen belastete Schleim abtransportiert werden kann und die Keimbelastung somit messbar wird.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.  Bezogen auf die pulmonalen Exazerbationen kommt der G-BA zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse in Studie 102 als eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.



Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWIG - Bericht, Seite 4, Absatz 2 und Seite 5 Absätze 2 und 3	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWIG beschreibt hier seine Methode zur Berechnung der Patientenzahlen und legt dar, dass die Berechnung von Vertex zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führt. Wir können die Berechnung des IQWIG zwar nachvollziehen, sind aber der Ansicht, dass die 807 im Bericht „Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010“ erfassten, aber bereits verstorbenen Patienten, wie in unserer Berechnung, hätten herausgerechnet werden müssen.</p> <p>Kürzlich ist der aktualisierte Bericht „Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011“<sup>4</sup> erschienen. Auf Basis der dort aktualisierten Daten ergibt sich unseres Erachtens folgende Berechnung:</p> <table data-bbox="271 1018 1142 1294"> <tr> <td>Erfasste Patienten:</td> <td>8661</td> </tr> <tr> <td>Verstorbene Patienten:</td> <td>943</td> </tr> <tr> <td>Lebende Patienten:</td> <td>7718</td> </tr> <tr> <td>Getestete Patienten:</td> <td>6603</td> </tr> <tr> <td>G551D-positiv:</td> <td>196 (= 2,968%)</td> </tr> <tr> <td>G551D-positive Patienten gesamt (geschätzt):</td> <td>229</td> </tr> </table>	Erfasste Patienten:	8661	Verstorbene Patienten:	943	Lebende Patienten:	7718	Getestete Patienten:	6603	G551D-positiv:	196 (= 2,968%)	G551D-positive Patienten gesamt (geschätzt):	229	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben basieren auf den aktuellen Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen maßgeblichen Publikation des Berichtsbands Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011.</p> <p>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.</p>
Erfasste Patienten:	8661													
Verstorbene Patienten:	943													
Lebende Patienten:	7718													
Getestete Patienten:	6603													
G551D-positiv:	196 (= 2,968%)													
G551D-positive Patienten gesamt (geschätzt):	229													

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Davon GKV (85,1%): 195 Abzüglich &lt; 6 Jahre (12,6%): 170</p> <p>Wir gehen somit von 170 Patienten aus, zuzüglich einer geringen Zahl von Patienten, die nicht von der „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ erfasst werden. Leider ist es unseres Wissens nicht möglich, diese Zahl exakter zu quantifizieren.</p> <p> Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011.p</p>	

## Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Kaissa de Boer, Katherine L Vandemheen, Elizabeth Tullis, Steve Doucette, Dean Ferguson, Andreas Freitag, Nigel Paterson, Mary Jackson, M Diane Loughheed, Vijay Kumar, Shawn D Aaron; Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis; Thorax Online First, published on June 15, 2011 as 10.1136/thx.2011.161117

<sup>2</sup> Vertex; Statistical Analysis Plan; Module 1: Methods; Protocol Number VX08-770-103

<sup>3</sup> Alexandra L. Quittner, Avani C. Modi, Claire Wainwright, Kelly Otto, Jean Kirihara and A. Bruce Montgomery; Determination of the Minimal Clinically Important Difference Scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised Respiratory Symptom Scale in Two Populations of Patients With Cystic Fibrosis and Chronic Pseudomonas aeruginosa Airway Infection; Chest 2009;135;1610-1618; Prepublished online May 15, 2009; DOI 10.1378/chest.08-1190

<sup>4</sup> B. Sens, M. Stern (Hrsg.); Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011; Hippocampus Verlag e.K, Bad Honnef, 2012

## 5.2 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	<< 26.11.2012 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/Kalydeco™ >>
Stellungnahme von	<< <i>Novartis Pharma GmbH</i> >>

### Präambel

Am 15.11.2012 hat der G-BA den Bewertungsbericht des G-BA sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiGs – Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 143; Auftrag G12-02) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit einem zugelassenen Produkt zur Behandlung der zystischen Fibrose (TOBI®), sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, erbringen durch diese Ausweisung bereits einen Beleg für ihren Zusatznutzen. Entsprechend §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V sind daher keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen vorzulegen.</p> <p><i>Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.</i></p> <p>Hingegen sieht der G-BA gemäß § 12 seiner Verfahrensordnung auch bei Orphan Drugs vor, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein</p>	<p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers steht die Vorgehensweise des G-BA, Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind (Orphan Drugs), im Hinblick auf das Ausmaß des nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bei diesen Arzneimitteln zu unterstellenden Zusatznutzens zu bewerten, mit höherrangigem Recht in Einklang. Denn auch für Orphan Drugs ist ein Erstattungsbeitrag nach § 130b Abs. 1 SGB V zu vereinbaren. Als Grundlage hierfür sind die in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 bis 6 SGB V geforderter Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom pharmazeutischen Unternehmer zu liefern. Dies beinhaltet nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO, dass der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die nach dem Gesetz ein Zusatznutzen als belegt gilt, nach den Wertungsstufen des § 5 Abs. 7 Nr. 1 bis 4 AM-NutzenV nachzuweisen hat (vgl. Kass-Komm-Hess, § 35a Rn. 36; Flint, in: Hauck/Noftz, SGB V K § 35a Rn. 108). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht auch nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht vorzunehmen.</p> <p><i>„Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.“</i></p> <p>Die Bewertung erfolgt dabei auf Grundlage der Zulassungsstudien und des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Vor dem rechtlichen Hintergrund des §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ist die Novartis Pharma GmbH der Ansicht, dass die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) rechtlich nicht zulässig und praktisch nicht durchführbar ist. Denn der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens setzt stets den Nachweis eines Zusatznutzens voraus. Dieser ist jedoch nach §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ausdrücklich nicht zu führen. Somit steht die Forderung des §12 der G-BA Verfahrensordnung im Widerspruch zur</p>	<p>die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon 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 Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.</p> <p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich auch dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde legenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen; dem</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesetzlichen Vorgabe. Darüber hinaus ist die Quantifizierung auch praktisch nicht möglich, da die hierfür erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt werden müssen und daher in der Regel auch nicht vorliegen werden. Die Novartis Pharma GmbH ist daher der Meinung, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erfolgen kann.</p> <p>Sollte jedoch der G-BA an einer Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens festhalten, so muss nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH jedem Berechtigten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Möglichkeit gegeben werden, auch zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können. Ein Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens ohne vorherige Stellungnahmemöglichkeit zu diesem Punkt stellt nach Einschätzung der Novartis Pharma GmbH eine prozessuale Schwierigkeit dar und sollte diskutiert werden.</p>	<p>Schutz privater Interessen einzelner pharmazeutischer Unternehmen hingegen dient das Stellungnahmeverfahren nicht (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und den Verwaltungsakt, insbesondere § 24 SGB X (Anhörung), ist – entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers – ausgeschlossen. Dies folgt – unabhängig davon, dass § 35a Abs. 3 SGB V abschließend das Verfahren der Anhörungen bzw. der Abgabe von Stellungnahmen vor Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelt – bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (§§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05 zur Anwendbarkeit des SGB X das Verfahren der Festbetragsgruppenbildung). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Ivacaftor durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.
<p><b>Bewertung der Studie 103</b></p> <p>Für die Studie 103 wird vom G-BA attestiert, dass</p> <p><i>[...] „die fehlende Fallzahlplanung und -berechnung in Studie 103 bzw. der allgemein niedrige Stichprobenumfang anzumerken“ ist.</i></p> <p>Daran schließt sich eine vorgreifende Bewertung der Aussagekraft der Evidenz an:</p> <p><i>„Eine Einschränkung der Aussagekraft hinsichtlich der Studienergebnisse kann demzufolge nicht ausgeschlossen werden.“</i></p> <p>Die Novartis Pharma GmbH möchte darauf hinweisen, dass es sich bei dem Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco™) um ein Orphan Drug handelt.</p> <p>Entsprechend einer auf statistischer Methodik basierende Fallzahlberechnung würde im vorliegenden Fall (einer sehr seltenen Erkrankung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer G551D-Mutation) mit</p>	<p>Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt</p> <p>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.</p> <p>Das Argument der geringen Prävalenz der Erkrankung der CF bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen, hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Inzidenz von 3-6 Patienten/Jahr in Deutschland (unter Bezugnahme auf die Angaben der Vertex Pharmaceuticals GmbH im Dossier zu Ivacaftor) das Konstrukt für ein Orphan Drug ad absurdum führen, da das Ergebnis einer Fallzahlberechnung wie im Indikationsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen für das vorliegende Präparat Kalydeco™ zu Fallzahlen führen könnte, die per se aufgrund der geringen Gesamtpopulation von Patienten mit dieser Erkrankung in einer klinischen Studie praktisch nie erreicht werden könnten.</p> <p>Dieser Sachverhalt muss im Rahmen der Nutzenbewertung für Orphan Drugs nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH grundsätzlich berücksichtigt werden.</p> <p>Eine Abstufung der Aussagekraft ist nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH unter Verweis auf die rechtliche Vorgabe in §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V</p> <p><i>Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäi-</i></p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>schen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als <b>belegt</b>; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.</i></p> <p>obsolet, da per gesetzlicher Vorgabe in §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung belegt ist.</p>	

### 5.3 Stellungnahme des Universitätsklinikums Jena

Datum	05. Dezember 2012
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Kalydeco™
Stellungnahme von	PD Dr. Jochen G. Mainz Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie/Mukoviszidosezentrum Universitätsklinikum Jena Kochstraße 2 07740 Jena  Tel.: 03641 - 938 425 Fax: 03641 - 938 314 EMail: Jochen.Mainz@med.uni-jena.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

'Trotz der hohen Evidenzstufe von Studie 103 ist die kleine Stichprobengröße zu bemerken. Die daraus resultierende geringere Power limitiert die Studienergebnisse, in dem Unterschiede hinsichtlich der Effekte sekundärer Endpunkte bzw. der Endpunkte bei denen ein geringer Unterschied (z. B. Lebensqualität) erwartet wird, möglicherweise nicht nachgewiesen werden konnten. Es wurde, im Gegensatz zu Studie 102, keine Fallzahlplanung und -berechnung durchgeführt. Daher ist die Aussagekraft dieser Studienergebnisse eingeschränkt. Es stellt sich im Allgemeinen die Frage, ob Studie 103 geeignet ist, um signifikante Behandlungseffekte zu erfassen.'

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Jochen G. Mainz, Leiter des Mukoviszidosezentrums, Kinderklinik, Universitätsklinikum Jena, Kochstrasse 2, D-07740 Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ivacaftor Studie für Mukoviszidosepatienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit G551D Mutation (VX 103) hat für den primären Zielparameter FEV1, trotz der vergleichsweise kleinen Zahl von 52 Patienten, zu signifikant positiven Ergebnissen für Verum, gegenüber Placebo geführt.</p> <p>Diese Ergebnisse waren für uns überraschend, weil in VX 103 keine relevanten Einschränkungen für FEV1 galten (max. 105%), während für die vorausgehende Studie VX 102 mit Patienten ab 12 Jahren relevante Lungenfunktionseinschränkungen Einschlussbedingung waren. Trotzdem wurde im pädiatrischen Kollektiv bei VX 103 nach 24 Wochen eine mittlere FEV1 Verbesserung von 12,5 Prozent erzielt (<math>p &lt; 0,001</math>), bei gleichzeitiger Gewichtszunahme von 2,8 kg für Patienten in der Verumgruppe, im Vergleich zu placebobehandelten Kindern.</p> <p>Diese Effekte waren im kleinen Kollektiv der Kinder mit Mukoviszidose genauso deutlich oder wesentlich deutlicher, als Effekte in Zulassungsstudien für viele andere für die Erkrankung zugelassener Medikamente:</p> <p><b>(Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Aitken et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Mar 15; 185(6):645-52. -&gt; relative improvement in FEV1 of 3.75% (P = 0.029) versus the control group)</b></p> <p><b>(Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients</b></p>	<p>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. Für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen liegt für die Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre) ein Zusatznutzen vor:</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jochen G. Mainz, Leiter des Mukoviszidosezentrums, Kinderklinik, Universitätsklinikum Jena, Kochstrasse 2, D-07740 Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>with cystic fibrosis. Ramsey BW, et al. N Engl J Med. 1999 7;340:23-30 -&gt; FEV1 + 10% versus the control group)</b></p> <p>Die VX 103 Ergebnisse zeigen, dass eine frühzeitige Gabe von Ivacaftor bei jungen CF Patienten die fortschreitende Lungen-destruktion und den assoziiert schlechten Ernährungszustand als Gründe für das vorzeitige Versterben von Mukoviszidosepatienten relevant mindern können.</p> <p>Dies ist ausgesprochen relevant, weil Mukoviszidosepatienten auch schon im Säuglings- und Kleinkindalter in der Computertomographie der Lunge ausgeprägten narbigen Umbau aufweisen.</p> <p><b>(Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. PA de Jong et al., Thorax 2006;61:80-85)</b></p> <p>Daher ist die Zulassung ab dem Kindesalter wichtig für die Verbesserung der Lebenserwartung von Menschen mit der angeborenen Stoffwechselerkrankung.</p> <p>Die Effekte auf den sekundären Zielparameter „Lebensqualität“, für die keine Fallzahlplanung und –berechnung erfolgten sind im Verhältnis zur überlebensrelevanten Lungenfunktion und dem Ernährungszustand der kleinen Patienten als nachrangig zu bewerten. Eine Folgestudie an einer größeren Kohorte mit Fallzahlberechnung würde mit größter Wahrscheinlichkeit hier positive Effekte zeigen. Nach den Ergebnissen von VX 103 halte ich eine Zeitverschiebung der Versorgung unserer lebensbegrenzt erkrankten kleinen Mukoviszidosepatienten mit G551D jedoch für ethisch nicht verantwortbar.</p>	<p>Die arzneimittelrechtliche Zulassung bleibt von der Frage der Bewertung des Zusatznutzes unberührt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Jochen G. Mainz, Leiter des Mukoviszidosezentrums, Kinderklinik, Universitätsklinikum Jena, Kochstrasse 2, D-07740 Jena

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hochachtungsvoll, PD Dr. med. habil. Jochen G. Mainz	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Aitken et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Mar 15; 185(6):645-52

Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Ramsey BW, et al. N Engl J Med. 1999 7;340:23-30

Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. PA de Jong et al., Thorax 2006;61:80-85)



#### 5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2012
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco™
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Am 15. November 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex Pharmaceuticals GmbH zur Behandlung der Mukoviszidose [zystische Fibrose (CF)] bei Patienten mit einer G551D-Mutation im Cystic-fibrosistransmembrane-conductance-regulator(CFTR)-Gen veröffentlicht. Der Hersteller stellt zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Dossier Ivacaftor im Vergleich zu einer 'Best supportive care' (BSC)-Therapie dar. Bei Ivacaftor handelt es sich um das einzige Arzneimittel, das für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Die einzige nicht-medikamentöse Therapieoption stellt die Lungentransplantation dar, die jedoch nur auf eingeschränkte Patientenpopulationen anwendbar ist und eigene Risiken sowohl vor und nach der Transplantation mit sich bringt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Erteilung der Zulassung (23. Juni 2012) als belegt.</p> <p>Bei Ivacaftor handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR-Potentioren zur Behandlung der CF bei Patienten mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen, einer Punktmutation, bei der das Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Protein an der Zelloberfläche zwar vorhanden, das Gating jedoch</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gestört ist. Die G551D-Mutation führt zu einem Austausch der Aminosäure Glyzin durch Asparaginsäure und wird nur bei ca. 4-5% der Mukoviszidose-Patienten beobachtet (deswegen als orphan drug ausgewiesen). Für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Surrogate FEV1% und Körpergewicht), Morbidität (FEV1%, BMI, pulmonale Exazerbationen) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) und EQ-5D) und Nebenwirkungen wurde auf Basis von zwei Phase III Zulassungsstudien und einer laufenden offenen Erweiterungsphase aus Patienten der beiden Studien mit Patientenwechsel von den Placebo-Gruppen auf Ivacaftor der Nutzen durch den G-BA untersucht. Das IQWiG wurde vom G-BA nur zur Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten beauftragt.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Diesem Grundsatz ist der G-BA bei der Bewertung von Ivacaftor (Kalydeco™) auch gefolgt. Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA, Bewertungen von Orphan Drugs selbst durchzuführen, ist begrüßenswert. Die Bewertung der Zielpopulationsgröße und der Therapiekosten durch das IQWiG sind somit von der eigentlichen Nutzenbewertung abgekoppelt. Es folgen detailliertere Ausführungen zu einzelnen Punkten der G-BA &amp; IQWiG Bewertung.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>G-BA Bewertung</b></p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit 2.3. Endpunkte und 2.4. Ergebnisse zum Zusatznutzen sowie 2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU</b></p> <p>Laut § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V erscheint die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) nicht angebracht, da hiernach der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt und somit Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden müssen. Dies führt dazu, dass eigentlich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Basis der gesetzlich geregelten Bewertungsunterlagen nicht quantifiziert werden kann. Dazu im Widerspruch behält sich der G-BA in seiner Verfahrensordnung (VerfO) gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2, auch bei Orphan Drugs das Recht vor, das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, zu bestimmen und zieht die Zulassung und die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz. Nach Auffassung des vfa ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Orphan drugs durch den G-BA rechtlich nicht vorgesehen (§35a (1) SGB V), dennoch sollte – insofern sich der G-BA die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan drugs vorbehält (G-BA VerfO) – auch bei</p>	<p>Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers steht die Vorgehensweise des G-BA, Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind (Orphan Drugs), im Hinblick auf das Ausmaß des nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bei diesen Arzneimitteln zu unterstellenden Zusatznutzens zu bewerten, mit höherrangigem Recht in Einklang. Denn auch für Orphan Drugs ist ein Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 1 SGB V zu vereinbaren. Als Grundlage hierfür sind die in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 4 bis 6 SGB V geforderten Nachweise zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens vom pharmazeutischen Unternehmer zu liefern. Dies beinhaltet nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO, dass der pharmazeutische Unternehmer das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die nach dem Gesetz ein Zusatznutzen als belegt gilt, nach den Wertungsstufen des § 5 Abs. 7 Nrn. 1 bis 4 AM-NutzenV nachzuweisen hat (vgl. Kass-Komm-Hess, § 35a Rn. 36; Flint, in: Hauck/Noftz, SGB V K § 35a Rn. 108). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens steht auch nicht in Widerspruch zu der gesetzlichen Konzeption der Fiktion eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsentscheidung. Nach den Motiven des Gesetzgebers ist der im Rahmen des arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringende Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung einer seltenen Erkrankung als Zusatznutzen in dem zugelassenen Anwendungsgebiet anzuerkennen (vgl. BT-Drs. 17/3698, Seite 50). Damit ist jedoch noch keine Aussage über das Ausmaß der Wirksamkeit getroffen, die die fachliche Grundlage für die Nutzen- und Zusatznutzenfiktion nach § 35a Abs. 1 S. 10 SGB V bildet. Ausgehend hiervon hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifi-</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Bewertung von solchen Arzneimitteln durch den G-BA im Rahmen des vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens (§35a (3) SGB V) die Möglichkeit gegeben werden, wie in allen anderen Stellungnahmen auch, in welchen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in die Tagesordnung der Anhörung als eigenständiger Punkt aufgenommen wird, hierzu Stellung nehmen zu können. Der Hersteller beansprucht nach eigenen Aussagen in seinem Dossier (siehe Abschnitt 2.7 des G-BA Berichtes) einen erheblichen Zusatznutzen für die Effekte auf die Endpunkte Lungenfunktion (FEV1%), Körpergewicht, Lebensqualität [CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ (für Studie 102)], pulmonale Exazerbationen (für Studie 102), und Mortalität. Hierzu bezieht der G-BA Bericht keine Stellung und erschwert somit die Stellungnahmen zu diesen Punkt. Da mit der Beschlussfassung des G-BA auch das Ausmaß des Zusatznutzens bestimmt wird, dies aber im Rahmen der Stellungnahme und mündlichen Anhörung aufgrund einer fehlenden Positionierung des G-BA hierzu nicht vorab diskutiert werden kann, ist der vfa der Auffassung, dass diesbezüglich das Vorgehen seitens des G-BA überdacht werden sollte, um Stellungnahmerechte zu essentiellen Punkten des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nicht grundlos einzuschränken, auch wenn das Stellungnahmeverfahren primär der Informationsbeschaffung dient.</p>	<p>ziert, 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 Zulassung und der Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.</p> <p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich auch dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde legenden Entscheidungsverhaltenes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen; dem Schutz privater Interessen einzelner pharmazeutischer Unternehmen hingegen dient das Stellungnahmeverfahren nicht (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und den Verwaltungsakt, insbesondere § 24 SGB X (Anhörung), ist –</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entgegen der Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers – ausgeschlossen. Dies folgt – unabhängig davon, dass § 35a Abs. 3 SGB V abschließend das Verfahren der Anhörungen bzw. der Abgabe von Stellungnahmen vor Beschlüssen des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung regelt – bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (§§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 22.05.2008 L 24 KR 1227/05 zur Anwendbarkeit des SGB X das Verfahren der Festbetragsgruppen-bildung). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Ivacaftor durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p>
<b>G-BA Bewertung Zusammenfassung in Kombination mit 3.2 Endpunkte und Effekte</b>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Zusammenfassung der G-BA Bewertung lautet es im Abschnitt Lebensqualität auf Seite 9: <i>„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. Der EQ-5D gilt als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität. Eine Verwendung dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R ist wünschenswert. Ob die Anwendung des EQ-5D für diese Indikation geeignet ist, muss jedoch geklärt werden“</i>. Nach Auffassung des vfa widerspricht sich der G-BA hier selbst. Einerseits konstatiert er, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt, andererseits hinterfragt er die Eignung für die entsprechende Indikation. Da der EQ-5D als generisches Indexinstrument zur Erhebung von Nutzwerten eingesetzt wird, ist er gemäß der zugrundegelegten Theorie für alle Krankheitsbilder, für die er zur Anwendung kommt, geeignet. Bei einer gleichzeitigen Anwendung eines krankheitsspezifischen und eines generischen LQ-Instrumentes ist eher davon auszugehen, dass das krankheitsspezifische Instrument eine ausreichende Änderungssensitivität (Response) zeigt und dass das generische Instrument eher weniger änderungssensitiv ausfallen wird. Somit ist davon auszugehen, dass der EQ-5D aufgrund seiner generischen Konzeption sogar die Lebensqualitätseffekte hier eher unterschätzt.</p> <p>In der Zusammenfassung der G-BA Bewertung lautet es im Abschnitt Lebensqualität auf Seite 10: <i>„Differenz (MCID) in Frage zu stellen. Die Übertragung der MCID von mindestens 4 Punkten für sowohl Kinder als auch Erwachsene, beruht auf einer einzigen Lite-</i></p>	<p>Zur Beurteilung der LQ wurden die Ergebnisse des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments [Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)] herangezogen. 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.</p> <p>Der G-BA ist zu der Einschätzung gekommen, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität aus der Studie bei Patienten ab 12 Jahren (Studie 102) als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.</p> <p>Bezüglich der Domäne „Atmungssysteme“ 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.</p> <p>Die Ausführungen zu der minimalen klinisch bedeutsamen Veränderung MCID haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>raturquelle. In dieser Quelle wurde auf Basis des Ergebnisses einer Studie eine kombinierte MCID von 4 Punkten ermittelt. Eine gepoolte MCID für beide Populationen ist nicht sinnvoll, die Übertragbarkeit bleibt aufgrund weiterer methodischer Anmerkungen (z. B. unterschiedliche Zielpopulation, Patientenzahl, Ausgangswerte in den Studien etc.) fraglich“. Dieser Auffassung kann sich der vfa nicht anschließen und erachtet anders als der G-BA das Vorgehen durchaus als gerechtfertigt. Die Begründung des G-BA, aufgrund unterschiedlicher Zielpopulationen, Patientenzahlen und Ausgangswerte in den Studien nicht die 4 Punkte im Rahmen des MCID Konzeptes zu akzeptieren widerspricht dem Konzept der MICD direkt. Wenn schon Aussagen zur MICD vorliegen, sollten diese nicht ignoriert werden. Vielmehr sind Effekte auf Basis von MICD für Erwachsene eher konservativer als für Kinder ausgerichtet, was durchaus die Verwertbarkeit der 4 Punkte Differenz für Erwachsene und Kinder ermöglicht.</i></p>	
<p><b>IQWiG-Bewertung</b> <b>Hintergrund</b> Im Rahmen seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Antje Schuster, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Beraterin dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>



Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.</p> <p><b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b></p> <p>In diesem Abschnitt führt das IQWiG an: „<i>Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänz.</i>“. Der vfa möchte hierzu anmerken, dass bereits im Rahmen des Stenunahme-verfahrens und der Anhörung beim G-BA für das Bewertungsverfahren substantielle Informationen durch klinische und andere Sachverständige sowie durch die pharmazeutischen Hersteller generiert werden können.</p> <p><b>2.2.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p>Dort lautet es: „<i>Die Aktualität der Daten ist angemessen. Unklar bleibt jedoch, ob die Daten aus den insgesamt 79 Zentren, die sich an dem oben genannten Projekt beteiligt haben, alle Patienten in Deutschland abbilden bzw. welchen Anteil sie an der Grundgesamtheit aller Patienten mit Mukoviszidose bzw. mit der G551D-Mutation</i></p>	<p>Der G-BA trifft seine Bewertungsentscheidung unter Berücksichtigung der eingegangenen Stenunahmen sowie der mündlichen Anhörung.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>erfassen. Weiterhin werden vom pU Angaben für den Anteil der verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens in verschiedenen Populationen aus 3 weiteren Quellen herangezogen“. Dazu gilt es anzumerken, dass in der realen Versorgung davon auszugehen ist, dass Kinder mit diesem Krankheitsbild primär in Deutschland in den genannten Zentren therapeutisch betreut werden. Des Weiteren muss sich der Hersteller auf die jeweils vorhandenen Daten beziehen und kann keine epidemiologische Totalerhebung in Deutschland durchführen, weil er (i) kein Mandat hierfür hat und (ii) andere Institutionen (wie beispielsweise das RKI) dafür zuständig sind. Die Hersteller bemühen sich – wie auch in diesem Fall geschehen – auch weitere Datenquellen einzubeziehen. So wird hier zur Bestimmung des Anteils der verschiedenen CFTR-Genmutationen Bezug auf drei Quellen genommen.</i></p> <p>Bei der Erläuterung seiner Rechenweise trifft das IQWiG eine Annahme, nämlich dass Mutationen unter den Getesteten und Nichtgetesteten gleichverteilt sind. Das IQWiG fährt fort: <i>„Für die 1173 Patienten, bei denen keine Genotypisierung durchgeführt wurde, werden demnach etwa 34 Patienten unter einer G551D-Mutation leiden. Zusätzlich kommen noch 13 Patienten aus der Gruppe der 468 Patienten dazu, die einer Datenauswertung nicht zustimmten. Unter diesen Annahmen liegt die Zahl der Betroffenen bei 244. Damit ist die Darstellung des pU eine Unterschätzung“.</i> Diese Annahme ist nach Auffassung des vfa zu hinterfragen, da evtl. Personen, die nicht ihre Zustimmung gegeben haben, bereits ihre Genotypisierung kannten und somit keine zweite Genotypisierung erforderlich war. Die Annahme der Gleichverteilung kann auch zu einer IQWiG-seitigen Überschätzung der Prävalenz führen.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>In diesem Abschnitt heißt es: „Der pU errechnet somit eine Zahl von 177 Personen mit einer G551D-Mutation in der GKV. Davon sind laut pU 154 Personen 6 Jahre und älter.</p> <p><i>Das Institut kommt zu anderen Zahlen. Da 244 Personen mit einer G551D-Mutation den Berechnungen zugrunde gelegt werden, ergibt sich in der GKV eine Anzahl von 207 Personen mit einer G551D-Mutation. Darunter sind 181 Personen, die 6 Jahre und älter sind. Diese Schätzung liegt etwa 15 % über der des pU“.</i></p> <p>Der vfa merkt dazu an, dass bei kleinen Zielpopulationen (Orphan Drug) auch kleinste Schwankungen im Zahlenwerk relativ betrachtet groß ausfallen (nach Angaben des IQWiG eine 15%-ige Unterschätzung des Herstellers), obwohl die absolute Differenz sich auf eine marginale Zahl für das Gesundheitssystem in Höhe von 27 Patienten beläuft. Wir schlagen deshalb vor, hier nicht unbeabsichtigt aber dennoch in der Konsequenz suggestiv unter Verwendung von %-Angaben zu berichten und doch auf absolute Differenzen hinzuweisen.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben basieren auf den aktuellen Daten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen maßgeblichen Publikation des Berichtsbands Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Ivacaftor**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Januar 2013  
von 10.17 Uhr bis 11.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Francot

Herr Hieke

Herr Becker

Frau LeCamus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Freyer

Frau Eichele

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 10.17 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur Anhörung im Rahmen des Tagesordnungspunktes 5.1.1 der heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Es geht um den Wirkstoff Ivacaftor und um die entsprechend gesetzlich vorgeschriebene mündliche Anhörung.

Einige allgemeine Bemerkungen zum Ablauf der Anhörung: Da die Anhörung als Wortprotokoll aufgezeichnet wird, bitte ich Sie ganz herzlich, jeweils Ihren Namen zu nennen, wenn Sie Ihre Äußerungen, Stellungnahmen, Bemerkungen abgeben, damit das eben entsprechend im stenografischen Protokoll festgehalten werden kann. Ich möchte weiterhin ganz herzlich darum bitten, in dieser mündlichen Anhörung heute darauf zu verzichten, all das noch einmal vorzulesen, was Sie im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen haben. Ich werde mir auch aufgrund von Erfahrungen, die wir in der Vergangenheit gemacht haben, die Freiheit nehmen, obwohl ich das ungern tue, dann, wenn ich den Eindruck habe, dass es zu Verlesungen von Bergpredigten kommt, auch einmal dazwischenzugehen. Wir haben die schriftlichen Stellungnahmen nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern haben sie auch in der vorangegangenen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel schon intensiv beraten, sodass Sie davon ausgehen können, dass das, was Gegenstand der schriftlichen Vorträge war, den Anwesenden bereits bekannt ist. Das soll und wird Sie selbstverständlich nicht daran hindern, die aus Ihrer Sicht markanten Punkte dann noch einmal an dieser Stelle zu adressieren – ansonsten würde es ja keinen Sinn machen – und gegebenenfalls noch weitere Gesichtspunkte einzubringen. Aber in erster Linie soll die heutige Anhörung dazu dienen, das, was sich seit dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren an Neuerungen und Veränderungen ergeben hat, hier zu diskutieren und in einen Dialog zwischen den Bänken einzutreten, um Fragestellungen noch einmal kritisch zu diskutieren und kritisch zu hinterfragen.

Wir haben es in dieser Anhörung mit einem Orphan Drug zu tun. Damit gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V als belegt. Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens waren die Nutzenbewertung, die der G-BA angestellt hat, und die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiGs, die gemeinsam am 15. November 2012 veröffentlicht worden sind. Es sind vier Stellungnahmen eingegangen bzw., um es korrekt zu formulieren, vier Stellungnahmeberechtigte haben sich geäußert. Das Universitätsklinikum Jena hat mehrere Stellungnahmen und Literaturhinweise dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegt. In erster Linie hat die Firma Vertex GmbH am 06.12., also fristgerecht, eine Stellungnahme abgegeben. Novartis hat am 30.11. eine Stellungnahme abgegeben, Jena die erste am 05.12. – dann sind noch zwei im Nachhinein gekommen – und der vfa ebenfalls mit Datum vom 06.12. Diese Stellungnahmen sind im Unterausschuss Arzneimittel, wie gesagt, bereits vorberaten worden. Wir wollen heute das mündliche Stellungnahmeverfahren durchführen.

Ich begrüße als Vertreter der Stellungnehmer von der Firma Vertex Herrn Francot, Herrn Hieke, Herrn Becker und Frau LeCamus. Sie sind weder verwandt noch verschwägert mit Camus, der nicht LeCamus war?



(Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals): Non!)

– Das wäre ja schön gewesen. Dann wären wir etwa auf dem philosophischen Niveau, das solche Stellungnahmeverfahren hier auszeichnet. – Dann haben wir Frau Freyer und Frau Eichele von Novartis sowie Frau Dabisch vom vfa – persönlich durch häufige Anwesenheit hier bekannt – und Herrn Dr. Dintsios, ebenfalls vom vfa. Das sind die Anwesenden.

Dann bitte ich die Vertreter von Vertex, zu beginnen. Sie hatten in Ihrer schriftlichen Stellungnahme im Wesentlichen die Methodik für die Nutzenbewertung von Orphan Drugs angesprochen und darauf hingewiesen, dass Fallzahlplanungen aufgrund limitierter Patientenzahlen wenig sinnvoll seien. Sie hatten sich dann in einer Reihe von methodischen Anmerkungen mit diversen Punkten der Nutzenbewertung auseinandergesetzt. Vor diesem Hintergrund würde ich Sie bitten, jetzt nochmals kurz vorzutragen, was für Sie die wesentlichsten Punkte sind. – Wer möchte beginnen?

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte gerne anfangen. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Mein Name ist Raymond Francot. Ich bin seit Dezember 2011 als Country Manager für die Vertex-Aktivitäten in Deutschland verantwortlich. Nur ganz kurz, damit Sie Bescheid wissen, wer uns heute unterstützt: Frau LeCamus als medizinischer Direktor von Europa, Klaus Becker, weltweit verantwortlich für gesundheitsökonomische Aspekte und Fragen, und Herr Hieke als Berater. Leider ist Frau LeCamus nicht des Deutschen mächtig. Also müssen wir Fragen und Antworten gegebenenfalls für sie übersetzen.

Nun zu den Punkten, die wir gerne noch einmal ansprechen möchten. Ich werde ganz kurz ein paar allgemeine Bemerkungen zu dem Thema zystische Fibrose und Ivacaftor machen. Ivacaftor ist bekanntlich seit Juli 2012 durch die entsprechende europäische Behörde zugelassen und seit dem 15. August durch Vertex Deutschland in den Verkehr gebracht worden. Die zystische Fibrose ist eine seltene, genetisch bedingte, angeborene und sehr ernsthafte Erkrankung. Sie wird durch eine Mutation des CFTR-codierenden Gens verursacht; dabei steht CFTR für Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. Diese Mutation bewirkt eine Störung des Chlorid- und Natriumtransports und damit eine Störung der Regulierung von Absorption und Sekretion von Salz und Wasser. Die Störung des Chlorid- und Natriumtransports führt weiterhin zur Produktion von dickflüssigen Sekreten in verschiedenen exokrinen Geweben; insbesondere betroffen sind neben anderen Atemwege, Pankreas, Gastrointestinaltrakt und Schweißdrüsen.

Bisherige derzeit verfügbare pharmakologische Behandlungsstrategien setzen bei CF sehr stark bei der symptomatischen Behandlung der Erkrankungen an, das heißt: Therapie der Atemwegsinfekte durch Antibiotika, Mobilisierung des gelösten Schleims und Bekämpfung möglicher Nährstoffdefizite. Keine der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für CF-Patienten zielt aber auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins ab, der pathophysiologisch der CF zugrunde liegt. Ivacaftor hingegen modelliert die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die von diesen Proteinen gebildeten Kanäle im offenen Zustand vorliegen; dadurch wird der Transport von Chloridionen verbessert. Damit stellt Ivacaftor eigentlich die erste und bis jetzt einzige pharmakologische Therapieoption zur Behandlung der Ursache der zystischen Fibrose dar.

Es handelt sich bei Ivacaftor also um ein kleines Molekül mit hoher Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme. Es verbessert die Funktion des CFTR-Proteins signifikant. Das zeigen auch die klinischen Daten, die die Nutzenbewertungsdossiers beinhalten. Damit verkörpert Ivacaftor eine neuartige Medikamentenklasse bei der Behandlung der zystischen Fibrose, die sogenannten CFTR-Modulatoren.

Wichtig ist noch zu bemerken: Es gibt Hunderte Mutationen des schon angesprochenen Gens. Wichtig ist, zu beachten, dass Ivacaftor nur bei der G551D-Mutation anspricht, die in Deutschland bei 2,5 bis 3 Prozent der Mukoviszidose-Patienten vorliegt. Dies entspricht einer Prävalenz von ungefähr 170 bis 200 Patienten in Deutschland und einer Inzidenz von 2 bis 6 Fällen. Aufgrund dieser niedrigen Patientenzahlen wurde Ivacaftor auch am 8. Juli 2008, wie Sie schon erwähnt haben, ein Orphan-Drug-Status durch die europäische Zulassungsbehörde zuerkannt.

Dabei möchte ich es einleitend eigentlich belassen. Ich weiß nicht, ob es jetzt in diesem Moment schon Fragen von Ihrer Seite gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich will jetzt niemandem vorgreifen, aber darüber hatten wir ja, wie ich glaube, länglich diskutiert. Es gibt, glaube ich, wenn ich so in die Runde gucke, keine Wortmeldungen.

Mich würden an dieser Stelle die methodischen Anmerkungen interessieren, die Sie gemacht haben. Dort ist ja darauf hingewiesen worden, dass geforderte Langzeitdaten in Modul 4 abgebildet seien, dass die Bezugspopulation ein Stück weit anders gewählt werden soll, nämlich für klinisch stabile Patienten, dass die häufigeren Infektionen unter dem Wirkstoff ein Artefakt seien, der darauf beruhe, dass die verbesserte oder gebesserte pulmonale Zilienfunktion zu einer Messbarkeit von Krankheitserregern führt, die ansonsten nicht messbar gewesen wären, und dass methodisch die Zahlen bereits verstorbener Patienten nicht in die Berechnungen einfließen sollten. Das sind so im Wesentlichen die Dinge, die wir hier haben. Gibt es dazu jetzt noch Ergänzungsbedarf im Vortrag? – Ich glaube, das sind die Fakten, die da sind. Diese werden wir dann sicherlich im Zusammenhang noch einmal diskutieren.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein, ich glaube nicht, dass wir irgendwelche neuartigen Erkenntnisse zu diesen Punkten haben. Unser Ergebnisstand ist nach wie vor der, den wir hier schriftlich dargelegt haben. Falls es dazu noch Rückfragen geben sollte, sind wir natürlich sehr gerne bereit, darauf einzugehen. Das ist klar. Aber wirklich neuartige Erkenntnisse haben wir nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Da gibt es nichts. – Dann möchte ich jetzt an die Bänke die Frage stellen, da wir jetzt schon bei diesem Teil der methodischen Anmerkungen sind: Gibt es aus Ihrer Sicht zu den Bemerkungen, die wir teilweise ja auch schon diskutiert haben, noch ergänzende Fragestellungen oder ergänzenden Bedarf? – Frau Dr. Haas, bitte.

**Frau Dr. Haas:** Sie erwähnten in Ihren einleitenden Worten, dass Hunderte Mutationen im Hintergrund der Mukoviszidose stehen, also Hunderte Mutationen, die dann auch relevant für die Entwicklung der Mukoviszidose sind. Habe ich Sie da richtig verstanden?

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Es gibt viele, viele Mutationen, die der Mukoviszidose zugrunde liegen.

**Frau Dr. Haas:** Und Sie erwähnten danach, dass nur 3 Prozent aller Mukoviszidose-Patienten eine Mutationssituation haben, auf die Ivacaftor wirksam reagiert.

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** Nach unserem Wissensstand haben heute in Deutschland ungefähr 3 Prozent –

**Frau Dr. Haas:** So 2 bis 3 Prozent. Ich wollte nur wissen, ob ich Sie richtig verstanden habe.

**Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals):** – der Patienten diese spezifische G551D-Mutation.

**Frau Dr. Haas:** Okay, danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Reimann.

**Herr Reimann:** Vielleicht als Informationsbemerkung, Frau Haas: Es gibt etwa 1.600 bekannte Mutationen, deren Krankheitswert nicht überall bekannt ist. Es gibt allerdings eine starke Konzentration auf eine Mutation, delta-F508, von der etwa 50 Prozent der Patienten in Deutschland homozygot und 66 Prozent compound heterozygot betroffen sind. Hier kann Ivacaftor nicht wirken, weil es sich um eine andere Mutationsklasse handelt. In der Tat ist es so, dass die allermeisten Mutationen Krankheitswert haben, aber es gibt einige, bei denen man es eben nicht weiß.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Patientenvertretung, Frau Faber, nichts? – Ja, bitte schön, Frau Dr. Haas.

**Frau Dr. Haas:** An dem Punkt, als Sie eben gefragt haben, habe auch ich Überlegungen zur Zilienbeweglichkeit angestellt. Handelt es sich um eine Art diagnostisches Scheinphänomen, dass man durch die verbesserte Zilienbeweglichkeit Erreger im Sputum messen kann? Oder wie kommt es zustande, dass Sie von mehr Infektionen sprechen? Die Infektion ist ja eigentlich ein klinisches Kriterium und nicht die Diagnose, die sich aus der Erregerdiagnostik des Sputums ergibt. Könnten Sie diesen Punkt noch einmal klarstellen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich will zwei Dinge dazu sagen. Wenn es dann aber weitergeht, muss ich doch an die Medizinerin, Frau LeCamus, weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Als Jurist tröstet mich das zutiefst, dass an den Mediziner weitergegeben wird.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich kann das auch direkt tun. – Momentan ist nicht hundertprozentig klar, wie dieser Effekt zustande kommt. Er ist Gegenstand der laufenden Langzeituntersuchung. Das heißt, das ist also ganz klar ein Punkt, auf den bei laufenden Langzeituntersuchungen geschaut wird und der weiter untersucht wird. Wir gehen davon aus, dass der Effekt so ähnlich ist wie in unserer Stellungnahme beschrieben, das heißt, die

entsprechenden Bakterien sind da, treten aber bei Patienten mit einer festen Schleimschicht in den Lungengewebe – ich sage es einmal so – nicht zutage und werden deshalb nicht identifiziert. Mit Ivacaftor und dessen schleimlösender Wirkung hingegen werden sie identifizierbar. Das ist zurzeit unser Stand des Wissens. Wie gesagt: Genauer untersucht wird dieser Punkt im Rahmen der laufenden Langzeituntersuchung. Für alles Weitere müsste ich jetzt an die Medizin weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer will etwas zur Medizin sagen? Niemand? Jetzt müssen wir translaten, oder was? Ist es so wichtig, dass wir translaten, oder reicht Ihnen das, Frau Dr. Haas? – Frau Dr. Haas wäre zufrieden.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The question is: Why do you have a rate of 5 per cent respiratory tract infections under Ivacaftor? Is that the question? – So, in CF patients under Ivacaftor in a clinical trial the first thing we have seen in terms of exacerbations, the respiratory infections that drive the morbidity, is that with Ivacaftor the pulmonary exacerbations themselves are cut down by two. What happens probably – but that's a hypothesis – is: The mechanism of action of the drug is that when you take Ivacaftor as a patient you restore the fluids secretion, and patients probably are, what we call, clear of the mucus. Thus, in the initial phases of the therapy patients have infections of the upper respiratory tract. What does this mean in the long run? We don't know. We cannot say. In the post-approval safety evaluation of patients that is under review by the European authorities this will be looked at as a variable. But in terms of infection we believe that what drives the morbidity and the mortality – which is the pulmonary exacerbations – is cut down by two. So, in terms of infection that's what really counts for patients.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich habe das verstanden – ich glaube, Frau Haas wird es auch verstanden haben –, würde aber trotzdem darum bitten, dass man es, jedenfalls grob, übersetzt, weil wir hier Wert darauf legen müssen, dass die Verhandlungssprache auch bei Anhörungen Deutsch ist. Ich möchte nicht unterstellen, dass das jetzt in der nötigen Tiefe von jedermann erfasst werden konnte – nicht jeder hat unbedingt auch spezialmedizinische und pharmakologische Kenntnisse. Also müsste es – auch fürs Protokoll – grob übersetzt werden.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Im Wesentlichen hat Frau LeCamus noch einmal ausgeführt, was ich bereits gesagt hatte, also die derzeitige Hypothese oder die derzeitige Erklärung, die wir für diesen Effekt haben, und dass er eben durch diese – jetzt einmal vereinfacht formuliert – schleimlösende Wirkung zustande kommt. Sie hat noch einmal besonders betont, dass das, wie gesagt, zum jetzigen Zeitpunkt nicht wirklich bekannt ist, dass aber eben genau aus diesem Grunde im Rahmen der Post-Marketing-Surveillance unter Aufsicht der EMA insbesondere auf diesen Punkt geschaut wird und dieser explizit eine Variable in dieser Post-Marketing-Surveillance ist. Das heißt, wir erwarten, in absehbarer Zeit hierauf eine genauere Antwort geben zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Dr. Faber, Ihre Frage hat sich damit erledigt? – Dann haben wir Herrn Rodewyk und Herrn LangHeinrich. Bitte.

**Herr Dr. Rodewyk:** Die Frage ist: Haben Sie einfach nur das Sputum untersucht, ohne dass die Patienten irgendwelche klinischen Zeichen einer Infektion hatten? War es also Teil der Studie, dass Sie gesagt hatten: „Wir untersuchen das Sputum auf Erreger“, oder gab es klinische Zeichen der Infektion, die dann dazu geführt haben, dass Sie im Rahmen des Keimnachweises das Sputum untersucht haben? Ich frage, damit ich das richtig verstehe. Die Exazerbationsrate war ja deutlich geringer. Das heißt, eigentlich hätten Sie das Sputum bei diesen Patienten gar nicht untersuchen müssen, weil sie keine Exazerbation hatten. Haben Sie im Rahmen der Studie einfach regelmäßig Sputumanalysen gemacht und dabei festgestellt, dass sie Keime haben, obwohl sie keine klinische Infektion hatten?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Das war eine Routineuntersuchung. Das war nicht durch eine Exazerbation ausgelöst. Bei jedem Kontrollbesuch hat man das Sputum untersucht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr LangHeinrich, Ihre Frage hat sich damit erledigt? – Frau Dr. Faber, auch Sie hatten Ihre Wortmeldung zurückgezogen. Gibt es dazu noch weitere Anmerkungen? Nein.

Novartis hat auch eine Stellungnahme abgegeben, in der zum einen MCID für einen kombinierten Endpunkt als nicht angemessen angesehen wurde und in der auch allgemeine Anmerkungen gemacht wurden über die Einbeziehung oder Nichteinbeziehung von Experten, Fachgesellschaften und sonstigen Fachleuten, um gegebenenfalls verzerrte Einzelmeinungen auszuschließen. Dann hatten Sie Kritik an einer Formulierung des IQWiG geäußert. Vielleicht können Sie uns kurz sagen, was Ihnen hier ganz besonders auf der Seele brennt und am Herzen liegt. Bitte schön, wer möchte?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Sie haben gerade nicht unsere Stellungnahme zitiert. In dieser ging es um Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Verbindung mit Orphan Drugs. Wir sagen, dass der Zusatznutzen von Orphan Drugs per Gesetz als belegt gilt. Das Gleiche gilt eben auch bei der Bewertung der Studie 103; dabei geht es um die Fallzahlplanung. Wir haben aber keine weiteren Anmerkungen zu unserer schriftlichen Stellungnahme zu machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Von wem war das dann? Hatten Sie nichts bezüglich Delphi Panel geschrieben?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** War das der vfa?

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Die Ausführungen, die Sie vorgetragen haben, stammen aus unserer Stellungnahme. Aber ich hatte mich jetzt nicht gemeldet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dazu kommen wir dann gleich. – Herr Heckemann, bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Eine Frage hätte ich noch. Sie hatten ja geschrieben, die Kosten der Best Supportive Care würden etwa 12.000 Euro im Jahr betragen. Meine Frage ist: Was ist

die Best Supportive Care? Das beinhaltet ja mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Gesamtkosten der medizinischen Betreuung, die ein solcher Patient im Jahr hat. Sind diese Gesamtkosten denn bekannt? Diese Patienten sind ja bekanntermaßen häufig im Krankenhaus, und da erscheinen mir 12.000 Euro mit Sicherheit als nicht ausreichend. Gibt es da eine Zahl?

**Frau Freyer (Novartis Pharma):** Auch die Aussage mit den 12.000 Euro ist nicht Gegenstand unserer Stellungnahme.

(Frau Bickel: Das ist der Hersteller gewesen!)

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Es gibt einige gesundheitsökonomische Zahlen zu den Behandlungskosten bei der Mukoviszidose, die sehr stark vom Schweregrad der Erkrankung abhängig sind. Das heißt, die 12.000 Euro, die genannt werden, sind ein Mittelwert. Das beinhaltet im Wesentlichen die medikamentöse Behandlung, die symptomatische Behandlung, die Herr Francot vorhin angesprochen hat, also insbesondere Antibiotika. Pulmosan<sup>®</sup> wird in einer ganzen Reihe von Fällen verwendet. Es geht um Pankreasenzyme, die zugeführt werden müssen. Das ist also mehr oder minder die Routinetherapie. Diese Zahl umfasst nicht unbedingt die in sicherlich selteneren Fällen vorkommenden sehr schwerwiegenden Ereignisse wie Exazerbationen oder – das ist der Extremfall – eine Lungentransplantation. Dann sprechen wir natürlich über ganz, ganz andere Beträge.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Zur Information: Es gibt zwei Untersuchungen aus Deutschland, einmal zur stationären Behandlung von Schreyögg et al. und dann zur ambulanten Behandlung von von der Schulenburg et al. Diese gehen davon aus, dass – abhängig von Schweregrad und Alter und der Besiedlung mit problematischen Keimen, insbesondere Pseudomonas aeruginosa – Behandlungskosten in Höhe von 6.000 bis 24.000 Euro auftreten. Das schließt eine Lungentransplantation aus. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte nimmt glücklicherweise ab. Das muss man ganz klar sagen. Die Zahl der Krankenhausaufenthalte nimmt natürlich mit dem Alter der Patienten zu – das mittlere Überleben liegt im Moment bei knapp 40 Jahren – und natürlich auch mit dem Auftreten weiterer Komplikationen. Ob jetzt 12.000 Euro Mittelwert ist oder nicht, darüber lässt sich trefflich streiten. Ich bin mir da nicht ganz so sicher.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Ich würde gerne noch einmal auf das Thema Best Supportive Care zurückkommen – Sie hatten ja eine Reihe von medikamentösen Therapien genannt – und gern auf die zwei Studien eingehen. Dazu hätten wir eine Frage. In beiden Zulassungsstudien, 102 und 103, wurde die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung als Begleitmedikation ja explizit ausgeschlossen. Die Patienten durften also diese Begleitmedikation im Unterschied zur Erweiterungsstudie, in der diese Begleitmedikation zur inhalativen Therapie gestattet war, nicht erhalten. Können Sie erläutern, was die Begründung dafür war, das Studiendesign so zu gestalten?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Das war eine Forderung der FDA für die Planung des Studiendesigns. Das wurde von der FDA gefordert mit der Begründung, dass diese spezifische Therapieform keine Zulassung für die Behandlung der zystischen Fibrose hat. Das war keine Vertex-Entscheidung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Fragen dazu? Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Mit welcher Begründung hat die FDA das denn gefordert? Diese hyperosmolare NaCl-Lösung spielt ja schon eine Rolle. Man kann sich ja vorstellen, dass es etwas mit dieser Chloridmessung im Schweiß zu tun haben könnte. Das war die Interpretation, die wir hatten. Die Begründung der FDA würde mich interessieren.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Die einzige Begründung, die mir bekannt ist, ist die, dass es keine Zulassung für diese Behandlung bei der zystischen Fibrose gibt.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau Le-Camus (Vertex Pharmaceuticals))

Dadurch, dass es eine multinationale Studie war, war die Anforderung der FDA natürlich ausschlaggebend für das Studiendesign und konnte nicht ignoriert werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Soweit ich weiß, ist es laut den Leitlinien, zumindest im europäischen Bereich, Bestandteil der Basistherapie, dass man solche hypertonen Kochsalzlösungen einsetzt. Sie haben diese Studie ja auch an europäischen Zentren gemacht. Ist dies dann bei den Patienten abgesetzt worden, oder wie muss man das verstehen? Laut den Leitlinien ist das Teil der Standardbehandlung in Europa.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Die Patienten mussten in dem Falle protokollgerecht behandelt werden. Das heißt, sie durften keine Kochsalzlösung bekommen. Ansonsten wäre das gesamte Trialdesign gefährdet gewesen, und das hätte zu einer Nichtvergleichbarkeit der unterschiedlichen Gruppen geführt. Die weiteren Hintergründe dieser FDA-Forderung können wir nur schlecht kommentieren. Wie gesagt, das einzig uns bekannte Argument der FDA war: Nein, es gibt in den USA keine Zulassung für diese Therapie.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** In der Langzeitstudie PERSIST wird die Behandlung mit hypertonischer Kochsalzlösung erlaubt.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** PERSIST ist die laufende Langzeituntersuchung. Hierzu haben wir zurzeit, ich glaube, in einem Fall Daten über 72 Wochen und in einem anderen Fall Daten über 96 Wochen vorliegen. Diese Studie läuft natürlich weiter. Im Rahmen dieser Langzeituntersuchung ist die hypertone Kochsalzlösung als Behandlungsoption gestattet.

(Herr Dr. Kulig: Auch in den USA?)

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Das ist eine Real-Life-Studie.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ja. Es handelt sich um eine nicht vergleichende, der Realität möglichst nah angepasste Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Hat Ihnen das Erhellung gebracht?

**Herr Dr. Kulig:** Ich wollte nur noch einmal eine Bestätigung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es zu dem Themenkomplex weitere Fragen? – Dann würde ich den vfa bitten, sich zu äußern. Teile Ihrer Einlassung hatte ich ja schon vorgetragen, weil es bei mir unter der falschen Überschrift einsortiert war. Das neue Jahr beginnt erfolgsorientiert; das soll aber die heutige Veranstaltung in keinster Weise trüben. Bitte schön.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Sie hatten ja eingangs gesagt, dass Sie keine Wiederholungen hören wollen. Deswegen beziehe ich mich auf das, was ich zusammen mit der Kollegin Dabisch schriftlich eingereicht habe.

Zu der Frage, wieso dieses Argument hinsichtlich der Befragung der klinischen Sachverständigen oder Experten besonders durch das IQWiG immer wieder vorgebracht wird, möchte ich sagen: Dies geschieht aus dem einfachen Grund, dass, wie Sie wissen, einzelne Meinungen durch die Erfahrung, die Kliniker in ihren eigenen Zentren machen, durchaus verzerrt sein können. Oft sind diese Meinungen sehr kontextbezogen, mit dem Resultat, dass man durchaus auch einem Trugschluss erliegen könnte. Das muss nicht sein, kann aber passieren. Für dieses Problem gibt es ja die Lösung, sozusagen eine Gruppe zu befragen, um zu sehen, ob dieselben Erfahrungen von mehreren Klinikern in unterschiedlichen Zentren geteilt werden. Die Delphi-Methode ist eine mögliche Methode, es strukturiert zu machen; man kann es auch unstrukturiert machen. Das ist das Argument, das sich dahinter verbirgt, nichts anderes.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Anmerkungen? Fragen? – Keine Anmerkungen, keine Fragen.

Herr Dr. Mainz, Jena, hat vorgetragen: Das Fallzahlplanungsargument für die Beurteilung von Orphan Drugs sei nicht angemessen; das hat ja auch Vertex schon vorgetragen. Herr Dr. Mainz hatte auch darauf hingewiesen, dass aus seiner Sicht die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität im Vergleich zur Prognose der Lungenfunktion zweitrangig seien. Herr Mainz ist heute nicht anwesend, aber ich frage: Gibt es dazu noch irgendwelche Anmerkungen? – Nein. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Ich frage noch einmal: Gibt es Fragen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wenn ich darf, würde ich eine Erklärung dazu abgeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie dürfen alles, zumindest im Rahmen der Geschäftsordnung und der Verfahrensordnung. Damit das jetzt nicht überschäumende Freude bei Ihnen auslöst: Alles, was sich im Rahmen unserer Geschäfts- und Verfahrensordnung abspielt,



führt dann doch irgendwie zu Freudlosigkeit. Aber egal, grundsätzlich dürfen Sie alles. Bitte schön.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Noch einmal zu diesem Punkt bei der Studie 103. Ich habe jetzt den Eindruck bekommen, als ob daraus bezüglich der Fallzahlplanung sozusagen ein generelles Problem gemacht wird. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass sich das spezifisch auf die Studie 103 bei den unter 12-jährigen Kindern bezieht. Da gibt es nur wenige Patienten. Dort mit einer klassischen Fallzahlplanung zu arbeiten, ist einfach nicht realistisch und macht keinen Sinn. Ich möchte betonen: Dieses Problem bezieht sich auf die Studie 103 und nur darauf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja. Das hatten wir auch so gesehen. Ich persönlich bin auch ganz froh darüber, dass es nur so wenige betroffene Kinder gibt, auch wenn das dem Planungswillen mancher dann ein Stück weit zuwiderläuft. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Die Zulassung ist ja ab sechs Jahren erfolgt, trotzdem sind zwei Studien durchgeführt worden: einmal für Patienten zwischen sechs und elf Jahren und dann für Patienten ab zwölf Jahren. War auch das eine Auflage der Zulassungsbehörde? Man hätte ja auch eine Studie machen können, in der man Kinder ab sechs Jahren einschließt.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** Initially, it was thought that the dosage for the younger group would have to be different. If you look at the design of the 103 study in children, you see that there was part one where we had the PK/PD evaluation. The dosage that we chose due to PK modeling was the same. But we wanted to have upfront data regarding the younger population, because CF is a genetic disease. That's why they were separate.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wenn ich das kurz übersetzen darf: Der Grund für diese zwei unterschiedlichen Studien war der, dass Vertex ursprünglich davon ausgegangen ist, dass man für die Kinder und für die Heranwachsenden und Erwachsenen unterschiedliche Dosierungen benötigen würde. Deswegen war der Studie 103 eine pharmakokinetische Studie vorgeschaltet, die auch der Dosisfindung dienen sollte. Man wollte spezifisch für diese Altersgruppe Daten haben. Es stellte sich dann heraus, dass unterschiedliche Dosierungen nicht notwendig oder nicht angebracht waren, sodass man im Nachhinein sagen könnte: Okay, das hätte man auch mit einer Studie machen können. Aber zu dem Zeitpunkt, als diese Studien geplant worden sind, war das eben noch nicht bekannt, und die Möglichkeit unterschiedlicher Dosierungen war zumindest gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, haben Sie noch eine Nachfrage? – Ja, bitte.

**Frau Bickel:** Warum haben Sie das dann nicht als Metaanalyse zusammengefasst? Das hätte man an dieser Stelle ja machen können, wenn die Dosierungen nicht anders sind.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Es ist so, dass die Metaanalyse nicht so einfach war. Für die Safety-Aspekte ist sie gemacht worden, dort sind die Daten zusammengefasst

worden. Auf der Effektivitätsseite gab es das Problem, dass zum Teil die Endpunkte nicht die gleichen waren, also Exazerbationen bei der 103-Studie nicht mit drin waren, und es auch so war, dass bei den Patienten deutlich höhere FEV1-Ausgangswerte gestattet waren in der 103, das heißt sowohl von den Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenpopulation als auch von den Endpunkten her gab es ein paar Unterschiede, die eine Metaanalyse schwierig machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Damit ist das hinreichend beantwortet. – Eine Frage zum Schluss: Wie schätzen Sie – das ist ja auch schriftlich schon vorgetragen worden – in Ansehung der dargelegten Fakten den Zusatznutzen Ihres Produktes ein? Hoch, höher, am höchsten?

(Heiterkeit)

– Es ist keine rhetorische, sondern eine durchaus ernstgemeinte Frage, um einfach ein Gefühl dafür zu bekommen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir nehmen diese Frage natürlich auch sehr ernst. Wie wir in dem Dossier dargelegt haben, gehen wir aus verschiedenen Gründen von der höchsten Nutzenkategorie aus.

Den Punkt Mortalität haben wir jetzt noch nicht diskutiert, aber das ist, glaube ich, schriftlich hinreichend getan worden. Wir haben auch in der vorläufigen Nutzenbewertung durch den G-BA eigentlich keine grundsätzlichen oder wesentlichen Abweichungen von unserer Einschätzung gesehen. Insofern sehen wir jetzt auch keinen Grund, von unserer Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens abzuweichen bzw. diese zu verändern. Wir gehen nach wie vor davon aus, dass es die höchste Stufe ist bzw. unserer Ansicht nach sein sollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Olberg.

**Frau Olberg:** Ich habe noch eine Frage zu den Patientencharakteristika. Und zwar scheint es so, dass in beiden Studien jeweils zwischen den Studienarmen eine Gruppe vermehrt eine Vortherapie erhalten hat, vorrangig zur pulmonalen Lungenfunktion. Es lässt sich aber nicht erkennen, dass sich bei Patienten zwischen den beiden Armen, was den FEV1-Ausgangswert beispielsweise betrifft, Unterschiede gezeigt hätten, quasi eine Gruppe kränker gewesen wäre. Könnten Sie kurz eine Erklärung dazu geben, wie das zustande gekommen ist?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich bin mir nicht ganz sicher, ob wir die Frage richtig verstanden haben. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist die Frage, wie es zusammenpasst, dass es, obwohl es gewisse Unterschiede in der Vortherapie zwischen den Patientengruppen gegeben hat, keine Unterschiede beim FEV1-Ausgangswert gab. Habe ich das richtig so verstanden?

**Frau Olberg:** Genau. Bei den Patientencharakteristika sieht man ja, dass die Gruppen vergleichbar waren, also die Studienarme in der jeweiligen Gruppe, nicht zwischen den Gruppen. Da gibt es doch Unterschiede. Aber innerhalb einer Studie zwischen den Studienarmen sind die Patientencharakteristika zum größten Teil vergleichbar, also beispielsweise der

FEV1-Ausgangswert. Abweichend davon zeigt sich aber, dass wohl Gruppenunterschiede herrschen, was die Vortherapie angeht, vorrangig zur pulmonalen Lungenfunktion, also beispielsweise Wirkstoff Dornase alfa oder das Arzneimittel Seretide®. Haben Sie dazu eine Erklärung?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Im Moment habe ich keine.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I'm not sure if I understood the question correctly. The patient characteristics were different in terms of treatment before entry between the arms. Does that touch the STRIVE study? In the STRIVE 102 study in adolescents and adults, when we look back at patients a year before they were put on therapy in the clinical trials, the Ivacaftor patients actually had more hospitalizations than the placebo patients. It doesn't mean they were more severe or less severe, it is difficult to say when you look retrospectively. But it might lead to the difference in therapies. However, we know that FEV1 drives mortality and morbidity in cystic fibrosis. And, so, that's why it was the primary criterion in terms of inclusion: to have people that have been stable in terms of their lung function evaluated by FEV1. I hope this answers the question.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ist eine Übersetzung nötig?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es geht nicht um Sie, es geht um alle anderen. Es geht nicht darum, dass es einzelne verstehen, sondern ich muss Wert darauf legen, dass es jeder in diesem Raum versteht, sonst könnte sich jemand später freudig erregt darauf berufen, dass irgendjemand hier irgendetwas nicht verstanden hätte. Also, bitte schön.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Okay. Also der Kommentar bezieht sich auf die 102- oder auch STRIVE-Studie genannte Studie, das heißt also auf die Heranwachsenden und Erwachsenen. Es war so – und das geht bis ein Jahr, bevor die Ivacaftor-Therapie begann –, dass es innerhalb der Vortherapie Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gegeben hat, so war zum Beispiel die Rate der Hospitalisierungen in der späteren Ivacaftor-Gruppe höher als in der späteren Placebo-Gruppe.

Dazu, ob das möglicherweise hier einen Einfluss gehabt haben könnte, kann man generell sagen: Dadurch, dass FEV1 als wichtigster Marker für Morbidität und Mortalität das Kernkriterium war, um die Vergleichbarkeit der Studiengruppen sicherzustellen, ist eben in erster Linie FEV1 und auch eine Stabilität des FEV1 als Kriterium benutzt worden, und diese möglichen Unterschiede in der Vortherapie wurden als nicht so bedeutsam betrachtet. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Olberg hatte ja schon gesagt, dass ihre Frage beantwortet war, nachdem englisch vorgetragen wurde. Meine Frage: Hat sich aus der Übersetzung heraus für jemand anderen noch eine Frage ergeben? – Herr LangHeinrich, bitte schön.

**Herr Dr. LangHeinrich:** Ich möchte wissen, wie sich das ergeben hat, dass in der Ivacaftor-Gruppe mehr Hospitalisierungen waren?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ein Jahr vor dem Studienstart hat sich einfach gezeigt, dass für die Patienten, die dann ein Jahr später zur Ivacaftor-Gruppe wurden, die Hospitalisierungsrate ein Jahr zuvor höher war als bei den Patienten, die dann später zu Placebo-Patienten wurden.

**Herr Dr. LangHeinrich:** War das ein zufälliges Ergebnis?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben keine mögliche Erklärung dafür.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Er hat es ja gesagt: zufällig. – Frau Nahnauer, jetzt die Frage.

**Frau Dr. Nahnauer:** Haben Sie Erkenntnisse darüber, inwieweit sich bei der Vortherapie bzw. der Begleittherapie unter Ivacaftor der Verbrauch von Antibiotika oder von Beimedikationen reduziert, inwieweit er zurückgeht?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein, dazu können wir im Moment nichts Konkretes sagen.

**Frau Dr. Nahnauer:** 96 Wochen ist ja schon ganz schön lange. Haben Sie dort Erkenntnisse zur Hospitalisierung?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Diese Verlängerungsstudie, die wir zur Hospitalisierung haben, ist eine nicht vergleichende Studie. Es gibt eine Reduktion in den Hospitalisierungen in den 96 Wochen, aber es ist, wie gesagt, eine Open-Label-Verlängerungsstudie.

**Frau Dr. Nahnauer:** Das haben wir verstanden. Danke schön.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Also, eigentlich habe ich Fragen zum Thema „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, wenn das jetzt angebracht ist, Herr Vorsitzender.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie das. Sonst sind wir fertig.

**Herr Reimann:** Mich würde interessieren: Was halten Sie für angemessen, um eine qualitätsgesicherte Anwendung dieses ja nun nicht sehr günstigen Arzneimittels sicherzustellen?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Ivacaftor ist ein Beispiel für eine persönliche Medizin, und wir haben einen genetischen Test, der genau die Patienten identifiziert, bei denen Ivacaftor funktioniert. Spiegelbildlich zeigt dieser auch genau die Patienten, bei denen Ivacaftor nicht funktioniert. Dieser Test ist bei über 90 Prozent von Mukoviszidose-Patienten meist schon kurz nach der Geburt gemacht worden. Diese Information existiert also.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann.

**Herr Reimann:** Wenn Sie eine Nachfrage gestatten: Ganz klar, das Arzneimittel ist ja nur indiziert für Patienten mit G551D-Mutation. Voraussetzung ist natürlich, dass eine entspre-

chende Mutationsanalyse gemacht und diese Mutation nachgewiesen wurde. Sehen Sie weitere Notwendigkeiten, um eine qualitätsgesicherte Anwendung sicherzustellen?

Um es direkt zu sagen: Es handelt sich um ein Arzneimittel, das erhebliche Therapiekosten auslöst und das natürlich potenziellen Nutzen für den Patienten haben kann. Aber was halten Sie für angemessen für die Überprüfung des Intervalls, um einen Non-Responder, um Patienten, die nicht respondieren, zu identifizieren? Die können ja, wie wir wissen, aus vielen Gründen nicht respondieren: aus biologischen Gründen, aber natürlich auch aus mangelnder Adhärenz. Welchen Zeitraum halten Sie da für angemessen, und welche Strukturmerkmale halten Sie für notwendig, um sicherstellen, dass die Einrichtung, die die Ersteinstellung vornimmt, tatsächlich auch weiß, was sie tut?

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben keine Untergruppen gesehen, die man generell als Non-Responder identifizieren könnte. – Ich werde meine Kollegin aus der Medizin konsultieren.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** So, two things. When we looked at the patient demographics, at baseline we could not identify either from gender, age, weight, level of FEV1 whether it would be below or over 70 per cent. We could not predict which patients would respond better or not. We have not been able to do so probably because the numbers of patients are too low to correlate sweat chloride and because every single patient lowered his sweat chlorides very significantly. So, we have not been able to correlate this with the FEV1 response. So, it's very difficult to use sweat chloride as a measure of response clinically.

We looked at something else retrospectively; so, it's a post-hoc analysis, but still we looked at it. We looked at all the patients that we considered had a lower FEV1 response. That was 5 per cent points absolute change or lower. And then these patients actually, whether it'd be in the adult, the adolescent trial or in the child trial ENVISION, even in these patients there is a clinically significant response in pulmonary exacerbations in STRIVE in weight and in FEV1. Even if the FEV1 increase is lower than in the bigger group of Ivacaftor patients, it's still bigger than with those patients on placebo.

So, it's very difficult to identify a patient who does not respond. We haven't found any that does not respond clinically at all. Now, the response – when it happens – happens soon, within 15 days. 15 days was the first time point in the clinical trials, so it may be before, but we don't know. So, at 15 days, which was the first time point, you should have a response. We see it also in the phase 2 trial that was published in the *New England Journal* previously: When you stop Ivacaftor the sweat chloride bumps back up. It's a switch on, switch off. So, from a clinical perspective it is probably very easy to see if a patient is on the drug or not and responding or not.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann nochmals.

**Herr Reimann:** So, if I got this right: You say that at the latest after four weeks you would expect a response to the drug.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann!

**Herr Reimann:** Ich übersetze es sofort. – So if the patient isn't responding after four weeks, you would recommend to withdraw the drug. Is that correct? – Also, meine Übersetzung – –

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** No. It's not correct.

**Herr Reimann:** Okay.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung! Achtung! Herr Reimann, ich darf Sie jetzt bitten, zunächst das zu übersetzen, weil gerade die Patientenvertretung bei diversen Informationsveranstaltungen immer sehr großen Wert darauf legt, dass die Geschäftssprache Deutsch ist. Dass dann ein auch nur themenbezogener Patientenvertreter diese Regel durchbricht, muss ich als einigermaßen ungewöhnlich bezeichnen. Übersetzen Sie es bitte, und dann bekommen wir die Antwort in Deutsch, und dann diskutieren wir alle gemeinsam.

**Herr Reimann:** Herr Vorsitzender, ich wollte es gerade übersetzen. Aber Sie haben mich unterbrochen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber üblicherweise erteile ich hier das Wort, und üblicherweise findet hier keine Zwiesprache statt. Ich bitte auch Sie, sich daran zu halten. Also, bitte schön.

**Herr Reimann:** Ich hatte mich gemeldet. Meine Frage war – –

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ob Sie sich gemeldet haben, spielt keine Rolle. Ob ich Ihnen das Wort erteilt habe, spielt eine Rolle, und das haben Sie jetzt.

**Herr Reimann:** Meine Frage war, ob man aus der Antwort von Frau LeCamus schließen kann, dass spätestens ab vier Wochen ein Responder-Patient erkannt werden kann, das heißt, ob man sagen kann, dass, wenn der Patient innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Medikation nicht reagiert, ein Absetzen angezeigt wäre. Das war meine Frage.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich glaube, Frau LeCamus ist darauf in ihrem etwas längeren Statement schon eingegangen, sodass ich in der Übersetzung verkürzen kann.

Sie hat darauf hingewiesen, dass es nicht möglich war, irgendeine Subgruppe anhand von Alter, Geschlecht, Gewicht, FEV1-Ausgangswert oder was auch immer zu definieren, die nicht auf Ivacaftor angesprochen hat. Es gibt also keine Subgruppen, die nicht auf Ivacaftor ansprechen. Wenn man hingegen den Schweißtest als Marker nimmt, der sicherlich nicht dazu geeignet ist, irgendwelche klinischen Dinge wie FEV1 vorherzusagen, kann man sehen, dass Ivacaftor eine On-off-Therapie ist. Das heißt, sobald man Ivacaftor gibt, geht der Schweißgehalt signifikant nach unten; sobald man es absetzt, geht es sehr, sehr schnell wieder auf den Ausgangswert hinauf. Insofern haben wir keine Daten dazu, dass es möglich wäre, Ivacaftor nach einer gewissen Zeit abzusetzen. Nach den Daten, die wir haben, ist das nicht möglich und keine gute Idee.

Was wir hingegen wissen, ist, dass die Patienten in aller Regel innerhalb von 15 Tagen ansprechen. Das läuft – dahin ging ja auch Ihre Frage – letztendlich darauf hinaus, dass, wenn

nach vier Wochen kein Ansprechen zu sehen ist, dann auch keines zu erwarten wäre. Wobei man sagen muss: Wirkliche Non-Responder haben wir nicht gesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Herr Heckemann und Herr Reimann. Bitte.

**Herr Dr. Heckemann:** Es waren ja hier durch die Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten mit der schweren Lungenerkrankung nicht dabei. Ich gehe aber davon aus, dass diese Behandlung für sie besonders wichtig ist und dass sie in der praktischen Therapie nicht von ihr ausgeschlossen werden. Das wäre als Frage noch einmal zu formulieren.

Meine zweite Frage lautet: Es ist sehr schwer einzuordnen, was die prozentuale Veränderung von 10 und 12 Prozent bei FEV1 bedeutet. Wäre es möglich, zu sagen, wie hoch die prozentuale Veränderung hätte sein müssen, um eine Normalisierung zu bekommen? Die ist sicher bei der Erkrankung nicht erreichbar; es geht mir nur darum, die Zahl ein bisschen besser einordnen zu können. Ich kann mit 10 Prozent wenig anfangen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Becker.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Eine Normalisierung ist nicht möglich bei Patienten, die eine existierende pulmonale Krankheit haben. Diese haben Narben und andere permanente Schäden im Lungengewebe. Wir können allerdings die Situation stabilisieren; und das ist auch sehr wichtig.

Sie haben auch gefragt, was bei den Patienten mit schweren Erkrankungen geschieht, das heißt bei Patienten mit weniger als 40 Prozent FEV1. Das ist ein Maß der Lungenfunktion. Dazu möchte ich mich gerne mit meiner Kollegin beraten.

(Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht noch ein kurzer Kommentar zu der Frage nach dem Normalwert des FEV1. Der Normalwert per definitionem ist 100; das entspricht 100 Prozent des erwarteten, sprich auch altersentsprechenden Wertes. Das heißt, die tatsächliche Lungenfunktion bleibt zwar beim Gesunden immer bei 100, geht trotzdem altersentsprechend natürlich langsam zurück. Aber das repräsentiert dieser Wert 100.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** We have conducted a named patient program that was an expanded access program first opened in the United States over a year ago. That stopped when it was approved in the United States. The named patient program is still open in Europe and Australia, it is open to those patients that have an FEV1 below 40 per cent. We have over 100 patients in this program. These patients receive results; they are very consistent with those from the clinical trials in terms of gaining FEV1 and gain in weight. The data are very scarce because it's a named patient program; it's not a clinical trial. Some of these data have been published or at least presented at the Muko e. V. conference in Germany. There were 17 patients in Germany in this program.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte kurz übersetzen.

**Herr Becker (Vertex Pharmaceuticals):** Die kurze Übersetzung lautet: Wir werden diese Frage studieren. Wir haben aber einige Informationen aus dem STRIVE-Trial, weil die 40-Prozent-Grenze beim Screening das Gate war, das bei Patienten erlaubt war, die an klinischen Versuchen teilnahmen. Aber vor Beginn der Versuche gab es in acht Fällen oder so eine Verschlechterung, sodass wir eine Handvoll Patienten hatten, die unter 40 Prozent FEV1 hatten, also eine sehr schwere Lungenkrankheit hatten. Bei diesen Patienten haben wir Verbesserungen gesehen, die ähnlich waren wie bei den Patienten mit über 40 Prozent. Beantwortet das die Frage?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht noch kurz ergänzend: Es gibt darüber hinaus ein sogenanntes Named-Patient-Programm, das heißt ein Programm, bei dem Patienten, die namentlich bekannt sind, Zugang zu Ivacaftor haben, obwohl sie eigentlich die Kriterien nicht unbedingt erfüllen, in dem Fall das Kriterium „FEV1 von mindestens 40 Prozent“. Dieses Programm läuft in den USA, in Europa und auch in Australien. Darin sind bisher über 100 Patienten eingeschlossen, wie gesagt, alle mit einem FEV1 von weniger als 40 Prozent. Die Ergebnisse, die man bisher sieht, sind sehr konsistent mit den Ergebnissen aus den klinischen Prüfungen, obwohl natürlich so ein Named-Patient-Programm an sich selber keine klinische Studie ist, aber doch halt Hinweise darauf liefert, wie sich Patienten mit diesen Bedingungen verhalten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Reimann, bitte.

**Herr Reimann:** Ich möchte noch einmal auf die Voraussetzungen für die qualitätsgesicherte Anwendung zurückkommen. Wir hatten herausgearbeitet: G551D – natürlich – und Absetzen nach vier Wochen, wenn der Patient nicht respondiert.

Meine dritte Frage war ja, inwiefern Sie es für erforderlich halten, dass die Anwendung zuerst in einem anerkannten CF-Zentrum eingeführt wird. Oder ist das egal?

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I think it's an excellent question, probably not for us to answer.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Richtig.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** I would leave it in the hand of the CF expert community. As a medic I would definitely prefer CF centers that have the expertise to organize care. But it's a personal response; it's definitely not a Vertex response.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Antwort lautet, dass die Frage gut war, aber eigentlich nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zu beantworten ist, sondern von denjenigen, die Verantwortung für Arzneimittelsicherheit und qualitätsgesicherte Anwendung tragen. Es ist schade, dass der Kliniker heute nicht da ist. Das ist eine Fragestellung, mit der auch wir uns befassen müssen. – Wir haben jetzt Frau Zentner und Frau Eckhardt.

**Frau Dr. Zentner:** Ich habe noch eine Frage zum Endpunkt Exazerbationen. Sie haben ja erwähnt, dass es in den Zulassungsstudien sowohl signifikante Unterschiede bei den Kindern als auch bei den Jugendlichen und Erwachsenen gab. Mich würde Ihre Einschätzung



zur Nachhaltigkeit dieser Effekte interessieren, denn zumindest die EMA hat da ja schon Langzeitdaten gefordert, weil gewisse Zweifel bestehen, ob dieser Effekt wirklich langfristig nachweisbar bleibt.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Also zum einen: Die Exazerbationen selber waren ja nur in 102 ein Endpunkt, also bei den Heranwachsenden und Erwachsenen. Mir sind jetzt aus den 96-Wochen-Daten keine Hinweise bekannt, die auf irgendeine Abschwächung des Effektes hinweisen würden.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Herrn Becker (Vertex Pharmaceuticals))

Der Abstand bleibt also auch in den 96-Wochen-Daten gleich. Wir sehen keine Hinweise darauf, dass der Effekt in irgendeiner Weise ausgewaschen wird oder abnimmt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Nur noch einmal eine Nachfrage: Die EMA hat Sie ja gebeten, noch eine Extensionsstudie, also eine Langzeitbeobachtung zu machen. Welche Endpunkte hat die EMA da besonders in den Fokus genommen?

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The variables in the long-term study are long-term safety, looking specifically at the six- to eleven-year-olds, looking at the patients with hepatic impairment and looking at the patients with CF and cardiac diseases. We will also be looking at pregnancies, because pregnancy was, as usual, an exclusion criterion in our clinical trials. And we will also be looking at death rates and side effects. It's really long-term safety only. Patients will be looked at in the UK and the US for five years. We recognize that there are good registries elsewhere in the world but by covering the US and the UK – they use the same processes to register their patients – we cover more than half of the target population in the world.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte kurz übersetzen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Kurze Übersetzung: Diese von der EMA geforderte Langzeitbeobachtung bezieht sich nahezu ausschließlich auf die Sicherheitsaspekte und die Verträglichkeitsaspekte, nicht so sehr auf die Effektivitätsaspekte. Bei den Punkten, die untersucht werden, geht es speziell um die Verträglichkeit bei den sechs- bis elfjährigen Patienten. Es geht um Patienten mit Leberfunktionsstörungen, es geht um Patienten mit kardialen Erkrankungen, Komorbiditäten. Es geht um die Frage, welchen Einfluss Ivacaftor auf eine Schwangerschaft hat und umgekehrt. Es wird auch auf die Überlebensraten geschaut. Das passiert in Patientenregistern in den USA und dem UK für mindestens fünf Jahre. USA und UK wurden deshalb ausgewählt, weil in diesen beiden Ländern die Registrierungsprozesse für Patienten sehr, sehr ähnlich sind und damit eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Gleichzeitig decken diese beiden Register etwa 50 Prozent aller Patienten ab.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** The other variables we will be looking at are the specific patients with FEV1 below 40 per cent, and we will also be looking at pulmonary exacerbations and the changes in the sputum in the long run.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Eine weitere Variable, die noch betrachtet wird, ist der Effekt, über den wir vorhin schon diskutiert haben: FEV1 unter 40 Prozent. Dann geht es um die pulmonalen Exazerbationen, und es geht um – auch darüber haben wir schon diskutiert – diese Infektionsrate, diese Bakterienrate im Sputum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wieso waren die unter 40er, die jetzt nachbetrachtet werden, nicht von Anfang an dabei? Weil erwartet wird, dass es hier kein entsprechendes Ansprechen gibt, oder?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich möchte sichergehen. Moment.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals))

Es ging dabei darum, eine stabile Patientenpopulation zu haben, und das ist offensichtlich ein generelles Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien für sämtliche Studien, die bisher bei der zystischen Fibrose gemacht worden sind. Es ist also eine Art Standardverfahren oder Standardausschlusskriterium.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Also nicht ergebnisgeleitet?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Soweit wir es beurteilen können. Okay.

**Frau LeCamus (Vertex Pharmaceuticals):** Last point regarding the safety long-term evaluation. This is a proposal that is under review with the European authorities, so we don't have the final version yet.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Der letzte Punkt hierzu. Alles, was wir zur Langzeitbeobachtung gesagt haben, ist zurzeit noch unter Review durch die europäischen Behörden, also im Wesentlichen die EMA. Das heißt, das ist nicht notwendigerweise endgültig. Ich wüsste jetzt nicht, weshalb es große Abweichungen geben sollte, aber technisch ist das momentan ein Vorschlag, der evaluiert wird, jedoch noch nicht final ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Eckhardt, bitte.

**Frau Eckhardt:** Ich wollte noch einmal auf die Responder-Patienten zurückkommen. So ganz ist mir nicht klar, ob Sie jetzt eine Notwendigkeit sehen, Responder zu überprüfen, oder ob Sie der Auffassung sind, dass es eigentlich keine Non-Responder gibt, weil Sie bei allen Patienten, auch wenn sie nicht diese Veränderungen beim FEV1 erreicht haben, Unterschiede bezüglich der Exazerbationsraten und anderen Punkten gesehen haben. Könnten Sie das noch einmal darstellen?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Zum letzten Punkt: Ja, es ist richtig, auch bei den Patienten, die eine Verbesserung des FEV1 um weniger als 5 Prozent hatten, hat es eine ganze Reihe von anderen klinisch signifikanten Verbesserungen gegeben, sodass wir sie nicht als Non-Responder bezeichnen würden.

Wir haben, wie gesagt, weiterhin beobachtet, dass die Patienten prinzipiell nach 15 Tagen ein Ansprechen gezeigt haben, sodass wir uns – dies wurde vorhin schon kurz andiskutiert – zum Beispiel eine Regelung vorstellen könnten, derzufolge es für die Patienten, die nach vier Wochen nicht angesprochen haben, nicht wirklich Sinn macht, die Ivacaftor-Therapie fortzuführen. Aber, wie gesagt, das ist eine theoretische Überlegung. In den Studien haben wir so etwas nicht gesehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich habe jetzt noch drei Wortmeldungen, dann schließe ich die Rednerliste. Ich sage ausdrücklich: Wir machen hier kein pharmakologisches Symposium, in dem über alle Fragen, die von allgemeinem Interesse sind, diskutiert wird, sondern wir machen eine Anhörung. Deshalb bitte ich wirklich, die Fragen jetzt auf den Punkt zu konzentrieren.

Herr Reimann, bitte schön, danach Herr Heckemann und Herr Lack.

**Herr Reimann:** Die vorletzte Beantwortung hat bei mir wiederum eine Frage ausgelöst. War nun FEV1 kleiner 40 Prozent ein Ausschlusskriterium bei der 770-102-Studie oder nicht?

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) berät sich mit Frau Le-Camus (Vertex Pharmaceuticals))

Jetzt habe ich auf Deutsch gefragt, und jetzt haben wir auf der anderen Seite wieder die Übersetzungsprobleme.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch richtig. Ihre Frage hat jetzt jeder verstanden, und die Antwort bekommen wir übersetzt.

Es war ein Ausschlusskriterium. Diese Frage ist hier eben schon so beantwortet worden, und das ist nicht willkürlich gesetzt, sondern es ist Standard bei allen Studien dieser Art. Das ist hier eben so gesagt worden.

(Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals) nickt)

**Herr Reimann:** Dann habe ich aber eine Nachfrage: Ist der Range des Ausgangswertes des FEV1 bei der Studienpopulation der Studie 102 in der Zusammenfassung mit 31 bis 98 Prozent richtig wiedergegeben? Wie ist das dann zu erklären?

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Das ist so zu erklären, dass einige Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings noch ein FEV1 von 40 Prozent hatten, zum Zeitpunkt des tatsächlichen Studienbeginns eine Verschlechterung hatten und faktisch unter 40 Prozent waren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch schon gesagt worden. – Herr Heckemann, Herr Lack.

**Herr Dr. Heckemann:** Jetzt greifen wir das Thema auf, das ich vorhin schon angesprochen hatte, als ich die 10 Prozent nicht richtig bewerten konnte. Jetzt weiß ich, dass Patienten mit FEV1 unter 40 ausgeschlossen wurden. Der Durchschnitt muss also mindestens 50 gewesen sein. Ich komme zu meiner Frage. Es geht bei 10 Prozent mehr um Absolutprozent; das bedeutet, aus 50 werden 60, nicht 55. Sie sagten aber vorhin, dass es auch welche gab, die

weniger als 5 Prozent Verbesserung hatten. Dann muss es ja auch viele gegeben haben, die weit über 10 Prozent Verbesserung hatten. Sind diese beiden dann am Ende wirklich noch vergleichbar? Kann ich sagen, dass das sowohl auf den mit 15 Prozent als auch auf den mit 5 Prozent Verbesserung zutrifft? Damit sind wir auf jeden Fall bei der Frage: Wie bewerte ich in Zukunft die Therapie, und wer bekommt alles die Therapie? Ist es wirklich richtig, dass auch der, der nur 5 Prozent Verbesserung hat, weiterhin die gleiche Therapie bekommt wie der, der vielleicht 20 Prozent Verbesserung hat? Hinsichtlich der Kosten wäre das eine interessante Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie können uns eine Antwort geben. Ich sage, das ist eine Frage, die eigentlich der Gemeinsame Bundesausschuss beantworten muss. Aber Sie können uns vielleicht eine Hilfestellung geben, weil wir ja die Aufgabe haben, unter anderem auf Basis der Ergebnisse, die hier vorliegen, und der Studien zu sagen, für wen es Sinn macht und für wen nicht. Wir haben ja schon Subgruppen und Subpopulationen gebildet und dann entsprechende Verordnungseinschränkungen vorgenommen. Bitte schön, geben Sie uns Hinweise.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Ich denke, das haben wir bereits getan. Wie bereits ausgeführt, wurden auch bei den Patienten, deren Verbesserung des FEV1 weniger als 5 Prozent betrug, sehr signifikante und relevante Verbesserungen gesehen. Es ist, glaube ich, nicht unsere Aufgabe, zu sagen, wo man da jetzt eine Grenze ziehen sollte oder ob überhaupt eine Grenze gezogen werden sollte. Dazu, denke ich, sollten wir uns vonseiten der Firma nicht äußern. Das sollten wir dem G-BA überlassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lack. – Die Frage hat sich erledigt. Dann frage ich der guten Ordnung halber noch einmal: Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch Fragen zu den Patientenzahlen. Einmal wird auf 79 Zentren Bezug genommen. Da wäre die Frage: Gibt es weitere Zentren, oder findet die Behandlung auch im niedergelassenen Bereich statt? Dann ist aufgefallen, dass Sie die Verstorbenen bei Ihrer Berechnung herausrechnen, das IQWiG hingegen nicht. Vielleicht könnten Sie dazu kurz etwas sagen.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Wir sind der Ansicht, dass es relativ unwahrscheinlich ist, dass verstorbene Patienten Ivacaftor bekommen. Aus dem Grund haben wir es für angemessen gehalten, sie aus der Berechnung herauszunehmen. Bis auf diesen Punkt sind wir mit der IQWiG-Berechnung aber völlig d'accord. Wir haben, wie auch in unserer Stellungnahme schriftlich dargelegt, die neuesten, gerade verfügbar gewordenen Zahlen herangezogen, sodass sich eine kleine Abweichung ergibt. Das heißt, wir gehen von rund 170 Patienten aus. Die Frage, wie viele Patienten außerhalb der hier erfassten Zentren behandelt werden, können wir nicht exakt beantworten. Wir gehen davon aus – das weiß Herr Reimann vielleicht sogar besser als wir –, dass es eine kleine und überschaubare Zahl ist. Aber wir können das nicht wirklich sicher quantifizieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Hier wird jetzt niemandem das Wort abgeschnitten. Ich sage nur: Das war das letzte Mal, dass wir solch eine Anhörung im Rahmen einer Sitzung ge-

macht haben. In Zukunft werden separate Anhörungstage festgesetzt, damit wir über die Dinge auch mit der gebührenden Sorgfalt diskutieren können. – Herr Reimann und dann Frau Zentner. Bitte sehr.

**Herr Reimann:** Hat sich erledigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nein, bitte. Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Reimann:** Ich sagte ja: Es hat sich erledigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zentner, bitte.

**Frau Zentner:** Ich schließe unmittelbar an die Nachfrage von Herrn Nell an. Sie hatten ja erwähnt, dass Sie die Verstorbenen herausgerechnet haben. In der Datenbank bilden Sie ja Daten von 1995 bis 2011 ab. Das gesamte Jahr 2011 ist dort aufgeführt. Jetzt die Frage an Sie: Warum rechnen Sie sämtliche Verstorbene aus dieser Patientenzahl heraus, einschließlich die, die das gesamte Jahr 2011 abbilden? Die werden ja nicht alle am 1. Januar verstorben sein.

**Herr Hieke (Vertex Pharmaceuticals):** Okay, das ist ein Punkt. Die Informationen über den genauen Todeszeitpunkt dieser Patienten lagen uns schlichtweg nicht vor, um das dann sozusagen teilweise pro rata hineinzurechnen. Diese Informationen liegen schlichtweg nicht vor.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei unseren Gästen für die aus meiner Sicht überraschend lange Anhörung. Sie können daraus ersehen, dass wir uns die Dinge nicht einfach machen und durchaus bemüht sind, über die Fragestellungen, die von allgemeinem Interesse sind, offen zu diskutieren. Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und dass Sie dann auch noch als Übersetzer tätig waren. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Wir werden uns dann mit der gebotenen Ernsthaftigkeit mit der Bewertung beschäftigen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.38 Uhr