

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues  
Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Februar 2015

## Inhalt

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

## 1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 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 Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 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 Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 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. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird vom G-BA erst nach Erreichen der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze bestimmt und die Fragestellung, ob ein Orphan Drug einen Zusatznutzen gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, wird erst zu diesem Zeitpunkt bewertet. Die dann durchgeführte Nutzenbewertung eines Orphan Drug gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie kann auch zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachgewiesen ist.

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**

Der Wirkstoff Ivacaftor wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 7. Februar 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. Juli 2014 hat der Wirkstoff Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, die als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerFO am 28. August 2014 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ [Erweiterung des Anwendungsgebiets um die folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R] beim G-BA eingereicht.

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 (IQWiG G14-09) beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten 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 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 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studie VX12-770-111 (im Folgenden Studie 111 genannt) vor, die der Zulassung zugrunde liegende Hauptstudie. Es handelt sich um eine Phase-III-Studie, die multizentrisch, doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert mit Crossover-Design die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo über eine jeweils 8-wöchige Behandlungsphase mit einer erweiterten offenen Behandlungsphase für weitere 16 Wochen untersucht hat. Dabei schloss Studie 111 Patienten mit einer non-G551D-Gating-Mutation im Alter von 6 Jahren oder älter ein. Die Studienpopulation umfasste 39 Patienten, davon 8 (20,5 %) Kinder im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren.

Von den in der Studie untersuchten Mutationen sind für die Nutzenbewertung von Relevanz: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R.

Patienten mit der häufigsten Gating Mutation, G551D, die dem Anwendungsgebiet der ersten Nutzenbewertung von Ivacaftor entsprechen, waren für die Studie 111 explizit ausgeschlossen. Weiterhin war die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung, wie schon in den zur ersten Nutzenbewertung von Ivacaftor herangezogenen Studien, nicht möglich.

Die lediglich 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Ivacaftor in der Patientenpopulation auf der Basis der früher durchgeführten Studien 102 und 103 zu zeigen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die vom pU gewählte Studiendauer für die Messung patientenrelevanter Endpunkte ggf. zu kurz ist.

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die genannte Zulassungsstudie 111 sowie auf das Herstellerdossier und die Unterlagen der EMA. Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen die Daten aus der 8-wöchigen Behandlungsphase vor, im Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der weiteren offenen und nicht kontrollierten Behandlungsphase präsentiert.

Ergebnisse für die nach Alter gebildeten Gruppen, Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsenen, wurden aufgrund der geringen Fallzahl für die 6- bis 11-Jährigen nicht gesondert dargestellt. Zudem wird durch die gemeinsame Beurteilung der Altersgruppen die qualitative Aussage zum Zusatznutzen nicht verändert.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wie folgt bewertet: Für Patienten mit den folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

### Begründung:

#### **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. Auf Basis der Angaben im Dossier kann für die beiden Endpunkte festgehalten werden, dass ein kausaler

Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität aufgrund der Veränderung des jeweiligen Surrogates nicht dargelegt wird.

Zusammengenommen kann hinsichtlich der Mortalität aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

## **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 111 wurden hinsichtlich des FEV1% und des BMI jeweils statistisch signifikante Vorteile erzielt. Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit einer milden oder moderaten, nicht aber mit einer schweren Lungenerkrankung eingeschlossen wurden ( $FEV1(\%) \geq 40$  zu Beginn). Dementsprechend ist der Effekt von Ivacaftor auf diese Population beschränkt.

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, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

In Studie 111 wurden Ereignishäufigkeit (Behandlungstage), Dauer, Anzahl der Hospitalisierungen und Anzahl mit i.v.-Antibiotikabedarf erfasst. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings zwischen den Behandlungsgruppen für keinen der genannten Operationalisierungsansätze.

Die im Stellungnahmeverfahren übermittelten Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie 111 sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt beurteilbar, sie ermöglichen keine valide Beurteilung eines möglichen Effekts der Behandlung auf die Rate pulmonaler Exazerbationen.

## **Lebensqualität**

Die Lebensqualität wurde anhand eines validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments [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 der Studie war in der Domäne „Atmungssystem“ eine statistisch signifikante Verbesserung unter Ivacaftor zu verzeichnen. Das Konfidenzintervall des Unterschiedes liegt über dem vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen minimalen klinisch bedeutsamen Unterschiedes von 4, allerdings ist die Übertragbarkeit dieses Wertes auf die vorliegende Studienpopulation nicht abschließend beurteilbar.

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

## **Nebenwirkungen**

Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil in dieser Studie vergleichbar mit dem Profil in den Studien bei Patienten mit G551D-Gating-Mutation. Es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen, dies gilt auch für die im Stellungnahmeverfahren übermittelten Daten der offenen Verlängerungsphase der Studie 111.

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 insbesondere eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird.

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

Eine vom IQWiG gestellte Anfrage an den Registerbetreiber „Mukoviszidose Institut gGmbH“ zur Häufigkeit der relevanten Mutationen hat ergeben, dass bei 6532 getesteten und lebenden Patienten mit CF 2 homozygote und 9 heterozygote relevante Mutationen im Jahre 2012 nachgewiesen waren, einschließlich der S549N-Mutation. Bezogen auf die im Jahr 2012 lebenden Patienten mit zystischer Fibrose und unter Beachtung des GKV-Anteils und der Altersgruppe  $\geq 6$  Jahre, resultieren ca. 10 bis 11 Patienten in der Zielpopulation:

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ivacaftor (Kalydeco<sup>®</sup>) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Januar 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002494/WC500130744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002494/WC500130744.pdf)

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

Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2015).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2015)

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

keine

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 28. Juli 2014 hat der Wirkstoff Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, die als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. August 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Pat. ab 6 Jahren mit einer Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen“ beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Dossiereinreichung für die genannte Erweiterung des Anwendungsgebiets ist der 28. August 2014.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2014 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten 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. Oktober 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 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.

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 und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken