

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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	6
4. Verfahrensablauf	7
5. Beschluss	9
6. Anhang	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B. Bewertungsverfahren.....	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung.....	18
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	26
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	27
5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	36
D. Anlagen.....	41
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	41

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 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-Liste (Lauer-Liste) 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) 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 Methoden¹ 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:

¹ 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 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 ≥ 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®) 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

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) 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. **Beschluss**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 19. März 2015 (BAnz AT 16.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) wie folgt ergänzt:

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet)

Beschluss vom: 19. Februar 2015
In Kraft getreten am: 19. Februar 2015
BAnz AT 05.05.2015 B2

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28.Juli.2014:

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) (Kalydeco®) ist angezeigt 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]

Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) 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:

Patienten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen für die Gruppe der Patienten mit den folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R: Geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 111)²

Mortalität
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)

² Studie 111: Crossover Design, so dass die N=38 eingeschlossenen Patienten bis auf einen Studienabbrecher sowohl eine 8-wöchige Placebo- wie auch eine Ivacaftor-Phase durchlaufen haben.

Morbidität				
Veränderung des FEV₁ (%) nach 8 Wochen				
Gruppe (N)	Ausgangswert	Differenz 8 W.	Unterschied [95%-KI]	p-Wert (Gesamt, Subgruppe Alter 6-11)
Placebo (N=37)	79,34 %	- 3,19 %	10,68 % [7,26; 14,10]	<0,0001
Ivacaftor (N=38)	76,37 %	7,49 %		
Veränderung des BMI nach 8 Wochen				
Gruppe (N)	Ausgangswert (LSMW)	Differenz 8 W.	Unterschied [95%-KI]	p-Wert (Gesamt, Subgruppe Alter 6-11)
Placebo (N=37)	22,53	0,016	0,66 [0,34; 0,99]	<0,0001
Ivacaftor (N=38)	22,24	0,68		
Pulmonale Exazerbationen				
Gruppe	Patienten mit Ereignis (%)		Unterschied [95%-KI]	p-Wert
Anzahl Exazerbationen				
Placebo (N=37)	8		k. A.	0,57
Ivacaftor (N=38)	9			
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen				
Placebo (N=37)	5		k. A.	0,45 ³
Ivacaftor (N=38)	2			
Dauer der jeweiligen Exazerbation				
Gruppe	Mittelwert, Tage		Unterschied [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=37)	4,43		k. A.	0,22 ⁴
Ivacaftor (N=38)	2,92			
Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“				
Gruppe	Ausgangswert	Woche 8	Unterschied [95%-KI]	p-Wert
Gepooltes Ergebnis				

³ McNemar-Test (Angaben des Dossiers).

⁴ Wilcoxon Rangsummentest (adjustiert für die Zeit in jeweiligen Behandlungsperioden).

Placebo (N=37)	74,55	73,15	9,61 [4,49; 14,73]	0,0004
Ivacaftor (N=38)	70,61	80,24		

Nebenwirkungen			
UE; SUE; UE, die zu Studienabbruch führen			
Gruppe	UE, N (%)	SUE, N (%)	UE, die zu Studienabbruch führen
Placebo (N=37)	31 (83,8 %)	7 (18,9 %)	1 (2,7 %)
Ivacaftor (N=38)	28 (73,7 %)	4 (10,5 %)	0

Verwendete Abkürzungen: k. A. = keine Angabe im Dossier, KI = Konfidenzintervall, LSMW = least square Mittelwert, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, vs. = versus, W. = Wochen

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

Anzahl: ca. 10 bis 11 Patienten⁵

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®) 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

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.

⁵ Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG 2014 G14-09.

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor (nAWG)	22.088,67 €	20.825,99 € [1,77 € ⁶ ; 1.260,91 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ivacaftor	271.481,66 €

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 5. Mai 2015
BAnz AT 05.05.2015 B2
Seite 1 von 3

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 neues Anwendungsgebiet**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 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 19. März 2015 (BAnz AT 16.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

Ivacaftor neues Anwendungsgebiet

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014:

Ivacaftor neues Anwendungsgebiet (Kalydeco®) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab sechs 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]

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Ivacaftor neues Anwendungsgebiet 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:

Patienten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen für die Gruppe der Patienten mit den folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R: Geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie 111)¹

Mortalität

Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)

Morbidität

Veränderung des FEV₁ (%) nach 8 Wochen

Gruppe (N)	Ausgangswert	Differenz 8 W.	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert (Gesamt, Subgruppe Alter 6 – 11)
Placebo (N = 37)	79,34 %	- 3,19 %	10,68 % [7,26; 14,10]	< 0,0001
Ivacaftor (N = 38)	76,37 %	7,49 %		

¹ Studie 111: Crossover Design, so dass die N = 38 eingeschlossenen Patienten bis auf einen Studienabbrecher sowohl eine 8-wöchige Placebo- wie auch eine Ivacaftor-Phase durchlaufen haben.



Veränderung des BMI nach 8 Wochen

Gruppe (N)	Ausgangswert (LSMW)	Differenz 8 W.	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert (Gesamt, Subgruppe Alter 6 – 11)
Placebo (N = 37)	22,53	0,016	0,66 [0,34; 0,99]	< 0,0001
Ivacaftor (N = 38)	22,24	0,68		

Pulmonale Exazerbationen

Gruppe	Patienten mit Ereignis (%)	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Anzahl Exazerbationen			
Placebo (N = 37)	8	k. A.	0,57
Ivacaftor (N = 38)	9		

Anzahl Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen

Gruppe	Patienten mit Ereignis (%)	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 37)	5	k. A.	0,45 ²
Ivacaftor (N = 38)	2		

Dauer der jeweiligen Exazerbation

Gruppe	Mittelwert, Tage	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Placebo (N = 37)	4,43	k. A.	0,22 ³
Ivacaftor (N = 38)	2,92		

Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“

Gruppe	Ausgangswert	Woche 8	Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Gepooltes Ergebnis				
Placebo (N = 37)	74,55	73,15	9,61 [4,49; 14,73]	0,0004
Ivacaftor (N = 38)	70,61	80,24		

Nebenwirkungen

UE; SUE; UE, die zu Studienabbruch führen

Gruppe	UE, N (%)	SUE, N (%)	UE, die zu Studienabbruch führen
Placebo (N = 37)	31 (83,8 %)	7 (18,9 %)	1 (2,7 %)
Ivacaftor (N = 38)	28 (73,7 %)	4 (10,5 %)	0

Verwendete Abkürzungen: k. A. = keine Angabe im Dossier, KI = Konfidenzintervall, LSMW = least square Mittelwert, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, vs. = versus, W. = Wochen

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

Anzahl: ca. 10 bis 11 Patienten⁴

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[®]) 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

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 McNemar-Test (Angaben des Dossiers).³ Wilcoxon Rangsummentest (adjustiert für die Zeit in jeweiligen Behandlungsperioden).⁴ Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG 2014 G14-09.

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor (NAWG)	22 088,67 €	20 825,99 € [1,77 € ⁵ ; 1.260,91 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ivacaftor	271 481,66 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Prof. Hecken⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) ist der 1. September 2014. 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 25. August 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) zur Behandlung der zystischen Fibrose 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 Absatz 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 (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) 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 Methoden⁸ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) nicht abgestellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“

⁸ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln

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

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 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

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

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor
- **Handelsname:** Kalydeco™
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-133)

- [Modul 1 \(566.7 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-617/2014-09-22_Modul1_Ivacaftor.pdf)

- [Modul 2 \(488.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-618/2014-08-21_Modul2_Ivacaftor.pdf)
- [Modul 3 \(1.2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-619/2014-08-21_Modul3B_Ivacaftor.pdf)
- [Modul 4 \(3.5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22_Modul4B_Ivacaftor.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(467.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-621/Ivacaftor%20nAWG_Nutzenbewertung.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(129.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-622/2014-11-26_G14-09_Ivacaftor_nAWG_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an 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 - 2014-09-01-D-133*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2014-09-01-D-133* zu

richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 beigelegt 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 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2015 unter 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: Mitte Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 06.01.2015

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	19.12.2014
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	18.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Herr Dr. Peceny Herr Dr. von Poblitzki Herr Francot
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Frau Orben Herr Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH						
Herr Dr. Peceny	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. von Poblitzki	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Herr Francot	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Frau Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	16. Dezember.2014
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco™
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 § 3.1.2.	<p>Anmerkung: Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Vertex hat die Darstellung der Abschätzung der GKV-Zielpopulation durch das IQWiG aufmerksam gelesen. Die Herangehensweise ist nachvollziehbar und daher kann Vertex dieser Abschätzung folgen und diese akzeptieren. Diese Herangehensweise wird unterstützt durch die Tatsache, dass bereits 8 Patienten mit einer Gating Mutation identifiziert wurden. Da vor der Zulassung von Ivacaftor zur Behandlung der hier aufgeführten Mutationen keinerlei medikamentöse Behandlungsmöglichkeit bestand, ist es auch nachvollziehbar, dass derartige Diagnosen bisher nicht durchgehend erhoben, dokumentiert und im Registerbericht gesondert aufgeführt wurden.</p> <p>Vertex stimmt daher zu, dass das Patientenpotential, das zu Lasten der GKV behandelt werden kann, zwischen 10-11 Patienten liegt. Vertex weist jedoch auch darauf hin, dass diese spezifischen Mutationen aufgrund der konstanten Inzidenz in den nächsten Jahren eine weitgehend gleichbleibende Prävalenz zeigen werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) nach §35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Nut- zenbe- wer- tung: Seite 10, Zeile 23; Seite 12, Zeile 24; Seite 44, Zeile 7; Seite 49, Zeile 26;	<p>Anmerkung: Ergebnisse des zweiten Studienteils, offene Verlängerungsphase („Teil 2“)</p> <p>Die Ergebnisse des zweiten Teils der Studie VX12-770-111 liegen mittlerweile vor, sowohl in Form des Studienberichts (1) sowie als Publikation (2).</p> <p>Alle 36 Patienten, die den ersten Teil abgeschlossen hatten, wurden im zweiten Teil über (weitere) 16 Wochen mit Ivacaftor open-label behandelt. Kein Patient beendete die Teilnahme in Teil 2. Die 24-Wochen-Daten stammen aufgrund des cross-over-Designs in Teil 1 von 18 Patienten.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>Die mittlere absolute Änderung des FEV1(%) über 24 Wochen gegenüber dem Ausgangswert betrug 13,5%; das entspricht einem nochmaligen deutlichen Gewinn an Lungenfunktion im Vergleich zu 9,9% in den ersten 8 Wochen Therapie (1).</p> <p>Die mittlere Zunahme des BMI gegenüber dem Ausgangswert betrug 1,26 kg/m² nach 24 Wochen; auch hier zeigte sich ein im Verlauf noch zunehmender Gewinn an Körpergewicht, der entsprechende Vergleichswert nach 8 Wochen betrug 0,72 kg/m² (1).</p> <p>Der unter Ivacaftor verbesserte Schweiß-Chlorid-Wert der Patienten</p>	<p>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.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zeigte sich im Verlauf der zusätzlichen 16 Wochen absolut stabil mit einer Veränderung gegenüber Ausgangswert von -58,8 mmol/l nach 8 Wochen und -59,2 mmol/l nach 24 Wochen (1).</p> <p>Auch die Verbesserung der Lebensqualität hielt im weiteren Verlauf an mit einem Punktgewinn im CFQ-R (Domäne Atemwegssymptome) von 11,4 über 24 Wochen nach 12,0 über 8 Wochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Modifizierung der Passagen die auf fehlende Ergebnisse der Verlängerungsphase (Teil 2 der Studie) hinweisen.</p>	<p>Der G-BA kommt zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.</p>
Nutzenbewertung: Seite 50, Zeile 19	<p>Anmerkung: Exazerbationen über einen längeren Zeitraum, Teil 2 der Studie</p> <p>Die geringe Patientenzahl war neben der begrenzten Studiendauer in Teil 1 vermutlich wesentlicher Grund für das Ausbleiben eines statistisch signifikanten Effekts bezüglich (zur Hospitalisierung führender oder i.v.-Antibiose erfordernder) Exazerbationen: Der p-Wert bei der geringen Patientenzahl lag beispielsweise für die Anzahl von zur Hospitalisierung führenden Exazerbationen mit 0,45 weitab einer Signifikanz, obwohl diese tatsächlich unter Ivacaftor vs. Placebo numerisch mit 2:5 mehr als halbiert war.</p> <p>In den 16 zusätzlichen Wochen der offenen Verlängerungsphase</p>	<p><u>Pulmomale Exazerbationen</u></p> <p>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.</p> <p>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 ge-</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>kam es bei den 18 Patienten, die unmittelbar zuvor in Teil 1 bereits 8 Wochen mit Ivacaftor behandelt worden waren, bei 3 Patienten zu einer Exazerbation; davon erforderten 2 eine Hospitalisierung und nur 1 eine i.v.-Antibiose. Bei den 18 Patienten, die unmittelbar zuvor in Teil 1 mit Placebo behandelt worden waren, trat in der 16wöchigen Therapie mit Ivacaftor bei nur 2 Patienten eine Exazerbation auf (1).</p> <p>Damit lag die Häufigkeit an Exazerbationen in der längeren Therapie mit Ivacaftor (Teil 2) deutlich unter der Häufigkeit in den ersten Wochen der Therapie (Teil 1).</p> <p>Dies weist darauf hin, dass sich sehr wahrscheinlich - konsistent mit der Erwartung nach sonstigen Erfahrungen mit Ivacaftor (bei Patienten mit G551D-Mutation) - unter konsequenter Therapie mit Ivacaftor über einen längeren Zeitraum das Auftreten von Exazerbationen deutlich verringert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Modifizierung der Passage zu Exazerbationen in Anbetracht der Ergebnisse der Verlängerungsphase (Teil 2 der Studie).</p>	<p>nannten Operationalisierungsansätze.</p> <p>Die 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.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Nut- zenbe- wer- tung: Seite 51, Zeile 12	<p>Anmerkung: Subgruppenanalysen</p> <p>Die Gesamtgruppe wies im CFQ-R (Domäne Atemwegssymptome) eine Verbesserung um 9,6 Punkte vs. Placebo auf.</p> <p>Die Verbesserung der Pseudomonas-positiven Patienten betrug 13,6 Punkte vs. Placebo (die in der Nutzenbewertung an dieser Stelle aufgeführte Angabe von 4,28 entspricht dem Ergebnis für Pseudomonas-negative Patienten) (1) (Tabelle 14.2.3.2.3 im Studienbericht).</p> <p>Die stärkere Verbesserung der Pseudomonas-positiven Patienten mag in deren stärker eingeschränkter Ausgangslage begründet liegen, mit entsprechend mehr „Verbesserungsspielraum“: Der Ausgangswert des CFQ-R (Domäne Atemwegssymptome) für Pseudomonas-positive Patienten lag bei 68 Punkten, der für Pseudomonas-negative Patienten dagegen bei deutlich besseren 77,5 Punkten (1) (Tabelle 14.2.3.1.6 im Studienbericht). Selbst mit der stärkeren Verbesserung lagen die Pseudomonas-positiven Patienten damit im Absolutwert noch leicht unter den Pseudomonas-negativen.</p> <p>Der Unterschied bei der BMI-Veränderung abhängig vom Pseudomonas-Status mag in der Betrachtungsweise kombiniert mit der geringen Patientenzahl begründet liegen: Bei Betrachtung von Tabelle 14.2.4.2.7 im Studienbericht fällt hier insbesondere die unterschiedliche Veränderung bei den Patienten unter Placebo auf, die wesentlich für den Unterschied vs. Placebo</p>	<p>Der G-BA kommt zu der Einschätzung, dass die Ergebnisse zur Lebensqualität als eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzuschätzen sind.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ist, da die mittlere absolute Veränderung unter Ivacaftor vergleichbar ausfällt (0,77 kg/m² für Pseudomonas-positive Patienten, 0,60 kg/m² für Pseudomonas-negative Patienten). Der BMI-Mittelwert der Pseudomonas-positiven Patienten nahm in der entsprechenden Auswertung bis Woche 8 um 0,77 kg/m² zu, derjenige der Pseudomonas-negativen Patienten um vergleichbare 0,72 kg/m² (1) (Tabelle 14.2.4.1.6 im Studienbericht). Somit wird es sich bei dem Unterschied bei der BMI-Veränderung um einen der geringen Patientenzahl geschuldeten vermutlich nur scheinbaren Effekt handeln.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme der Erklärung für Pseudomonas-positive Patienten und ggf. Korrektur der Zahlenangabe für CFQ-R.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Protocol VX12-770-111), Version 2.0 - A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. 2014.
2. De Boeck K et al., Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014 Dec;13(6):674-80. doi: 10.1016/j.jcf.2014.09.005. Epub 2014 Sep 26

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Tina Orben, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ivacaftor (Kalydeco®) von Vertex Pharmaceuticals Limited ist ein Orphan Drug zur Behandlung der zystische Fibrose. Die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung bezieht sich auf das erweiterte Anwendungsgebiet der Patienten mit einer der folgenden Mutationen im CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Die Nutzenbewertung enthält eine zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse. Darin stellt der G-BA statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität (Lungenfunktion, BMI) und Lebensqualität fest. Zum Ausmaß des Zusatznutzens hat der G-BA sich, wie üblich, nicht positioniert.</p>	
<p>Die im Abschnitt 2.5.1. <i>“In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte”</i> enthaltene Darstellung der Endpunkte ist nach Auffassung des vfa nicht hinreichend transparent und nachvollziehbar. Der G-BA führt darin nur solche Endpunkte auf, die in die Bewertung eingeschlossen wurden. Eine vollständige Übersicht der vom Hersteller eingereichten und vom G-BA ausgeschlossenen Endpunkte fehlt. Hierdurch fehlt auch jegliche Begründung für die vorgenommene Dichotomisierung der Endpunkte in solche, die eingeschlossen oder ausgeschlossen werden. Vor dem Hintergrund der angestrebten Verfahrenstransparenz und dem Zweck eines Stellungnahmeverfahrens ist, nach Auffassung des vfa, eine nachvollziehbare Auseinandersetzung mit allen Endpunkten zwingend erforderlich.</p> <p>Der zuletzt vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Orphan Drugs angewandte Dichotomisierung in eingeschlossene und ausgeschlossene Endpunkte kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden. Diese Bewertungspraxis erscheint zudem als verfahrensinkonsistent, da in zurückliegenden Verfahren der G-BA die Gesamtheit der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegenden bestverfügbaren Evidenz in die Bewertung eingeschlossen hat. Die Inkonsistenz liegt auch in der Darstellung der eingeschlossenen und ausgeschlossenen Endpunkte. Während z.B. im Verfahren zu Obinutuzumab die eingereichten und eingeschlossenen Endpunkte getrennt aufgelistet werden (auch in diesen Verfahren mit jeweils unterschiedlichen Darstellungen in unterschiedlichen Abschnitten), wird in den aktuellen Verfahren zu Ivacaftor und Teduglutid auf eine solche Darstellung verzichtet, indem nur eingeschlossene Endpunkte aufgeführt werden. Im Gegensatz zu anderen Verfahren wird zudem auf eine Beschreibung der ausgeschlossenen Endpunkte sowie eine Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz seitens des G-BA verzichtet.</p>	
<p>Hinsichtlich der Subgruppenanalysen stellt der G-BA abschließend fest: <i>„Die Ergebnisse für den primären Endpunkt waren bei Kindern von 6-11 J. vergleichsweise geringer ausgeprägt (5,18 [95 %-KI: -4,57;14,93], p=0,25) und nicht statistisch signifikant. Im Dossier des pU wird dies mit der „weniger ausgeprägten pulmonalen Erkrankung im jüngeren Alter“ erklärt. Das Ergebnis in dieser Subgruppe ist jedoch schwer zu erklären, zumal in dieser Altersgruppe der BMI-Zuwachs sowie die Änderung im CFQ-R am stärksten ausgeprägt waren.“</i></p> <p>Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass seine Anmerkungen zur vergleichsweise geringeren Ausprägung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren nur einen Ausschnitt der Ergebnisse darstellt, so dass folgerichtig auch andere (vom G-BA zuvor aufgeführten) Altersgruppen für 12 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre ebenfalls zur Vollständigkeit berichtet werden müssten. Für die anschließende Beschlussfassung sowie zukünftige Bewertung gilt es nach Auffassung des vfa insbesondere zu hinterfragen, inwieweit deskriptive Subgruppenanalysen für extrem seltene Teilpopulation (Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 3 bis 4 nach An-</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gabe des pU bzw. 10 bis 11 Patienten nach Angabe des IQWiG) als valide zu interpretieren sind. Ebenfalls bleibt die Wertigkeit der Aussage, dass die Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren nicht statistisch signifikant waren, für die weitere Nutzenbewertung offen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ivacaftor (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 16.10 Uhr bis 16.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Francot

Herr Dr. Peceny

Herr Dr. von Poblitzki

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

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Neues Anwendungsgebiet Ivacaftor, Orphan-Bewertung. Wir sind im Stellungnahmeverfahren. Grundlage des heutigen Stellungnahmeverfahrens und der mündlichen Anhörung ist die vom G-BA erstellte Dossierbewertung vom 01. Dezember 2014.

Ich muss um Entschuldigung für die Wartezeit und für die eingangs etwas laute Atmosphäre hier bitten. Aber dies ist jetzt, glaube ich, die sechste Anhörung, die wir heute durchführen. Da war eine Phase nötig, in der man sich im Rahmen von Übersprunghandlungen oder Gott weiß was eine gewisse Erleichterung verschaffen musste. Das war sicherlich hilfreich, sodass wir jetzt alle wieder gut gelaunt, frisch und aufnahmebereit hier sitzen.

Wir müssen uns heute in dieser Anhörung schwerpunktmäßig mit der Frage beschäftigen: Welche Relevanz haben die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen hinsichtlich der Verlängerung der Zulassungsstudie für die von uns anzustellende Bewertung? Dann müssen wir uns mit der Fragestellung beschäftigen: Wie verhält es sich mit den nicht bei allen Genmutationen gleichen Wertungen, und wie kann die Durchführung einer exakten und validen Testung der genauen Genmutation in der Versorgungsrealität erfolgen? Das sind für mich Fragen, die nach dem, was im Stellungnahmeverfahren hier auf den Tisch gekommen ist, im Vordergrund stehen.

Ich muss der guten Ordnung halber auch die Anwesenheit feststellen. Wir begrüßen Herrn Francot von Vertex, Herrn Dr. Peceny und Herrn Dr. von Poblitzki, ebenfalls von Vertex – Sie fordern mich mit den Namen richtig heraus; diese Herausforderung begleitet uns seit heute Morgen 9 Uhr – sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch.

Mein Vorschlag wäre, dass Sie uns eine kurze Einführung geben, in der Sie bitte nicht die komplette Stellungnahme wiederholen, sondern nur die aus Ihrer Sicht relevanten Punkte erwähnen. Der guten Ordnung halber sei noch gesagt: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Ihren Namen und gegebenenfalls den Namen des Unternehmens bzw. wie im Fall von Frau Orben und Herrn Rasch den Verband, damit wir das entsprechend protokollieren können. Wer von Ihnen möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Francot.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. – Ganz kurz eine Einführung. Das ist jetzt das zweite Mal, dass wir uns zu einer Anhörung zum Thema Ivacaftor treffen. Die letzte Anhörung fand auch im Januar, im Januar vor zwei Jahren, statt. Damals hatte Vertex die EMA-Zulassung für Ivacaftor erhalten für die Behandlung von CF-Patienten mit einer G551D-Mutation, sechs Jahre oder älter. Letzten Sommer, im Juli 2014, haben wir die EMA-Zulassung für acht weitere Genmutationen erhalten.

Bekanntermaßen ist zystische Fibrose oder Mukoviszidose eine ernsthafte, eine seltene Erkrankung, die einen großen Impact hat auf Betroffene, besonders natürlich auf Patienten, aber nicht nur auf Patienten, sondern auch auf weitere Verwandte. Weil oft Kinder oder Jugendliche unter dieser Erkrankung leiden, sind natürlich auch Eltern oder Geschwister sehr betroffen.

Ivacaftor ist das erste Medikament, das die Ursache dieser Erkrankung statt Symptome behandelt. Bis jetzt gibt es ungefähr 160 Patienten in Deutschland mit dieser G551D-Mutation, sechs Jahre oder älter. Nach unserer Einschätzung werden aktuell ungefähr 90 Prozent dieser Patienten mit Ivacaftor behandelt. Die Rückmeldungen sind eigentlich überwiegend positiv. Die Patienten haben verbesserte Lungenfunktion, es gibt weniger Exazerbationen und dadurch auch weniger Krankenhausaufenthalte. Diese Patienten gewinnen also an Lebensqualität.

Die Prävalenz dieser acht weiteren Genmutationen ist in Deutschland recht niedrig. Wir waren auch im Kontakt mit dem Mukoviszidose Institut. Soweit uns bekannt ist, gibt es in Deutschland ungefähr elf Patienten mit diesen acht weiteren Genmutationen. – Für eine weitere Einführung

möchte ich gern Herrn Dr. Peceny das Wort geben.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Es sind mittlerweile über 1.900 Mutationen des CFTR-Gens bekannt, wenige davon treten ziemlich häufig auf, ganz viele davon extrem selten. Um das in der Übersicht besser fassbar zu machen, hat man die CFTR-Mutationen in sechs Klassen eingeteilt, basierend auf ihren funktionellen Auswirkungen. Wir sprechen hier heute über die Klasse 3 in dieser Einteilung. Das sind die sogenannten Gating-Mutationen. Gating-Mutationen sind dadurch gekennzeichnet, dass eigentlich eine ziemlich normale Anzahl von CFTR-Proteinen – das sind Chlorid-Ionenkanäle – in den Zelloberflächen vorhanden ist, dass aber weniger als 10 Prozent eine normale CFTR-Funktion aufweisen. Das kann man ganz gut im Labor messen. Bei Gating-Mutationen ist das Protein, der Kanal, grob gesagt, geschlossen. Bei diesem Kanal – Gate heißt Tor –, ist das Tor zu Ivacaftor kann dieses Tor öffnen.

Die G551D-Mutation, die Erstindikation von Kalydeco®, weist über 80 Prozent der Patienten aus, die von Gating-Mutationen betroffen sind. Die anderen Gating-Mutationen sind viel seltener als G551D. Weltweit um die 20 Prozent aller Gating-Mutationen umfassen die Mutationen, die unsere Neuindikation ausmachen. In Deutschland sind das sogar weniger als 10 Prozent der Patienten mit Gating-Mutationen. Warum erzähle ich das Ganze? Die Studie, über die wir jetzt heute sprechen, war wesentlich kürzer als die ursprüngliche Zulassungsstudie. Sie lief nur acht Wochen. Das lag daran, dass man aufgrund der Klasseneinteilung der gemeinsamen Merkmale dieser Patienten sehr gut voraussehen konnte, dass Ivacaftor, wenn es wirkt, schon nach einem sehr kurzen Zeitraum wirken wird und der Effekt nach allem, was man bis dahin gewusst hat, von Dauer sein wird.

Wir hatten im Dossier die Ergebnisse des ersten Teils der Studie vorgelegt, acht Wochen randomisierte Phase. Wir haben jetzt die Ergebnisse der Open-Label-Verlängerung nachgereicht. Diese illustrieren, dass der Effekt, wie man das vermutet hat, sehr schön bestehen bleibt. Die FEV wird bei den Patienten, die 24 Wochen lang mit Ivacaftor behandelt wurden, sogar noch einen Tick besser. Körpergewicht, also Body-Mass-Index, und Lebensqualität blieben komplett auf gleich hohem Niveau erhalten, und die Exazerbationen gingen in der Folge im Vergleich zum ersten Teil der Studie tatsächlich numerisch deutlich zurück. So hätte man das angesichts der ursprünglichen Zulassungsstudie auch vermutet. Daran kann man, wenn man sich die Exazerbationskurven ansieht, auch prima sehen, dass innerhalb der ersten acht Wochen noch gar kein großer Unterschied gegenüber Placebo besteht, weil der Körper nicht so schnell von null auf hundert umstellen kann und weil durch die Mobilisation des Schleims Bakterien, die irgendwo in der Lunge festgesetzt und abgekapselt waren, mobilisiert werden. Aber nach einem Verlauf von ungefähr zwei, drei Monaten tritt eine deutliche Schere gegenüber Placebo auf. Jetzt hatten wir zwar keine randomisierte Phase mit Placebovergleich. Aber wenn man die Zahlen der Exazerbationen betrachtet, dann kann man sagen, dass sie deutlich niedriger liegen als im ersten Teil der Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen, Anmerkungen, Beschwerden, Hinweise? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Sie würden jetzt also den statistisch nicht signifikanten Unterschied bei den Exazerbationen in den ersten acht Wochen darauf zurückführen, dass es eben eine zu kurze Behandlungsdauer war?

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Keine weiteren Fragen? – Das ist normalerweise ein gutes Zeichen. Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Noch eine Anmerkung. Sie hatten jetzt praktisch Patienten mit FEV kleiner 40 Prozent ausgeschlossen. Außerdem hatten Sie auch die hypertone Kochsalzlösung, die in

Deutschland doch üblicherweise zum Einsatz kommt, ausgeschlossen. Hinsichtlich der Frage, wie mit Patienten mit einer schweren Lungenerkrankung zu verfahren ist, kann man dementsprechend keine Aussage treffen. Mich würde interessieren, warum Sie die Kochsalzlösung ausgeschlossen hatten.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Fragen. Hypertone Kochsalzlösung war in dieser Studie auch vor dem Hintergrund ausgeschlossen, dass die hypertone Kochsalzlösung in Amerika keine Zulassung bei der Behandlung von CF hat. Es ist allerdings so, dass in zukünftigen Studien von Vertex, zum Beispiel in der Lumacaftor/Ivacaftor-Kombinationsstudie, hypertone Kochsalzlösung nicht mehr ausgeschlossen ist. Diese wird in Zukunft in den Studien dabei sein. Es hat sich gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ivacaftor hat.

In der Nutzenbewertung stand, dass in der randomisierten Phase die Verwendung von hypertoner Kochsalzlösung ausgeschlossen war. Um das noch einmal klarzustellen: Es war auch in der Open-Label-Phase keine hypertone Kochsalzlösung erlaubt; denn sonst hätte man vielleicht denken können, dass der nochmalige Zugewinn an FEV an der Hinzugabe von hypertoner Kochsalzlösung gelegen hätte. Dem war nicht so. Sie war über den ganzen Studienverlauf hinweg ausgeschlossen.

Jetzt habe ich doch tatsächlich die zweite Frage vergessen. Können Sie mir einen Tipp geben?

Herr Dr. Nell: Ich hatte noch nach den Patienten mit FEV kleiner 40 Prozent gefragt.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Danke. – Wir haben keine Daten zu Gating-Mutationspatienten mit FEV unter 40 Prozent. Es ist aber so, dass diese Schwelle von 40 Prozent in allen Studien über zystische Fibrose, also auch in Studien über alle anderen Produkte, die bei zystischer Fibrose zugelassen sind, immer die Schwelle zum Einschluss ist. Denn ein Patient mit FEV unter 40 Prozent einer Normalfunktion ist ein schwer beeinträchtigter Patient mit vielen Begleiterkrankungen, vielen Hospitalisationen. Manche davon bewegen sich auf eine Lungentransplantation zu. Das sind üblicherweise nicht die Patienten, mit denen man klinische Studien macht, weil man damit viel zu viele Confounder-Effekte hineinbringt.

Bei der Indikation im Falle von G551D-Patienten, die wir seit zwei Jahren haben, gibt es mittlerweile relativ gut aufbereitete Daten von Named-Patient-Programmen aus vielen Ländern, auch aus Deutschland – es gibt unter anderem eine Publikation von Professor Hebestreit aus Würzburg –, die unisono konsistent darlegen, dass der Effekt durchaus vergleichbar ist mit dem bei Patienten mit FEV über 40 Prozent. Es gibt ganz eindrückliche Berichte, wonach Patienten, sprichwörtlich gesagt, von der Lungentransplantationsliste kommen, weil sich ihr Zustand noch mal stark verbessert hat. Also, die Effekte sind, was den relativen Zugewinn an FEV angeht, absolut vergleichbar, sogar mindestens vergleichbar. In der Regel sind die Werte in diesen Publikationen relativ sogar noch ein bisschen besser.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das hinreichend beantwortet, Herr Nell? – Ja. Die Kochsalzgeschichte hatten wir schon einmal. Darüber haben wir schon beim letzten Mal lange diskutiert. Insofern habe ich das noch in Erinnerung. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Diese Zulassungserweiterung bezieht sich ja jetzt auf acht weitere Genmutationen, wie Sie eben ausgeführt haben. Mit Blick auf die Praxis: Werden die jetzt standardmäßig getestet, und wie finde ich als Arzt heraus, dass es diese spezielle Genmutation ist, sodass ich das Medikament anwenden kann?

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Die Diagnostikleitlinien zur Mukoviszidose haben schon vor unserer Therapie besagt, die Genetik sei zu testen. Deswegen sind auch so viele Genotypen im Mukoviszidose-Register in Deutschland registriert. Dies hat nicht nur die jetzt hinzugekommene therapeutische Bedeutung, weil man einen Teil dieser Patienten tatsächlich

spezifisch behandeln kann, sondern auch prognostische und epidemiologische Bedeutung. Die Leitlinien sagen unabhängig von unseren Therapien, dass die Mutationen möglichst auf beiden Allelen abzuklären sind.

Frau Bickel: Noch eine weitere Frage, weil Sie jetzt gerade die prognostischen Eigenschaften angesprochen haben. Wie sind die bei diesen verschiedenen Genmutationen? Wie würde man da die prognostischen Merkmale der Patienten klassifizieren?

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Prognostik bei den Gating-Mutationen ist relativ schlecht vergleichbar mit der häufigsten Konstellation, den F508del homozygoten Patienten. Die CFTR-Funktion liegt bei den Patienten mit Gating-Mutationen unter 10 Prozent einer Normalfunktion. Das ist nahezu so schlecht, wie es sein kann. Schlimmer ist nur die sogenannte Klasse 1 in der Klassifikation. Das ist die Klasse, wo das Protein gar nicht gebildet wird. Dann gibt es eine Klasse 2. Da wird das Protein zwar gebildet, erreicht aber in den meisten Fällen nicht intakt die Zelloberfläche.

Anhand eines Vergleichs der Registerdaten kann man relativ gut erkennen – in Amerika zum Beispiel sind sehr viele Patienten im Register, weil ein bevölkerungsreiches Land auch viele Mukoviszidose-Patienten hat –, dass sich die Abnahme des FEV₁, der Lungenfunktion, über die Jahre bei diesen Gating-Mutationen so schlecht entwickelt wie bei der häufigsten Mutation F508del. Leichter betroffen – damit wären wir bei der prognostischen Bedeutung von der positiven Seite aus gesehen – sind zum Beispiel die Klassen 4 und 5. Das sind Mutationen teilweise mit Restfunktion. Dort liegt die CFTR-Funktion bei 20, 30 oder 40 Prozent einer Normalfunktion, was üblicherweise zu einer höheren Lebenserwartung führen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Damit ist die Frage nach der Testung auch ohne Anwesenheit eines Praktikers aus der Versorgung, glaube ich, hinlänglich beantwortet. Weitere Fragen? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich schließe an die Frage von Frau Bickel zu den acht Wochen Studiendauer an. Ist diese Dauer der Tatsache geschuldet, dass Sie wegen der Crossover-Patienten sparen und entsprechend dann eben nur acht Wochen therapieren wollten, um sozusagen die Wash-out-Phase und entsprechend die Crossover-Phase kurz zu halten? Denn in der Erststudie waren es ja 24 Wochen, und da konnte man bei der pneumonalen Exazerbation Unterschiede im Vergleich zu Placebo sehen. Und hier war es eben nicht so, dass, wie Sie gesagt haben, die Effekte später kommen. Warum hat man denn nicht, obwohl man schon die Erststudie und deren Ergebnisse kannte, ursprünglich länger geplant, um dann auch die Effekte nachweisen zu können, die potenziell hier auftreten könnten?

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Letzten Endes ist eine Studienplanung in solch einem Kollektiv irgendwo auch von der Zahl der Patienten, die zur Verfügung stehen, abhängig. Es gibt auf der ganzen Welt nur wenige hundert Patienten mit diesen Gating-Mutationen. In Deutschland gibt es zehn davon. Da kann man kaum noch eine Studie aufsetzen in einem einzigen Land. Sie wurde in Deutschland gar nicht durchgeführt, allein deswegen, weil wir so wenige dieser Patienten haben. Letzten Endes waren alle klinischen und In-vitro-Parameter dermaßen vergleichbar mit der G551D-Mutation, dass man gesagt hat: Im Grunde genommen gibt es keine direkte Erfordernis, das randomisiert über einen so langen Zeitraum zu erfassen, wobei man sehr genau voraussagen kann, was herauskommen wird. Man hat sich ja immerhin bei der Hälfte des Kollektivs im Rahmen der Open-Label-Verlängerung 24 Wochen Ivacaftor angeguckt. Und alle Patienten, die da jetzt im Rahmen der Studie beteiligt waren, hatten auch die Option, weiter in die Studie Nr. 112 überzutreten, um einen jahrelangen Verlauf illustrieren zu können. Da haben wir aber noch keine Ergebnisse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie hatten insgesamt 39 Patienten, oder?

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): 39 Patienten waren drin, wobei – wie erwähnt – es sich um ein Crossover-Design gehandelt hat. Es gab also eine Behandlungssequenz mit 20 Patienten und eine andere mit 19. Diese haben dann nach der Hälfte eine Wash-out-Periode durchgemacht und die Therapie gewechselt, um auch die statistische Power dieser Studie und die Nachweiskraft zu erhöhen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann aus Ihrer Sicht vielleicht noch mal kurz zwei oder drei Sätze – man muss ja nicht alles dreimal sagen –, in denen zusammengefasst ist, was wir hier erörtert haben. Die Punkte sind, glaube ich, relativ einfach zusammenzufassen. Wer möchte noch mal? – Bitte.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Ich fasse noch mal zusammen. Ivacaftor ist bis heute immer noch das erste Medikament einer neuartigen Medikamentenklasse, der sogenannten CFTR-Modulatoren, das anders als bisherige Behandlungsoptionen nicht symptomatisch wirkt, sondern an der pathophysiologischen Ursache, nämlich an dem defekten Protein selbst, ansetzt und da die Funktion korrigiert und dadurch zu Effekten führt, die man eigentlich in dieser Form bisher nicht erreichen konnte. Mit Ivacaftor hat man eine systemische Medikation zur Verfügung, die jetzt nicht nur auf die Lungenfunktion wirkt, sondern auch auf das Körpergewicht. Was uns bei Vertex eigentlich jeden Tag neu motiviert, ist, dass diese Behandlungseffekte so anhaltend sind, dass es tatsächlich in diesem Fall möglich ist, das Leben der G551D-Patienten und sehr wahrscheinlich dann auch der Gating-Mutationspatienten positiv zu verändern. Das macht uns den Arbeitsalltag leichter. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusammenfassung. Die Erleichterung des Arbeitsalltags, von der Sie sprachen, will ich jetzt nicht kommentieren. Ich will da gar nicht zynisch werden. Wenn ich jetzt sagen würde, wir werden das Unsere tun, um Ihnen den Arbeitsalltag noch leichter zu machen, wäre das ja möglicherweise präjudizierend, und das will niemand hier an dieser Stelle.

Danke, dass Sie diese wenn auch kurze, aber aus meiner Sicht doch wichtige Diskussion mit uns geführt haben. Wir führen das Verfahren jetzt durch und werden dann eben die Dinge zu bewerten haben, die im Stellungnahmeverfahren vorgetragen worden sind. Danke, dass Sie da waren. In einem halben Jahr oder Dreivierteljahr sind wir dann mit der nächsten Zulassungserweiterung oder mit dem nächsten neuen Anwendungsgebiet wieder da. – Danke.

Wir unterbrechen jetzt fünf Minuten. Dann machen wir mit der nächsten Anhörung weiter.

Schluss der Anhörung: 16.34 Uhr