

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 Tezacaftor/Ivacaftor

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tezacaftor/ Ivacaftor (Symkevi®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	15
2.4	Therapiekosten.....	16
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 11 1. Halbs. 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 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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 12 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.

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 11 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 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tezacaftor/Ivacaftor ist der 1. Dezember 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1

der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerO am 5. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tezacaftor/Ivacaftor 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 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 (IQWiG G18-20), des erstellten Amendments 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 VerO 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 Tezacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) gemäß Fachinformation

Symkevi® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, liegt für TEZ/IVA ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) vorgelegt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie 106 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (TEZ/IVA; N=251) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=259) randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%). Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer homozygoten *F508del*-Mutation im CFTR-Gen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sowie Patientinnen und Patienten, die bereits mit LUM/IVA behandelt worden sind, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Als primärer Endpunkt der Studie 106 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsdauer erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie 106, Daten zum Endpunkt SF-12 vorgelegt. Zu weiteren erhobenen Endpunkten der Kategorie Morbidität wurden unvollständige Daten eingereicht (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary- Chronic Respiratory Infection Symptom Score (CFRSD-CRISS)), die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter *F508del*-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA vs. Placebo) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA vs. Placebo) mit Placebo als Brückenkomparator. In beiden Armen der Studien erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).

Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Mortalität

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).

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

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich sowohl in der Zeit bis zum ersten Ereignis (HR [95%-KI]: 0,64 [0,46; 0,88]; p=0,0069) als auch in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr (Rate Ratio [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0054) ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkten festgestellt (RR [95%-KI]: 1,44 [1,16; 1,78]; p=0,0009).

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt BMI wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet.

Für die Endpunkte absolute Veränderung im BMI und absolute Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 106 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem TEZ/IVA-Arm und dem Kontrollarm gezeigt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die Patientenversion wurde jeweils für die Domäne körperliches Wohlbefinden (MWD [95%-KI]: 3,85 [1,88; 5,82]; $p=0,0001$), Vitalität (MWD [95%-KI]: 2,30 [0,10; 4,49]; $p=0,0401$), subjektive Gesundheitseinschätzung (MWD [95%-KI]: 3,20 [1,15; 5,24]; $p=0,0022$), Therapiebelastung (MWD [95%-KI]: 3,37 [1,65; 5,10]; $p=0,0001$), sowie für die Domäne soziale Einschränkungen (MWD [95%-KI]: 1,52 [0,03; 3,01]; $p=0,0452$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Rollenfunktion wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-12

Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen.

Für die Domäne PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,46; 2,54]; $p=0,005$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Nebenwirkungen

In der Studie 106 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Für die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC),

insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT) und Nasopharyngitis (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), vermehrter Auswurf (PT), Hämoptysis (PT) und Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), insbesondere Pyrexie (PT) und Fatigue (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), Untersuchungen (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), zeigten sich jeweils in der Studie 106 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 106 vorgelegt. Aus der Studie 106 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁ %), die Symptomatik gemessen mittels CFQ-R, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie der BMI und BMI-z-Score erfasst. Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.

Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

- b) Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, liegt für TEZ/IVA ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie 108 wurden zufällig in 6 Gruppen aufgeteilt. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention (IVA) nicht relevant. Von insgesamt 248 Patientinnen und Patienten wurden 167 Patientinnen und Patienten in einer von zwei Behandlungsperioden auf den Interventionsarm (TEZ/IVA) und 165 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Placebo) randomisiert. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%) und Art der RF-Mutation. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer heterozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen und einer RF-Mutation im CFTR-Gen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden von der Studie 108 ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Als primärer Endpunkt der Studie 108 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere 8-wöchige Behandlungsperiode. Die Wash-Out-Periode zwischen den Behandlungsperioden betrug 8 Wochen. Im Anschluss an die zwei Behandlungsperioden erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Die lediglich 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von TEZ/IVA in der Patientenpopulation zu zeigen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Studiendauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung bei der chronischen Grunderkrankung zu kurz ist.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-

661-111) als auch mit heterozygoter *F508del*-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Mortalität

In der Studie 108 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; $p < 0,0001$).

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

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkten festgestellt (RR [95%-KI]: 1,9 [1,5; 2,4]; $p < 0,0001$).

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 3,6 [0,4; 6,7]; $p=0,0265$). Für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied

zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt (MWD [95%-KI]: -2,6 [-4,8; -0,4]; $p=0,0227$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt BMI wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet.

Für die Endpunkte absolute Veränderung im BMI und absolute Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 108 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem TEZ/IVA-Arm und dem Kontrollarm gezeigt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die Patientenversion des CFQ-R wurden jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo für die Domänen körperliches Wohlbefinden (MWD [95%-KI]: 6,8 [4,0; 9,5]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,5 [0,3; 0,7]), Vitalität (MWD [95%-KI]: 7,9 [5,2; 10,5]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,6 [0,3; 0,8]) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung (MWD [95%-KI]: 8,9 [6,7; 11,2]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,7 [0,5; 1,0]) festgestellt.

Für die Domänen Gefühlslage (MWD [95%-KI]: 2,5 [0,8; 4,2]; $p=0,0036$), Körperbild (MWD [95%-KI]: 2,2 [0,5; 3,9]; $p=0,0123$), Therapiebelastung (MWD [95%-KI]: 2,9 [0,9; 4,9]; $p=0,0056$), Rollenfunktion (MWD [95%-KI]: 3,1 [0,8; 5,5]; $p=0,0086$) und soziale Einschränkungen (MWD [95%-KI]: 2,8 [1,0; 4,6]; $p=0,0021$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Für die Domäne Essstörungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-12

Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen.

Für die Domäne PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 2,4 [1,5; 3,3]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,5 [0,3; 0,7]). Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden (MWD [95%-KI]: 1,3 [0,3; 2,4]; $p=0,0113$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

In der Studie 108 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme) waren in der Studie 108: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) und Untersuchungen (SOC). Es zeigte sich nur für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle (RR [95%-KI]: 0,8 [0,6; 0,997]; $p=0,0471$).

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt. Aus der Studie 108 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 108 traten keine Todesfälle auf.

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1 %), die Symptomatik gemessen mittels CFQ-R, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie der BMI und BMI-z-Score erfasst.

Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.

Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Symkevi® mit der Wirkstoffkombination TEZ/IVA. TEZ/IVA wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind und b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen

Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.

Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 (TEZ/IVA vs. Placebo; 8 Wochen) vor.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte.

Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.

Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die *F508del*- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen².

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat

² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

(8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,89 %³ (3752 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (2724 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 2377 Patienten in der Zielpopulation.

b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

1. Aus den 10 855 Allelen mit bekannten Mutationen haben 7569 Allele (69,73 %) eine *F508del*-Mutation und 201 Allele (1,85 %) entweder 2789+5G→A oder 3849+10kbC→T⁴. Da 1,85 % ausschließlich 2 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischen und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 59 %⁵ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 50 %⁶. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 350 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 59 % * 2) bis 413 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 50 % * 2) Patientinnen und Patienten.
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (254-300 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 222-262 Patienten in der Zielpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen stellt eine Überschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

³ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

⁴ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

⁵ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2015, 05.2017.

⁶ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report, 08.2017

Symkevi® (Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor	100 mg/ 150 mg	100 mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg	365	365 x 100 mg/ 150 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor	28 FTA	6.741,40 €	1,77 €	384,42 €	6.355,21 €
Ivacaftor	56 FTA	21.337,31 €	1,77 €	1.218,00 €	20.117,54 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 5. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2019 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 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 09. April 2019 wurde der G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom G-BA erstellte Amendment wurde dem G-BA am 25. April 2019 übermittelt.

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken