

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation)

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation (April 2019).....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	14
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
	2.4 Therapiekosten	17
3.	Bürokratiekosten	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 (Kalydeco®) wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Kalydeco® zur Behandlung von zystischer 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.

In seiner Sitzung am 7. Februar 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 22. März 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische

Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 Verfo am 28. August 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im 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:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation (April 2019)

„Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im *CFTR*-Gen vorliegt.*

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz,

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

Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam (Cayston[®]), Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme[®]), Levofloxacin³, Meronem, Mannitol (Bronchitol[®]), Pankreatin, Tobramycin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- Zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 6 Jahren liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- Beschluss zu Ivacaftor vom 07.02.2013 (*Orphan Drug Status*; wird mit vorliegender Beschlussfassung aufgehoben).

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine G551D-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der zystischen Fibrose empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei der zystischen Fibrose erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die die Gating-Mutation G551D im *CFTR*-Gen aufweisen, nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze, wird die Studie VX08-770-103 (nachfolgend Studie 103) herangezogen. Bei der Studie 103 handelt es sich um die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie, die bereits für die Erstbewertung von Ivacaftor nach § 35a SGB V vorgelegt wurde.

In der Studie 103 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, untersucht.

Insgesamt wurden 52 Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit der Gating-Mutation G551D in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen im Teil B der Studie, Ivacaftor versus Placebo, randomisiert zugeteilt. Der nicht randomisierte Teil A zur pharmakokinetischen Untersuchung einer Einzeldosis Ivacaftor ist für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie 103 mussten die Kinder mindestens 15 kg wiegen, welches nicht dem Mindestkörpergewicht von 25 kg für die Anwendung von Ivacaftor-Filmtabletten laut Fachinformation entspricht. Es werden daher nur die mit Ivacaftor gemäß Zulassung behandelten Studienteilnehmer für die Nutzenbewertung herangezogen, die ein Mindestkörpergewicht von 25 kg aufweisen. Dies entspricht einer Teilpopulation von 73 % der eingeschlossenen Kinder in der Studie 103, davon 20 Kinder im Ivacaftor-Arm und 18 Kinder in der Kontrollgruppe.

Als weitere Einschlusskriterien musste das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁) bei 40 % bis 105 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße liegen und die Diagnose der zystischen Fibrose musste nachgewiesen sein, entweder durch einen Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l oder das Vorliegen von zwei zystische Fibrose verursachenden Mutationen. Die Stratifizierung erfolgte nach FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings (< 70%, 70 bis 90 %, > 90%).

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

Die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung war in der Studie nicht möglich. Anhand der Beleglage erscheint unklar, ob eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf, trotz des Fehlens einer Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation, eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Pankreasenzyme, Bronchodilatoren, Schmerzmittel, Kortikosteroide und Vitaminpräparate beinhaltete. Bezüglich der Begleittherapie mit Antibiotika wurde bei mehr als 95 % der Patienten mindestens ein Antibiotikum im Studienverlauf neu begonnen. Zudem wurde auch beim Großteil der Patienten, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation nicht mit Antibiotika behandelt wurden, eine Behandlung mit Antibiotika im Studienverlauf begonnen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen sowie Antibiotika erfolgte.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) nach 24 Wochen. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsphase wurde mit Amendment zum Studienprotokoll von 24 Wochen auf 48 Wochen erweitert. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zu Woche 48 berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 103 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen 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 und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, jeweils operationalisiert auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientenjahre) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor. Für die weiteren Auswertungen zu Patienten mit mindestens einem Ereignis liegt jeweils für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

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.

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 und relative Veränderung über 48 Wochen Behandlung gemessen. Sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁-Werts über 48 Wochen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

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

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion; ergänzend Eltern- / Betreuer-Version) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsprobleme (*die Domäne Gewichtsprobleme ist für Kinder von 6 bis 11 Jahre nicht vorgesehen und liegt nur in der Eltern- / Betreuer-Version vor*). 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.

In der Domäne Atmungssystem und gastrointestinale Symptome wird für die Patientenversion als auch für die Eltern- / Betreuer-Version kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

In der Domäne Gewichtsprobleme in der Eltern- / Betreuer-Version wird ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz dieses Effektes nicht einschätzbar ist.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

In der Studie 103 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 103 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration für die Gesamtpopulation (*einschließlich der Kinder mit einem*

Körpergewicht < 25 kg) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion (ergänzend Eltern- / Betreuer-Version) erfasst.

Bei den erhobenen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R zeigen sich weder in der Patientenversion, noch in der Eltern- / Betreuer-Version statistisch signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Daten zu SUE sind nicht verwertbar, da keine Angaben zur Art der enthaltenen Ereignisse für die relevante Teilpopulation (*Kinder ab einem Körpergewicht von 25 kg*) vorliegen. Zudem sind bei den SUE der Gesamtpopulation u.a. Ereignisse miterhoben, die sowohl den Nebenwirkungen als auch der Morbidität zugeordnet werden können und können daher nicht bewertet werden.

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der UE liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die die G551D-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 103 vorgelegt. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 103 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie in den Domänen zur Symptomatik erfasst mittels CFQ-R in der Patientenversion ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Eltern- / Betreuer-Version in der Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor, die klinische Relevanz des Effekts ist jedoch nicht abschätzbar.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Der BMI bzw. BMI z-Score ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt.

In den ergänzend dargestellten Endpunkten FEV₁ und Chloridkonzentration im Schweiß zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den entsprechenden Domänen des CFQ-R sowohl in der Patienten- als auch in der Eltern-/ Betreuer-Version keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm stärker bei den Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score, pulmonale Exazerbationen und Atmungssystem mittels CFQ-R der Kategorie Morbidität, sowie weitere Endpunkte der Kategorie Lebensqualität mittels CFQ-R.

In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score in beiden Populationen sowie der Vorteile von Ivacaftor bei den älteren Patienten ab 12 Jahren in den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in der Population der ≥ 12 jährigen Patienten in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 103, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie 102 bei den Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. *(zur ausführlichen Beschreibung der Studie 102 siehe im Folgenden die Begründung zu b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren)*

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 103 bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren auf Grundlage der Studie 102. Bei der Studie 102 wurde maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

In der Studie 103 war die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung nicht möglich. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Daten, da nicht abgeschätzt werden kann, inwiefern eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie der Unsicherheiten von patientenrelevanten Effekten in dieser Altersgruppe wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die die Gating-Mutation G551D im *CFTR*-Gen aufweisen, nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze, wird die Studie VX08-770-102 (nachfolgend Studie 102) herangezogen. Bei der Studie 102 handelt es sich um die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie, die bereits für die Erstbewertung von Ivacaftor nach § 35a SGB V vorgelegt wurde.

In der Studie 102 wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, untersucht.

Insgesamt wurden 167 Patienten ab 12 Jahren mit der Gating-Mutation G551D in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 den beiden Studienarmen, Ivacaftor versus Placebo, randomisiert zugeteilt. Das Körpergewicht lag für alle in der Studie eingeschlossenen Patienten bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor für die gesamte Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde.

Als Einschlusskriterium musste u.a. das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁) bei 40 % bis 105 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße liegen und die Diagnose der zystischen Fibrose musste nachgewiesen sein, entweder durch einen Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l oder das Vorliegen von zwei zystische Fibrose verursachenden Mutationen. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings (< 70% vs. $\geq 70\%$).

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

Die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung war in der Studie nicht möglich. Anhand der Beleglage erscheint unklar, ob eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf, trotz des Fehlens einer Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation, eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Pankreasenzyme, Bronchodilatoren, Schmerzmittel, Kortikosteroide und Vitaminpräparate beinhaltete. Bezüglich der Begleittherapie mit Antibiotika wurde bei mehr als 95 % der Patienten mindestens ein Antibiotikum im Studienverlauf neu begonnen. Zudem wurde auch beim Großteil der Patienten, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation nicht mit Antibiotika behandelt wurden, eine Behandlung mit Antibiotika im Studienverlauf begonnen. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen sowie Antibiotika erfolgte.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts nach 24 Wochen. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsphase wurde mit Amendment zum Studienprotokoll von 24 Wochen auf 48 Wochen erweitert. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zu Woche 48 berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 102 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen 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, operationalisiert auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientenjahre) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

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 und relative Veränderung über 48 Wochen Behandlung gemessen. Sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁-Werts über 48 Wochen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

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

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, gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsprobleme. 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.

In der Domäne Atmungssystem ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g liegt dabei vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des EQ-5D. Hierbei schätzt der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein.

Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. In der Studie 102 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

In der Studie 102 zeigte sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 102 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es ergibt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

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

Bei den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung ergeben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Bei der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung bei Patienten ab 14 Jahren liegt das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass der Effekt als klinisch relevant interpretiert wird.

Bei den Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität (*Vitalität bei Patienten ab 14 Jahren*) liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV₁ zu Studienbeginn vor. Bei den Patienten mit einem FEV₁ < 70 % zu Studienbeginn liegt das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, so dass nur für diese Patienten von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann. Bei den Patienten mit einem FEV₁ ≥ 70 % zeigen sich jeweils bei den Domänen Wohlbefinden und Vitalität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den übrigen Domänen liegt entweder kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, oder bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz ist die klinische Relevanz des Effekts nicht einschätzbar, weil der das 95%-Konfidenzintervall des Hedges'g z.T. innerhalb des Irrelevanzbereichs liegt.

Nebenwirkungen

Die Daten zu SUE sind nicht verwertbar, da u.a. Ereignisse miterhoben wurden, die sowohl den Nebenwirkungen als auch der Morbidität zugeordnet werden können und können daher nicht bewertet werden.

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der UE liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die spezifischen UE Ausschlag und Schwindelgefühl zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Grenze von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 102 vorgelegt. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 102 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Symptomatik in der Domäne Atmungssystem erfasst mittels CFQ-R ergeben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Auch in den ergänzend dargestellten Endpunkten FEV₁ und Veränderung der Schweißchloridkonzentration zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die der Lebensqualität entsprechenden Domänen des CFQ-R erfasst. Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung bei Patienten ab 14 Jahren wird ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo festgestellt. In den Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität (*letztere nur für Patienten ab 14 Jahren*) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo für die spezifischen UE Schwindelgefühl und Ausschlag, die im Ausmaß nicht mehr als geringfügig sind.

In der Gesamtschau der festgestellten Ergebnisse lässt sich für Patienten ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 102 bei Patienten ab 12 Jahren. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird insgesamt als hoch eingestuft. Es lassen sich in den erhobenen Endpunkten zur Symptomatik der Kategorie Morbidität und in der Kategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels CFQ-R Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Anteilen an den randomisierten Patienten feststellen, die in die

Auswertung eingingen. Zudem können keine Aussagen zu SUE getroffen werden, da die Daten nicht verwertbar sind.

Weiterhin war in der Studie die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung nicht möglich. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Daten, da nicht abgeschätzt werden kann, inwiefern eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

Aufgrund der oben genannten Limitationen und vor dem Hintergrund, dass lediglich eine Studie vorliegt, kommt der G-BA zum Schluss, dass als Aussagesicherheit maximal ein Anhaltspunkt ableitbar ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Kalydeco® mit dem Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze. Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Auf Basis der vorgelegten Daten können nur Aussagen zur G551D-Mutation, getroffen werden.

Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden.

a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

und

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen ab 12 Jahren.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Ivacaftor die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie 103 vor, in der die Gabe von Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der G551D-Mutation im *CFTR*-Gen untersucht wird.

Auf Grundlage der Studie 103 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm im Endpunkt BMI z-Score, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Da die eingeschlossenen Kinder aufgrund ihres jungen Alters noch relativ wenige Symptome aufweisen, werden im vorliegenden Fall auch die Ergebnisse der Studie 102 bei Patienten ab 12 Jahren berücksichtigt. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität pulmonale Exazerbationen und Atmungssystem mittels CFQ-R; sowie BMI bzw. BMI z-Score, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. In weiteren Endpunkten der Kategorie Lebensqualität mittels CFQ-R zeigen sich ebenfalls Vorteile für Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care.

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 103, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie 102 bei den Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht

quantifizierbar ist. Bezüglich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) ist insgesamt von einem Anhaltspunkt auszugehen.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Ivacaftor die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie 102 vor, in der die Gabe von Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, bei Patienten ab 12 Jahren mit der G551D-Mutation im *CFTR*-Gen untersucht wird.

Auf Grundlage der Studie 102 zeigen sich in der Kategorie Morbidität Vorteile für Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm in den patientenrelevanten Endpunkten pulmonale Exazerbationen und Atmungssystem mittels CFQ-R; sowie im BMI bzw. BMI z-Score, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Auch zeigen sich in weiteren Endpunkte der Kategorie Lebensqualität mittels CFQ-R Vorteile für Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo für die spezifischen UE Schwindelgefühl und Ausschlag, die im Ausmaß nicht mehr als geringfügig sind.

In der Studie gab es keine Todesfälle.

In der Gesamtschau der festgestellten Ergebnisse lässt sich für Patienten ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

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

a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

und

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen ab 12 Jahren

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose, 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 ausgegangen⁴.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6106 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 (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 160 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Berechnungen des IQWiGs unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die jeweiligen Mutationen ergeben 210 Patienten in der GKV-Zielpopulation der Patienten ab 6 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet. Hierbei wird gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers von einem Anteil von 14,75 % an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren ausgegangen, die circa 30 Patienten in der Patientengruppe a) entsprechen. In der Patientengruppe b) lassen sich daher ca. 180 Patienten entnehmen.

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 Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

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

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a) und b)				
Ivacaftor	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a) und b)					
Ivacaftor	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

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					
Patientenpopulation a) und b)					
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juni 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 31. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken