

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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, diverse Gating-Mutationen)

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	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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.

Ivacaftor hat am 28. Juli 2014 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR* Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R erhalten. Somit wurde das Anwendungsgebiet um die folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R erweitert. Mit Beschluss vom 19. Februar 2015 wurde das neue Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V bewertet.

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 vorgetragenen Stellungnahmen 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 eine der folgenden Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen vorliegt: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (nicht G551D-Mutation).*

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten mit zystischer Fibrose ab mindestens 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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.

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- Zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „*Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R*“ liegt folgender Beschluss des G-BA vor:
- Beschluss zu Ivacaftor vom 19.02.2015 (*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 der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, 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:

Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie VX12-770-111 (nachfolgend Studie 111) vor. Die zulassungsbegründende Studie 111 lag bereits für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor nach Erweiterung des Anwendungsgebiets zur Anwendung bei Vorliegen der oben genannten Mutationen vor.

Die Studie 111 ist eine zweiteilige Studie. Teil 1 der Studie besteht aus einem randomisierten, doppelblinden Phase-III-Cross-over-Design, in dem die zweimal tägliche Behandlung mit 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, für eine Dauer von 8 Wochen untersucht wurde. Im Teil 2 folgt eine offene Behandlungsphase, die mangels eines direkten Vergleichs vorliegend nicht betrachtet wird.

Insgesamt wurden 39 Patienten ab 6 Jahren mit einer von 9 Mutationen im *CFTR*-Gen eingeschlossen (*eine davon nicht von der Zulassung umfasst*), bei denen die zystische Fibrose als chronisch sinopulmonale Erkrankung nachgewiesen wurde. Zusätzlich mussten die Patienten entweder einen Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l haben oder zwei zystische Fibrose verursachende Mutationen tragen. Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit einem forcierten expiratorischen Volumen in einer Sekunde (FEV_1) vom standardisierten Normalwert von < 40 %. Auch Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D, die dem Anwendungsgebiet der Erstbewertung von Ivacaftor entsprechen, waren von der Studie explizit ausgeschlossen. In der Studie 111 wurden 8 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren (ca. 20 %) und 11 Kinder bzw. Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (ca. 28 %) untersucht. Ungefähr die Hälfte der Patienten war erwachsen. Aufgrund der geringen Fallzahl für die 6- bis 11-jährigen erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für alle Altersgruppen gemeinsam.

Entsprechend dem Cross-over-Design wurden die Patienten auf zwei Behandlungssequenzen randomisiert; 20 Patienten wurden der Behandlungssequenz 1 (*8 Wochen Ivacaftor + BSC; 4-8 Wochen Auswaschphase; 8 Wochen Placebo + BSC*) und 19 Patienten der Behandlungssequenz 2 (*wie Sequenz 1 mit umgekehrter Reihenfolge*) zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre) und FEV_1 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. 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 Patienten 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 sowie Antibiotika, Schmerzmittel, Kortikosteroide und Vitaminpräparate beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV_1 (als % des standardisierten Normalwerts) nach 8 Wochen. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.

Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)⁴ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden kann, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihre Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UE). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.

Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet.

Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie 111 trotz der o.g. Limitationen bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor ergänzend berücksichtigt.

Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte insgesamt zu kurz ist, werden zudem im vorliegenden Fall die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA in Betracht gezogen, die im Rahmen der Zulassung von Ivacaftor für die o.g. Mutationen die vorgelegte Studie 111 mit den Studien VX08-770-102 (nachfolgend Studie 102) und VX08-770-103 (nachfolgend Studie 103) bei Patienten mit einer G551D-Mutation vergleicht.

Die randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III (RCT) Studie 102 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die die G551D-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen. Die Ergebnisse nach einer 48-monatigen Behandlung zeigen einen Vorteil für Ivacaftor in den Morbiditätsendpunkten pulmonale Exazerbationen und Symptomatik (*Domäne Atmungssystem des CFQ-R*), in Endpunkten zur Lebensqualität (*Domänen subjektive Gesundheitseinschätzung, körperliches Wohlbefinden, Vitalität des CFQ-R*) sowie in den Endpunkten FEV₁, BMI z-Score und BMI.

Die RCT Studie 103 untersucht bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation ebenfalls Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte nach einer 48-monatigen Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils als Zusatz zur Standardtherapie der zystischen Fibrose. Bei diesen Kindern, die sich in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung als die älteren Patienten ab 12 Jahren befinden, zeigt sich nur in den Endpunkten FEV₁, BMI z-Score und BMI ein Vorteil für Ivacaftor im Vergleich zu Kontrolle (*zur ausführlichen Beschreibung der Studien 102 und 103 wird auf die TG zum Beschluss von Ivacaftor – G551D-Mutation verwiesen*).

Vor dem Hintergrund, dass ein Ansprechen auf die Behandlung mit Ivacaftor sich vorwiegend bei den älteren Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der zystischen Fibrose zeigt, werden für die vorliegende Bewertung die Ergebnisse der Studie 102 unterstützend berücksichtigt.

Gemäß der Bewertung des EMA ähneln die Ergebnisse der untersuchten Endpunkte zu Woche 8 in den Studien 102 und 103 den Ergebnissen der hier vorgelegten Studie 111. Im Hinblick auf die Vorhersagbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in den oben genannten Studien 102 und 103 zu Woche 24 in Bezug auf die Daten zu Woche 8 wurde laut EMA von einer hinreichenden Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Woche 8 und Woche 24 ausgegangen. Allerdings weist die Zulassungsbehörde in diesem Zusammenhang darauf hin, dass diese Feststellungen auf *post hoc* Analysen basieren⁵ und daher die daraus resultierenden Schlussfolgerungen sorgfältig interpretiert werden sollen.

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 29.01.2020]

In Anbetracht der Vorteile von Ivacaftor bei Patienten mit einer G551D-Mutation in der Studie 102 (*pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität*) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen der Studien 111 bzw. 102 von vergleichbaren Effekten mit Ivacaftor auszugehen ist, die über eine 8-wöchige Behandlung hinausgehen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien, wird im vorliegenden Fall der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 8-wöchigen Studie 111 ergänzend dargestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 111 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) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen liegen keine Berechnungen zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds 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 8 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 liegt nur für Patienten ab 14 Jahren in der Patientenversion vor. Für jüngere Patienten ab 6 bis 13 Jahre liegt die 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 in der Patientenversion ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC für Patienten ab 12 Jahren. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle, somit liegt ein relevanter Effekt vor.

In der Domäne gastrointestinale Symptome für Patienten ab 12 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings wird bei diesen Patienten eine Effektmodifikation durch das Merkmal des Vorliegens einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn festgestellt. Bei Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC mit einem 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g, das vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Dies wird als klinisch relevanter Effekt nur bei den Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn interpretiert.

In der Domäne Gewichtsprobleme bei Patienten ab 14 Jahren sowie in den untersuchten Domänen zur Symptomatik bei den Patienten zwischen 6 und 11 Jahre in der Patientenversion bzw. in der Eltern- / Betreuer-Version ergeben 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 111 zeigt sich für den BMI z-Score sowie im ergänzend dargestellten Endpunkt BMI, jeweils als absolute Veränderung nach 8 Wochen im Vergleich zu Baseline 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 111 als absolute Veränderung zu Woche 8 erhoben. Es zeigt 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 Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung ergeben sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC bei Patienten ab 14 Jahren. Hierbei liegt das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g

vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass der Effekt als klinisch relevant interpretiert wird.

Bei den übrigen Domänen in der Patientenversion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Eltern- / Betreuer-Version zeigt sich nur in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings liegt das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, so dass die klinische Relevanz des Effekts nicht einschätzbar ist.

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. Daher können diese nicht bewertet werden.

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

Es gab in der 8-wöchigen Behandlungsphase keine Abbrüche wegen UE.

Fazit:

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 6 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet mit diversen Gating-Mutationen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie 102 bei den Patienten ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation sowie der Studie 111, die hier ergänzend dargestellt wird, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz ist der Zusatznutzen vom Ausmaß nicht quantifizierbar.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, wurde die zulassungsbegründende, zweiteilige Studie 111 vorgelegt. Die Studie 111 besteht aus einer 8-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie (Teil 1). Die anschließende offene Behandlungsphase (Teil 2) wird vorliegend nicht betrachtet.

Trotz der zu kurzen Studiendauer zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte wird die Studie aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern ergänzend berücksichtigt. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie 111 zeigt sich im Endpunkt BMI z-Score ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. In der Kategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den Endpunkten Vitalität und subjektiver Gesundheitseinschätzung bei Patienten ab 14 Jahren, jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Ivacaftor im Vergleich zum Kontrollarm. In den übrigen erfassten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden im vorliegenden Fall zur Beurteilung der langfristigen Effekte von Ivacaftor die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA⁵ in Betracht gezogen. Dementsprechend ist von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Ergebnisse der hier bewerteten Studien 111 mit den Studien 102 und 103 zu Woche 8 bei Patienten mit einer G551D-Mutation auszugehen. In den besagten Studien zeigte sich nach einer 48-wöchigen Ivacaftor Behandlung ein Vorteil im Endpunkt FEV₁; sowie in den Endpunkten BMI und BMI z-Score, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Zudem zeigte sich in der Studie 102 bei Patienten ab 12 Jahren, ein Vorteil für Ivacaftor in patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität und

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vor diesem Hintergrund und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien beider Studien, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz und der kurzen Studiendauer der Studie 111 ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 111 bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen Gating-Mutationen, unter Berücksichtigung der Bewertung von Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation auf Grundlage der Studie 102. Bei der Studie 102 wurde maximal von einem Anhaltspunkt ausgegangen.

In der Studie 111 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 (Studie 111 mit zu kurzer 8-wöchigen Studiendauer) sowie bei den Unsicherheiten, die sich beim Vergleich der Effekte von Ivacaftor bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit diversen Gating-Mutationen mit der Patientenpopulation mit der G551D-Mutation ergeben, lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt ableiten.

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 zu den oben genannten Mutationen, mit Ausnahme der G551D-Mutation, getroffen werden.

Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Ivacaftor die Ergebnisse des Teils 1 der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie 111 vor, in der die Gabe von Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Dauer von 8 Wochen untersucht wird.

Aufgrund der zu kurzen Studiendauer zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte wird die Studie ergänzend berücksichtigt. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie 111 zeigt sich im Endpunkt BMI z-Score ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivacaftor gegenüber dem Vergleichsarm, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. In der Kategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich in den Endpunkten Vitalität und subjektiver Gesundheitseinschätzung bei Patienten ab 14 Jahren, jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Ivacaftor im Vergleich zum Kontrollarm. In den übrigen erfassten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität sowie bei Endpunkten der Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Grundlage der Feststellungen der EMA zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der hier vorgelegten Studie 111 mit den Ergebnissen der Studien 102 und 103 zu Woche 8 bei Patienten mit einer G551D-Mutation, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der 48-monatigen Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren hierbei berücksichtigt.

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 6 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet mit diversen Gating-Mutationen 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.

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

Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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 ausgegangen⁶.

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 2 bis 4 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar.

Der G-BA berücksichtigt die Patientenzahlen des Beschlusses nach § 35a SGB V vom 19. Februar 2015 im gleichen Anwendungsgebiet.

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.

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

⁶ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

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				
Ivacaftor	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
--------------------------	---------------------	-------------------------------	--	------------------------------	--

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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					
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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

regelmäßig 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. regelmäßige 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 regelmäßigen 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.

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
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