

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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-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.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	8
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
	2.4 Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12

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 (CF) 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 2. Juni 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet „Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt“ 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 VerO 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 VerO 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

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

- 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.

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

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 Therapie der CF bei Erwachsenen mit R117H-Mutation sind keine weiteren Arzneimittel zugelassen.
Zur symptomatischen Behandlung der CF bei Erwachsenen sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam (Cayston®), Carbocistein, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme®), Levofloxacin, 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 ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR- Gen vorliegt“ liegt folgender Beschluss des G-BA vor:
- Beschluss zu Ivacaftor vom 02.06.2016 (*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 erwachsene Patienten mit R117H-Mutation 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 CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, 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 CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von 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 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III VX11-770-110 (nachfolgend Studie 110) vorgelegt, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden 70 Patienten ab 6 Jahren mit einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Als Einschlusskriterium zur Definition der zystischen Fibrose mussten folgende Kriterien erfüllt sein: eine chronische sinopulmonale Erkrankung und entweder ein Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische-Fibrose-verursachende Mutationen. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation (≥ 18 Jahre) dieser Studie umfasste 50 Patienten. Davon wurden 24 Patienten auf den Interventionsarm (Ivacaftor) und 26 Patienten in den Vergleichsarm (Placebo) randomisiert. Die Behandlung mit Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden entsprechend der Fachinformation) bzw. Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Studiendauer von 24 Wochen wird für die vorliegende Bewertung als angemessener Beobachtungszeitraum erachtet.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie die Patienten eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten, unter anderem Dornase alfa, Antibiotika, Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Schmerzmittel, Vitaminpräparaten und physiotherapeutische Maßnahmen. Eine Einschränkung der Begleittherapie bestand gemäß Studienprotokoll indessen für inhalative, hypertone Kochsalzlösung. Diese war innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation bis kurz vor Studienende nicht erlaubt bzw. muss vor Studienbeginn abgesetzt werden. Eine Protokolländerung ermöglichte die Anwendung zwar nachträglich, jedoch wurden nur vier Patienten der relevanten Teilpopulation nach dieser Protokolländerung eingeschlossen; für den Großteil der untersuchten Patienten war keine Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung im Studienverlauf möglich. Die in der Studie 110 eingesetzte Begleitmedikation stellt somit keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-supportive-Care dar. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleittherapie der relevanten Teilpopulation, und ob und bei wie vielen Patienten die Begleitbehandlung angepasst wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind dadurch insgesamt Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben. Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV₁%)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁% dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung gemessen. In der Studie 110 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

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

Body Mass Index (BMI)

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Im vorliegenden Anwendungsgebiet lassen sich ggf. Hinweise für eine Mangelernährung ableiten. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI wurde in der Studie 110 jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt, zudem wiesen die eingeschlossenen Patienten schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich auf. Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich daraus nicht ableiten.

Pulmonale 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 aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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.

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

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

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion des CFQ-R ein statistisch signifikanter Vorteil der Mittelwertsdifferenz von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertsdifferenz in Form des Hedges' g betrachtet. Dessen 95%-Konfidenzintervall liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass ein relevanter Effekt angenommen werden kann. Für den Morbiditätsendpunkt Symptomatik des Atmungssystems (erfasst über CFQ-R) ergibt sich somit ein relevanter Vorteil für Ivacaftor. Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich 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 110 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. In der Studie 110 zeigte sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Instruments CFQ-R (Patientenversion) erfasst. Von diesem sind die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen. Für die genannten Domänen liegen jeweils Auswertungen der über den Studienverlauf beobachteten Änderungen (Mittelwertsdifferenz) vor.

Statistisch signifikante Unterschiede von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC ergeben sich in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen und Essstörungen. Es handelt sich in allen Fällen um Unterschiede zugunsten von Ivacaftor. Zur Beurteilung der Relevanz der Ergebnisse wird jeweils die standardisierte Mittelwertsdifferenz in Form des Hedges' g betrachtet. Dessen 95%-Konfidenzintervall liegt in den Domänen Gefühlslage und Vitalität vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass für diese Domänen ein relevanter Effekt angenommen werden kann. Effektmodifikationen bestehen in der Domäne Gefühlslage für das Merkmal „Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa*“, und für die Domänen Vitalität und soziale Einschränkungen für das Merkmal „Geschlecht“. Da sich diese Effektmodifikationen nur in einzelnen Lebensqualitätsendpunkten zeigen und eine medizinische Rationale insbesondere für Endpunkte der Kategorie Lebensqualität fehlt, wird die gesamte relevante Population betrachtet. Insgesamt ergibt sich somit in der Kategorie Lebensqualität für die Endpunkte Gefühlslage und Vitalität (erfasst über CFQ-R) jeweils ein relevanter Vorteil für Ivacaftor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund UE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Schmerzen im Oropharynx (Preferred Term) ein statistisch signifikanter Nachteil von IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 18 Jahren, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde der direkte Vergleich zwischen IVA + BSC und Placebo + BSC der Studie

110 herangezogen. Es ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Symptomatik des Atmungssystems (gemessen über CFQ-R) ein statistisch signifikanter, als klinisch relevant bewerteter Effekt zugunsten von Ivacaftor. Für die weiteren bewertungsrelevanten Morbiditäts-Endpunkte (pulmonale Exazerbationen, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme) zeigen sich keine relevanten Effekte.

In der Kategorie Lebensqualität ergeben sich statistisch signifikante, als klinisch relevant bewertete Vorteile in den Domänen Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R-Fragebogens.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Aus den Vorteilen in der Symptomatik des Atmungssystems sowie in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität ergibt sich ein Zusatznutzen für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor auf Basis der Kriterien in § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung insgesamt als gering ein. Insbesondere wurden keine positiven Effekte auf schwerwiegende Symptome wie pulmonale Exazerbationen beobachtet, daher werden die beobachteten Vorteile nicht als ausreichend für einen beträchtlichen Zusatznutzen angesehen.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit ist insbesondere aufgrund der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-supportive-Care eingeschränkt. Für den Großteil der untersuchten Patienten war im Studienverlauf keine Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung möglich, welche im Versorgungskontext im Regelfall einen relevanten Teil der Standardtherapie darstellt. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleittherapie der relevanten Teilpopulation, und ob und bei wie vielen Patienten die Begleitbehandlung angepasst wurde.

In der Gesamtschau resultiert aus diesen Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Orphan-Arzneimittels Kalydeco® mit dem Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze. Ivacaftor wird zur Behandlung der zystischen Fibrose eingesetzt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die erwachsene Patienten (> 18 Jahre), bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie VX11-770-110 vor, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Es wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen und die Behandlung erfolgte über 24 Wochen.

Für den Morbiditäts-Endpunkt Symptomatik des Atmungssystems, welcher über den *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (CFQ-R)-Fragebogen erfasst wurde, wurde ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil von Ivacaftor beobachtet.

Zudem wurden für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Gefühlslage und Vitalität (ebenfalls über CFQ-R erfasst) statistisch signifikante und relevante Vorteile von Ivacaftor beobachtet.

Im Gesamtüberleben sowie in der Kategorie Nebenwirkungen (Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der genannten Effekte wird als gering eingestuft, insbesondere, da keine positiven Effekte auf schwerwiegende Symptome wie pulmonale Exazerbationen beobachtet werden.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-supportive-Care eingeschränkt. Insbesondere war für den Großteil der untersuchten Patienten im Studienverlauf keine Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung möglich.

In der Gesamtschau wird für erwachsene Patienten (> 18 Jahre), bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgestellt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen.²

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).

Der G-BA berücksichtigt daher die Patientenzahlen des Beschlusses nach § 35a SGB V vom 2. Juni 2016 im gleichen Anwendungsgebiet (ca. 35 – 44 Patienten).

² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

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 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	Jahresdurchschnitts- verbrauch 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 (Apothekena bgabepreis)	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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 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 29. 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