

# 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 von 2–5 Jahren)**

Vom 20. Februar 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
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.....	9
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
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>12</b>

## 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 23. Juli 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 2. Juni 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Ivacaftor im Anwendungsgebiet „Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose von 2 bis einschließlich 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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)**

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:*

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

- 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,

---

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

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<sup>2</sup> (Cayston®), Carbocistein<sup>3</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa<sup>2</sup> (Pulmozyme®), Levofloxacin<sup>4</sup>, Meronem, Mannitol<sup>4</sup> (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin<sup>2</sup>.
- 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 „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R 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 Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren 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

---

<sup>2</sup> ab 6 Jahren zugelassen

<sup>3</sup> ab 13 Jahren zugelassen

<sup>4</sup> nur für Erwachsene zugelassen

Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF 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:

Für die Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine der o.g. Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer eine einarmige Studie (VX11-770-108, nachfolgend 108) und deren Expansionsstudie (VX11-770-109, nachfolgend 109) vor. Eine 8-wöchige randomisierte Placebo-kontrollierte Cross-over Studie VX15-770-123 wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da diese frühzeitig aufgrund unzureichender Rekrutierung von Patienten nach Zulassung des Arzneimittels eingestellt wurde und daher mangels Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht geeignet ist. Aufgrund fehlender vergleichender Daten überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Kindern mit einer G551D-Mutation im Alter von 6 - 11 Jahren (Studie VX08-770-103, nachfolgend 103) sowie bei Patienten  $\geq 12$  Jahre (VX08-770-102, nachfolgend 102) auf die Zielpopulation der 2 - 5-jährigen Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zur Ivacaftor-Behandlung bei Vorliegen einer nicht-G551D Gating-Mutation die Studie VX12-770-111 (nachfolgend 111, ab 6 Jahren) heran.

Bei der Studie 108 der 2 bis 5-jährigen Kinder mit zystischer Fibrose handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patienten der Studie 108 erhielten Ivacaftor. Die Studie 108 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A (n=9) erhielten die Patienten Ivacaftor über einen Zeitraum von 4 Tagen, anschließend betrug die Behandlungsdauer in Teil B (n=34) 24 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 108 berücksichtigt. Die Dosierung von Ivacaftor erfolgte gewichtsadaptiert entsprechend der Fachinformation.

In die Studie 108 wurden Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit bestätigter Diagnose für zystische Fibrose (Schweißchloridwert  $\geq 60$  mmol/L oder 2 Mutationen im CFTR-Gen) und einer der folgenden Mutationen im CFTR-Gen eingeschlossen: G551D, G178R S549N, S549R G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D. Die eingeschlossenen Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein Körpergewicht von  $\geq 8$  kg aufweisen. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, akuter Atemwegsinfektion oder pulmonaler Exazerbationen wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten. Auch Physiotherapie wurde bei der Mehrheit der Patienten studienbegleitend durchgeführt.

Als primärer Endpunkt der Studie 108 Teil B wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wie unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Schweißchlorid-Messungen durchgeführt, die Lungenfunktion mittels Spirometrie gemessen, der Body-Maß-Index und pulmonale Exazerbationen sowie diverse Laborparameter erfasst. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 108 nicht erhoben. Die zu

Studienbeginn eingeschlossenen Patienten wiesen ausschließlich die Mutationen G551D (n=32) und S549R (n=2) auf.

Im Anschluss an die Studie 108 konnten die Patienten in Studie 109 wechseln und entweder 84 Wochen weiter Ivacaftor einnehmen oder ohne Behandlung fortfahren. 33 der 34 Kinder wechselten in den Ivacaftor-Arm der Studie 109. Die erhobenen Endpunkte entsprachen im Wesentlichen denen der Studie 108.

In den Studien 108 und 109 der 2 bis 5-jährigen Kinder traten unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf.

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In den Studien 108 und 109 wurden zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen und darauf basierender Krankenhauseinweisungen in dieser Altersgruppe.

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.

Das forcierte Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als  $FEV_1$  % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen.

Der Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen ( $FEV_1$  %) wurde in der Studien 108 und 109 für zu wenige Patienten erhoben, um interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Die Messung bei bis zu 5 Jahren alten Kindern ist zudem schwer umzusetzen und daher mit Unsicherheiten belegt<sup>5</sup>.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des  $FEV_1$ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

In den Studien 108 und 109 wurde sowohl der BMI als auch der BMI-z-Score als Endpunkt erhoben. 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.

Zum Studienende zeigte sich jeweils in beiden Studien (108 und 109) eine Verbesserung des BMI-z-Score von Ivacaftor gegenüber Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die gezeigte Verbesserung im BMI-z-Score auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.

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. Es zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen in Studie 108. Nach weiteren 84 Wochen (Studie 109) wiesen die Werte kaum Unterschiede zur Woche 24 in Studie 108 auf.

---

<sup>5</sup> CHMP guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008)

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien 108 und 109 nicht untersucht.

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studien bei jeweils 33 Patienten (97,1 % in 108; 100% in 109) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 6 Patienten (17,6 %) in Studie 108 und 11 (33%) in Studie 109. Insgesamt brach jeweils ein Patient (2,9 % in 108; 3% in 109) die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen in den beiden Studien ab.

Ogleich die Studien (108 und 109) aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, liefern sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2015<sup>6</sup> ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 108 der 2 bis 5-jährigen Kinder auf Basis einer Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von älteren Kindern und Erwachsenen mit G551D-Mutation und diversen anderen Gating-Mutationen akzeptiert wurde. Das Sicherheits-Profil wurde als vergleichbar mit den Studien älterer Populationen eingestuft.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die 2 bis 5-Jährigen mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 2 bis 5-Jährigen und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.

Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren im Vergleich zu den Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (Studien 103 und 102) und stützen diesen Sachverhalt. (für weitere Ausführungen wird auf das Verfahren zu Patienten mit einer G551D-Mutation ab 6 Jahren verwiesen).

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder von 2 bis 5 Jahren als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patienten ab 12 Jahren ist bei Vorliegen einer Gating Mutation im CFTR Gen identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2 bis 5-jährige Kinder (Studie 108 und 109), die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten  $\geq 12$  Jahre mit G551D Mutation (Studie 102) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist, und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population 12 bis 18-Jährigen sowie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit einer G551D Mutation auf die Population der 2 bis 5-jährigen Kinder mit derselben Mutation ausgegangen.

---

<sup>6</sup> Assessment Report; EMA/733450/2015 vom 24 September 2015

Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 102 (12–18 Jahre) und 103 (6–11 Jahre), durch die ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte.

Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen<sup>7</sup> wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im FEV1%, im BMI-z-Score und in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren.

Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>8</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.

Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer *G551D*-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare Wirkung durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht G551D-Gating Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen).

Die Übertragung dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten – in der vorliegenden Nutzenbewertung die 2 bis 5-jährigen Kinder – mit zystischer Fibrose und gleichen Gating Mutationen sachgerecht.

### Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

---

<sup>7</sup> G178R, S549N, S549R, G551S, G970R (nicht zugelassen), G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

<sup>8</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014



#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivacaftor (Orphan Drug) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze.

Ivacaftor ist unter dem Namen Kalydeco® zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, zugelassen. Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren mit den genannten Gating-Mutationen.

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine einarmige, offene Phase III-Studie (VX11-770-108) und deren Expansionsstudie (VX11-770-109) vor. Obgleich die Studien aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, liefern sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse zur Ivacaftor-Behandlung von Studien mit älteren Patienten herangezogen (Studie VX12-770-111: ab 6 Jahren mit nicht-G551D Gating-Mutationen; Studie VX08-770-103: 6 - 11 Jahre mit G551D-Mutation, VX08-770-102: ≥ 12 Jahre mit G551D-Mutation). Anhand dieser Studien wurde für die entsprechenden Patientengruppen ein Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

#### **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<sup>9</sup>.

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

---

<sup>9</sup> <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

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 15–16 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint dennoch plausibel. Der G-BA berücksichtigt hierfür die Patientenzahlen des Beschlusses nach § 35a SGB V vom 2. Juni 2016 im gleichen Anwendungsgebiet (15 Patienten).

### **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](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 Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 14,1 kg für zweijährige und von 20,8 kg für fünfjährige Kinder).<sup>10</sup>

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.

---

<sup>10</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	75 mg	150 mg	2 x 75 mg	365	730 x 75 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat im Beutel					

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.

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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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