

**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  
Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines  
Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio.  
Euro Grenze:  
Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit  
Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot  
bzgl. F508del))**

Vom 17. Dezember 2020

## Inhalt

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Rechtsgrundlage</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....  | <b>2</b>  |
|           | 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....               | 3         |
|           | 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi) gemäß Fachinformation .....       | 3         |
|           | 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 3         |
|           | 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen .....   | 5         |
|           | 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....   | 10        |
|           | 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ..... | 11        |
|           | 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 12        |
|           | 2.4 Therapiekosten .....   | 12        |
| <b>3.</b> | <b>Bürokratiekosten</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>4.</b> | <b>Verfahrensablauf</b> .....  | <b>14</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**

Die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi) wurde am 1. Dezember 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Symkevi zur Behandlung der zystischen Fibrose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. Mai 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor im Anwendungsgebiet „Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ 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 4. März 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2018 bis November 2019 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Juli 2020 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 26. Juni 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2020 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 Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A20-54) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):**

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 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 sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ ist Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (CFTR-Modulatoren) zugelassen.

Zur symptomatischen Behandlung der CF sind zusätzlich folgende Arzneimittel zugelassen:

Aztreonam, Carbocistein<sup>2</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin<sup>3</sup>, Meronem, Mannitol, 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 ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“, liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Für Ivacaftor als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 20.02.2020) kein Zusatznutzen festgestellt
- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patienten die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende weitere Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII –

---

<sup>2</sup> Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

<sup>3</sup> Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ (Beschluss vom 15. August 2019) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.
- Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

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 CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz wird eine Arzneimitteltherapie mit LUM/IVA empfohlen. In der vorliegenden Indikation wird deshalb LUM/IVA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie mit den oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF 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.

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 Zusatznutzen**

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenskomparator. In beiden Armen der Studien 106, 103 und 104 erhielten die Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studien 106, 103 und 104 jeweils eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Bei der zulassungsbegründenden Studie VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III. Die Patienten der Studie 106 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (TEZ/IVA + IVA + BSC; N=251) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=259) randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und FEV<sub>1</sub> (< 70% vs. ≥ 70%).

In die Studie 106 wurden Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/l, vorlag. Die eingeschlossenen Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV<sub>1</sub> von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patienten, die bereits mit LUM/IVA behandelt worden sind, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte in der Studie 106 entsprechend der Fachinformation.

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (nachfolgend Studien 103 und 104) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. In die Studie 103 wurden 559 Patienten und in die Studie 104 wurden 563 Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt: LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden), LUM (400 mg, alle 12 Stunden)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden) und Placebo. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA nicht relevant. In der Studie 103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patienten und in die Studie 104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patienten eingeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose weitgehend vergleichbar mit den für die Studie 106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien 103 und 104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie 106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Als primärer Endpunkt der Studien 106, 103 und 104 wurde die „absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 106, 103 und 104 jeweils 24 Wochen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; TEZ/IVA + IVA) mit Datenschnitt zu Woche 96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

### Morbidität

*Forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub> %)*

Das forcierte Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als  $FEV_1\%$  dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den  $FEV_1\%$  zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

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

#### *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 nur in der Studie 106 erfasst. In den Studien 103 und 104 wurde dieser Endpunkt jeweils nicht erhoben, sodass auf Basis der vorliegenden Daten kein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber LUM/IVA über den Brückenkomparator Placebo möglich war.

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

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

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate pro Jahr ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Die Ergebnisse des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs sind für diesen Endpunkt jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der Brückenkomparator für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) sowie 103 (LUM/IVA vs. Placebo) und 104 (LUM/IVA vs. Placebo) ist Placebo. Die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre im Placebo-Arm der Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) ist mit 0,28 deutlich geringer als in den beiden Placebo-Armen der Studien mit LUM/IVA (Studie 103: 0,54; Studie 104: 0,69). Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, in den jeweiligen Verum-Armen liegen in den drei Studien dagegen in einer vergleichbaren Größenordnung: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo): 0,23; Studie 103 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,21 und Studie 104 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,27 pro Patientenjahr.

Zudem bestehen deutliche Imbalancen zwischen den Studien 106 und den Studien 103/104 hinsichtlich des Baseline-Parameters Region. In der Studie 106 stammte der überwiegende Teil der Patienten aus Europa, während in den Studien 103/104 der überwiegende Teil der Patienten in den USA eingeschlossen wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Bedingungen einer Hospitalisierung von der Ausgestaltung des jeweiligen Gesundheitssystems abhängig sind, sind die Ergebnisse nicht valide interpretierbar.

Aufgrund dieser erheblichen Unsicherheiten und dem Ergebnis, dass sich in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, führt der festgestellte statistisch signifikante

Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

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 die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domänen des CFQ-R Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor. Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

#### *Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score*

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. 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.

Der Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-score wurde in den Studien 106, 103 und 104 für Patienten unter 20 Jahre erhoben. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

#### Lebensqualität

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R*

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

Für die einzelnen Domänen des CFQ-R legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor.

Für die Patientenversion wurde für die Domäne Therapiebelastung im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig



außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

### Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.

Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

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

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“

Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

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

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Februar 2020) 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>4</sup>.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 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).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %<sup>5</sup> (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %<sup>5</sup> (2713 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

---

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

<sup>5</sup> Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019 [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf).

## 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 Symkevi (Wirkstoffkombination: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf)

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

## 2.4 Therapiekosten

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

### Behandlungsdauer:

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.

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus                     | Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr | Behandlungsdauer/Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                      |                                  |                                    |                              |
| Tezacaftor/Ivacaftor           | kontinuierlich, 1 x täglich          | 365                              | 1                                  | 365                          |
| Ivacaftor                      | kontinuierlich, 1 x täglich          | 365                              | 1                                  | 365                          |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                      |                                  |                                    |                              |
| Lumacaftor/Ivacaftor           | kontinuierlich, 2 x täglich alle 12h | 365                              | 1                                  | 365                          |

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie       | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                      |                                 |   |                                |  |
| Tezacaftor/ Ivacaftor          | 100 mg/ 150 mg       | 100 mg/ 150 mg                  | 1 x 100 mg/ 150 mg                        | 365                            | 365 x 100 mg/ 150 mg                         |
| Ivacaftor                      | 150 mg               | 150 mg                          | 1 x 150 mg                                | 365                            | 365 x 150 mg                                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                      |                                 |   |                                |  |
| Lumacaftor/ Ivacaftor          | 400 mg/ 250 mg       | 800 mg/ 500 mg                  | 4 x 200 mg/ 125 mg                        | 365                            | 1460 x 200 mg/ 125 mg                        |

### Kosten:

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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie         | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|----------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel      |               |                               |                    |                     |   |
| Tezacaftor/Ivacaftor             | 28 FTA        | 6.243,43 €                    | 1,77 €             | 365,20 €            | 5.876,46 €  |
| Ivacaftor                        | 56 FTA        | 16.017,86 €                   | 1,77 €             | 937,86 €            | 15.078,23 €   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |               |                               |                    |                     |   |
| Lumacaftor/Ivacaftor             | 112 FTA       | 11.771,75 €                   | 1,77 €             | 689,09 €            | 11.080,89 €   |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2020 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 zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 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 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum                                 | Beratungsgegenstand   |
|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 10. März 2020                         | Bestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                       | 4. November 2020                      | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 9. November 2020                      | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                       | 18. November 2020<br>2. Dezember 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 8. Dezember 2020                      | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 17. Dezember 2020                     | Beschlussfassung über die Änderung der<br>Anlage XII AM-RL                              |

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken