

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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten \geq 6 Monate - < 18 Jahre (R117H))

Vom 17. Dezember 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.....	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	6
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	15
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20

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.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ivacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Ivacaftor Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 9. Juni 2020 hat Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juni 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre mit *R117H*-Mutation) 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) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- 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.

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam², Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa², Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴, Pankreatin, Tobramycin².
- 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 Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen“ liegen keine Beschlüsse 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 zystischer Fibrose im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren mit einer *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 Best Supportive Care (BSC).

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

² ab 6 Jahren zugelassen

³ ab 13 Jahren zugelassen

⁴ nur für Erwachsene zugelassen

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten aus Studien im Vergleich zu BSC vor. Ergänzend wurden im Dossier Daten aus der Beobachtungsstudie VX15-770-122 (nachfolgend Studie 122) dargestellt, die jedoch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Ohne zwischen den Patientenpopulationen a) und b) zu differenzieren, überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit der gleichen Mutation auf Patienten ab 6 Monaten.

Bei der Studie 122 handelt es sich um eine laufende Beobachtungsstudie, in der verfügbare Daten aus dem US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation-Register von Patienten mit *R117H*-Mutation im Alter zwischen 2 Jahre bis < 18 Jahre erfasst wurden. Im Dossier werden die Daten für 36 Monate vor und nach Therapiebeginn mit Ivacaftor rein deskriptiv ergänzend dargestellt. Da dadurch keine Fragestellungen zur Feststellung des Zusatznutzens beantwortet werden, wird die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings liefert sie unterstützende Daten für einen Evidenztransfer.

In der Studie 122 wurde unter anderem die Veränderung des BMI z-Score ab Therapiebeginn zu > 0 bis 12 Monate, > 12 bis 24 Monate und > 24 bis 36 Monate danach erhoben. Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht und die Körpergröße 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.

Obgleich in der Studie nur eine deskriptive Auswertung vorgenommen wurde, scheint hier keine relevante Veränderung vorzuliegen. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Die europäische Arzneimittelagentur nahm im Rahmen der Zulassung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation zum Nachweis der Wirksamkeit die Extrapolation von Daten Erwachsener und zum Nachweis der Sicherheit die Extrapolation von Daten von Kindern mit Gating Mutationen vor.

Die Feststellungen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA)⁵ zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen bzw. Patienten mit anderen Mutationen auf die Kinder von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit *R117H*-Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung.

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 6 Monate bis < 6 Jahre alten Kinder 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. Entsprechend zeigte sich bei der älteren Patientenpopulation b (6 - < 18-jährige Patienten mit gleicher Mutation im *CFTR*-Gen) in der Studie VX11-770-110 nur eine geringe Symptomlast. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effekte einer Behandlung in dieser noch jüngeren Altersgruppe abbilden ließe.

Bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation wurde bereits mit Beschluss vom 20. Februar 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. In der Studie 110 zeigte sich sowohl in der Symptomatik des Atmungssystems als auch in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R ein Vorteil für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (für weiterführende Informationen wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses verwiesen).

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Kinder von 6 Monaten bis < 6 Jahren und für Patienten ab 18 Jahren bei Vorliegen einer *R117H*-Mutation im *CFTR* Gen⁶ sowie für Patienten mit bestimmten Gating Mutationen⁷ identisch (Best Supportive Care), womit ein Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz anderer Patientenpopulationen werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Bezüglich des Sicherheitsprofils ist entsprechend den Ausführungen der EMA im *Assessment report*⁵ zu Ivacaftor nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den verschiedenen Mutationen gibt. Es werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung auch die Ergebnisse früherer Nutzenbewertungen berücksichtigt, die für Kinder unter 6 Jahren mit CF und bestimmten Gating Mutationen beschlossen wurden⁷. Insgesamt konnte im Rahmen der Nutzenbewertungen bezüglich der Sicherheit kein Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

⁵ Assessment Report, Kalydeco, EMA/297262/2020 vom 30.04.2020; verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁶ CF Patienten mit *R117H*-Mutation ab 18 Jahren mit Beschluss vom 20. Februar 2020

⁷ CF Patienten mit Gating Mutationen (*G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*): 6-<12 Monate mit Beschluss vom 04. Juni 2020; 12 - < 24 Monate mit Beschluss vom 20. Februar 2020; 2 - 5 Jahre mit Beschluss vom 20. Februar

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens von der Population \geq 18-jährigen Patienten mit einer *R117H*-Mutation auf die Population der 6 Monate bis < 6 Jahre alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Patienten ab 18 Jahren auf Kinder von 6 Monate bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen 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 wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Für Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert, kontrollierte Studie VX11-770-110 (nachfolgend Studie 110) vor, in der Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen verglichen wurde. Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 (kurz Studie 112) für die Patienten im Alter <18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ergänzend dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Bei der Studie 112 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Extensionsstudie mit 2 Armen. In den Interventionsarm der Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) 110 oder 2 weiteren Interventionsstudien Ivacaftor als Intervention erhielten. Außerdem gab es einen Beobachtungsarm (ohne Intervention), in den Patienten aufgenommen werden konnten, die vorangehend mindestens 4 Wochen Ivacaftor erhalten und sich in der Extensionsstudie gegen eine Aufnahme in den Ivacaftor-Arm entschieden haben. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt, so dass die Studie 112 nicht für die die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann.

In die RCT 110 wurden Kinder ≥ 6 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel im *CFTR*-Gen eingeschlossen. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation dieser Studie (≥ 6 bis <18 Jahre) umfasste 20 Patienten. Davon wurden 10 Patienten auf den Interventionsarm (Ivacaftor) und 10 Patienten in den Vergleichsarm (Placebo) randomisiert. Nur jeweils ein Patient im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde pro Behandlungsgruppe eingeschlossen, so dass sich die dargestellten Ergebnisse im Wesentlichen auf die Altersgruppe der 6 – 11-jährigen Patienten beziehen. Bei dem überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patienten wurde bei Studienbeginn eine normale Lungenfunktion festgestellt und es zeigten sich keine relevante Abweichung von einem alters- und geschlechtsspezifischen Normalgewicht. 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 indessen für inhalative, hypertone Kochsalzlösung. Diese war gemäß Studienprotokoll innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation nicht erlaubt bzw. muss vor Studienbeginn abgesetzt werden. Erst eine Protokolländerung kurz vor Studienende ermöglichte die Anwendung nachträglich. Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patienten dürfte es demnach nicht möglich gewesen sein, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Wie viele Patienten der relevanten Teilpopulation nach dieser Protokolländerung eingeschlossen wurden, bleibt unklar. 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 erfasst. Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Die zystische Fibrose ist eine progredient verlaufende Erkrankung, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose kaum messbare Symptome aufweisen. Insbesondere bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen mildereren Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer *R117H*-Mutation schwer messen lassen.

Bei Patienten ab 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation, die in der Studie 110 an einer höheren Symptomlast litten als die hier zu bewertende Patientenpopulation, wurde bereits ein geringer Zusatznutzen für Ivacaftor gegenüber BSC festgestellt (siehe Tragende Gründe des Beschlusses vom 20. Februar 2020). Sowohl in der

Symptomatik des Atmungssystems als auch in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R zeigte sich ein Vorteil für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Dem Bewertungsbericht der europäischen Arzneimittelagentur⁸ ist zu entnehmen, dass die Daten von Erwachsenen mit *R117H*-Mutation aus der Studie 110 bei der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Kinder und Jugendliche berücksichtigt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen

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

In der Studie 110 traten in der relevanten Teilpopulation keine pulmonalen Exazerbationen und folglich auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf auf.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute und relative Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁-Werts über 24 Wochen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + BSC gegenüber Ivacaftor + BSC vor. Da sich in der Altersstufe der vorliegenden Patientenpopulation die Lungenschäden i.d.R. noch nicht soweit manifestiert haben, dass sie sensitiv genug über den FEV₁ abgebildet werden können, ist die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch unklar.

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

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

In der Studie 110 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsprobleme (die Domäne

⁸ Assessment Report, Kalydeco, EMA/297262/2020 vom 30.04.2020; verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Gewichtsprobleme ist für Kinder von 6 bis < 12 Jahre nicht vorgesehen). Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen validierten Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) misst. In der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation wurden nur Daten von jeweils einem Patienten pro Studienarm im Alter ab 12 bis < 18 Jahren erfasst. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer nur Auswertungen für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome vor, die in den Fragebogen-Versionen für Patienten ab 6 bis 11 Jahren enthaltenen sind.

Für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R zur Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

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

In der Studie 110 zeigt sich für den BMI z-Score kein statistisch signifikanter Unterschied von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

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

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 110 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-instruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst. Entsprechend dem Vorgehen bei der Symptomatik wurden im Dossier auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Domänen aus der Version für 6- bis 11-Jährige ausgewertet. Dies umfasst die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R.

In diesen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem einzigen in der Studie aufgetretenen SUE „Obstipation“ kann es sich sowohl um ein UE als auch um ein Ereignis der Grunderkrankung handeln.

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die die *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 110 vorgelegt. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, dem BMI-z-Score sowie in den Domänen der Symptomatik erfasst mittels CFQ-R in der Patientenversion ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität in den entsprechenden Domänen des CFQ-R und in der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ivacaftor gegenüber BSC abgeleitet werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegen, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen im Beschluss vom 20. Februar in der Population der ≥ 18 -jährigen Patienten in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Fazit:

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 110 unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ab 18 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 110 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von Ivacaftor bei Patienten ab 18 Jahren auf Grundlage derselben Studie.

In der Studie 110 war die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung nicht möglich. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Daten, da nicht abgeschätzt werden kann, inwiefern eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor. Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen und
- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Patientenpopulation a)

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden Studien vor und überträgt die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit *R117H*-Mutation auf Patienten ab 6 Monaten. Ergänzend stellt er Ergebnisse der Beobachtungsstudie VX15-770-122 dar. Obgleich die Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Best Supportive Care und der deskriptiven Auswertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, liefern sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

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 Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation

in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

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

Patientenpopulation b)

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert, kontrollierte Studie VX11-770-110 vor, in der Ivacaftor gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu BSC verglichen wurde. In der Gesamtschau kann aus den Daten dieser Studie weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ivacaftor gegenüber BSC abgeleitet werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der *R117H*-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit *R117H*-Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz 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 (04. Juni 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. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁹.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 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 (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 20 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen des IQWiG unter Verwendung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 26 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bei Annahme der gleichen Altersverteilung wie im gesamten Register-Auswertungskollektiv ergeben sich folgende Patientenzahlen: 7 in Patientenpopulation a (≥ 6 Monate bis < 6 Jahre) und 19 in Patientenpopulation b (≥ 6 Jahre bis < 18 Jahre).

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: 24. September 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. Dezember 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 7,6 kg für Kinder unter einem Jahr und von 20,8 kg für 5-jährige Kinder).¹⁰

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

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

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				
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich alle 12 h	365	1	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich alle 12 h	365	1	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
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					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor	50 mg – 75 mg	100 mg – 150 mg	2 x 50 mg – 2 x 75 mg	365	730 x 50 mg – 730 x 75 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge- schrieben er Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor 50 mg	56 GRA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat in Beuteln, FTA = Filmtablette					

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 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. 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 zum Wirkstoff 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 Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2020 2. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken