



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, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

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.

Am 21. August 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 26. August 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, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del)) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 vorgetragenen Stellungnahmen

sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor:

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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“ sind CFTR-Modulatoren in folgenden Wirkstoffkombinationen zugelassen: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) sowie Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA)

Zur symptomatischen Therapie der CF sind zusätzlich folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam, Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin³, 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 TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ nach erneuter Bewertung durch Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. € (Beschluss vom 17. Dezember 2020) kein Zusatznutzen festgestellt.
- Für IVA als Kombinationsbehandlung mit TEZ/IVA 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 – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- 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. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für eine F508del-Mutation sind, kommen die für diese Mutation zugelassenen Wirkstoffkombinationen LUM/IVA oder TEZ/IVA + IVA gleichermaßen infrage, daher wird eine Behandlung mit LUM/IVA oder TEZ/IVA + 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 Zusatznutzens

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

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

Es liegt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ursprünglich die 4-wöchige Studie VX17-445-103 (nachfolgend Studie 103) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) eingereicht.

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Studie 109 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, kontrollierte Phase-III-Studie. Die insgesamt 178 eingeschlossenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (IVA/TEZ/ELX + IVA; N=88) oder den Vergleichsarm (TEZ/IVA + IVA; N=88) randomisiert, stratifiziert nach FEV₁ (< 70 % / ≥ 70 %), Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre) und Einnahme eines CFTR-Modulators (ja / nein). Es musste eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, sowie zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorliegen. Es wurde Endpunkte in den Kategorien Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben. Die Studiendauer der Studie 109 betrug 24 Wochen.

Mortalität

In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen

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

Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde auf zwei Arten ausgewertet:

Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde als Sicherheitsendpunkt über den Preferred Term (PT) „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben. Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde ebenfalls als Sicherheitsendpunkt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben.

Dies stellt eine Abweichung von früheren Verfahren dar, in denen eine pulmonale Exazerbation dann festgestellt wurde, wenn mindestens vier von zwölf definierten Kriterien (z.B. Fieber, vermehrte Dyspnoe, Hämoptyse u. a.) erfüllt wurden sowie eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich wurde. Es bestehen Unsicherheiten, ob die gemäß PT erhobenen pulmonalen Exazerbationen auch gemäß bislang anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären und ob somit hierdurch ein unterschiedliches Patientenkollektiv adressiert wird. Trotz des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials wird die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben, wodurch die Verzerrung der Erfassung des Morbidität-Endpunktes als gering anzusehen ist. Der Fokus dieser Auswertung liegt auf den schwerwiegenden Ereignissen und ist im konkreten Fall als Annäherung an den Endpunkt Hospitalisierung durch pulmonale Exazerbationen anzusehen.

In beiden Auswertungen zeigt sich ein unterschiedlicher Fokus, so dass beide als relevante Information zur Ableitung eines Zusatznutzens interpretiert werden.

Insgesamt zeigt sich sowohl bei pulmonalen Exazerbationen als auch bei schwerwiegenden pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

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.

Gemäß dem aktuellen Vorgehen des IQWiG Methodenpapier 6.0⁴ erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responderschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

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

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.

In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. 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.

⁴ Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.

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.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst und umfasste die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.

Auch hier hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Detail zeigte sich im Endpunkt der Kategorie spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für Frauen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese spezifische UA in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die Studie 109 mit einem direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA herangezogen. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im direkten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen sowie für die Domänen der Kategorie Symptomatik des CFQ-R (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Domänen der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + 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 ein erheblicher Zusatznutzen für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der RCT 109 mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung nur einer eingeschlossenen Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten, zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX18-445-109 vorgelegt, in der die Gabe von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber

TEZ/IVA + IVA bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Dauer von 24 Wochen untersucht wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen, sowie in diversen Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) der Kategorie Symptomatik (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.

In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen sowie in den Domänen gastrointestinale Symptome, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

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 (17. Dezember 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, 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 ausgegangen⁵.

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 %⁶ (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

⁵ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 05.01.2021].

⁶ 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.

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: 9. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit 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. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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				
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tezacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	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					
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 75 mg/50 mg/100 mg	365	730 x 75 mg/ 50 mg/100 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
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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der 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					
Ivacaftor	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	56 FTA	12.867,29 €	1,77 €	734,27 €	12.131,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/Ivacaftor	112 FTA	12.076,19 €	1,77 €	689,09 €	11.385,33 €
Tezacaftor/Ivacaftor	28 FTA	6.404,90 €	1,77 €	365,20 €	6.037,93 €
Ivacaftor	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Abkürzungen: FTA=Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

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 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 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 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom IQWiG erstellten Addenda wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 und am 2. Februar 2021 übermittelt.

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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken