

Tragende Gründe



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 (Neues Anwendungsgebiet:
zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor
bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl.
F508del-Mutation))

Vom 20. Mai 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 Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	6
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	11

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.

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

Am 25. November 2020 hat die Vertex Pharmaceuticals GmbH 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 30. November 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 zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (zystische Fibrose;

Kombinationstherapie mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 bis < 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 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 Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 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 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-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 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 20. Mai 2021):

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) von Kindern ab 6 Jahren bis < 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Lumacaftor/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 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 von 6 bis < 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ ist die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA; CFTR-Modulatoren) zugelassen.

Zur symptomatischen Behandlung der CF sind zusätzlich 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 vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten von 6 bis < 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“, liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

² ab 6 Jahren zugelassen

³ derzeit außer Vertrieb

⁴ nur für Erwachsene zugelassen

- 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.

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:

- 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 wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.
- Für Ivacaftor (Beschluss vom 20.02.2020) als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 17.12.2020) wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ kein Zusatznutzen festgestellt.
- Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 18. Februar 2021) ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.

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 6 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 und 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 Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) wie folgt bewertet:

Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, ist der Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie LUM/IVA vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Studie VX13-661-113 (nachfolgend Studie 113) vorgelegt. Die Studie 113 bestand aus zwei Teilen, wobei im ersten Teil eine 14-tägige und im zweiten Teil eine 24-wöchige Behandlung mit TEZ/IVA + IVA stattfand. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird ausschließlich auf den zweiten Teil Bezug genommen. Insgesamt wurden im zweiten Teil der Studie 70 Kinder mit zystischer Fibrose eingeschlossen. Davon sind 61 Kinder (87 %) homozygot und 9 Kinder (12,9 %) heterozygot bezüglich der F508del-Mutation.

Die Dosierung mit TEZ/IVA + IVA in der Studie 113 wich bei rund einem Drittel der Kinder von den Anforderungen der Fachinformation ab. Da Kinder erst ab einem Körpergewicht ≥ 40 kg statt laut Fachinformation mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg die höhere Dosierung der Intervention erhielten, wurden Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg < 40 kg unterdosiert.

Die einarmige Studie 113 ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 8-wöchigen RCT VX16-661-115 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo; nachfolgend Studie 115) und der einarmigen Extensionsstudie VX17-661-116 (nachfolgend Studie 116) aufgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht beide Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet. Die Studie 115 kann aufgrund der zu kurzen Studiendauer sowie der nicht umgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. In der Studie 116 erfolgte kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, demzufolge wird sie ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA). Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet

„zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) von Kindern ab 6 Jahren bis < 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“

Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die einarmige Studie VX13-661-113 (24 Wochen) vorgelegt. Die Studie 113 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Ergänzend wurden die Ergebnisse der 8-wöchigen RCT VX16-661-115 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) und der einarmigen Extensionsstudie VX17-661-116 aufgeführt. In der Studie 115 und 116 erfolgte kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Studie 115 wies eine zu kurze Studiendauer auf, weshalb sie ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Somit wurde für diese Patientenpopulation keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für Patienten ab 6 Jahren bis < 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (18. Februar 2021) 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 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).

⁵ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019].

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 im Alter von 6 bis < 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 14,2 %³ (527 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,89 % ergeben sich 467 Patienten in der Zielpopulation.

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 (Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/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. Mai 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	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

⁶ Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Tezacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x alle 12 Stunden	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					
Kinder von 6 – 8 Jahre (< 30 kg):					
Tezacaftor/ Ivacaftor	50 mg/ 75 mg	50 mg/ 75 mg	1 x 50 mg/ 75 mg	365	365 x 50 mg/ 75 mg
Ivacaftor	75 mg	75 mg	1 x 75 mg	365	365 x 75 mg
Kinder von 9 – 11 Jahre (≥ 30 kg):					
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	200 mg/ 250 mg	400 mg/ 500 mg	4 x 100 mg/ 125 mg	365	1460 x 100 mg/ 125 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					
Tezacaftor/Ivacaftor 50 mg/ 75 mg	28 FTA	5.292,22 €	1,77 €	301,66 €	4.988,79 €
Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/ 150 mg	28 FTA	5.292,22 €	1,77 €	301,66 €	4.988,79 €
Ivacaftor 75 mg	28FTA	8.221,15 €	1,77 €	468,93 €	7.750,45 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg	112 FTA	12.076,19 €	1,77 €	689,09 €	11.385,33 €
Abkürzungen: FTA=Filmtabletten					

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. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 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 Tezacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken