

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose,  
Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen)

Vom 20. Mai 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von 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 .....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	11
2.4	Therapiekosten .....	11
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco) wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) 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 3. November 2020 hat Kalydeco 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 24. 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 zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate mit Gating-Mutationen) 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](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von 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 4 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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):**

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

---

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

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor:**

- 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: Aztreonam<sup>2</sup>, Carbocistein<sup>3</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa<sup>2</sup>, Levofloxacin<sup>4</sup>, Meronem, Mannitol<sup>4</sup>, Pankreatin, Tobramycin<sup>2</sup>.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- zu 3. Für die im Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ liegen keine Beschlüsse vor.

---

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

<sup>3</sup> derzeit nicht verfügbar

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

Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patienten mit zystischer Fibrose, die eine der o.g. Gating-Mutationen aufweisen, liegen vor:

- Ivacaftor: Beschluss vom 4. Juni 2020, Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monate, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monate, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten ab 6 bis 11 Jahren mit G551D-Mutation, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; Patienten ab 12 Jahren mit G551D-Mutation, Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen (nicht G551D), Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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 4 bis < 6 Monaten 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 (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor nach Anwendungsgebietserweiterung zur Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, legt der pharmazeutische Unternehmer

die einarmige, offene Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124 (nachfolgend 124) vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei älteren Patienten ab 6 bis < 12 Monate<sup>5</sup> bzw. ab 12 bis < 24 Monate<sup>6</sup> wurde die Studie 124 bereits bewertet.

Darüber hinaus bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender vergleichender Daten auf die Ergebnisse von drei bereits bewerteten Studien zu Ivacaftor bei älteren Patienten mit zystischer Fibrose und einer der o.g. Gating-Mutationen. Zum einen zieht er die Studien VX08-770-103 (nachfolgend 103) und VX08-770-102 (nachfolgend 102) heran, jeweils bei Kindern ab 6 bis 11 Jahre und bei älteren Patienten ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation<sup>7</sup>, und zum anderen die Studie VX12-770-111 (nachfolgend 111) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht G551D)<sup>8</sup>. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit dieser Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten aus.

### Studie 124

Die einarmige, offene Studie 124 ist in zwei Phasen (Teil A und B) unterteilt und untersucht die Behandlung mit Ivacaftor bei Säuglingen und kleinen Kindern bis unter 24 Monaten mit zystischer Fibrose und Gating-Mutationen. Während in Teil A die Ivacaftor-Behandlung 4 Tage dauerte, betrug sie in Teil B 24 Wochen. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die frühe Nutzenbewertung nur Teil B in der entsprechend relevanten Kohorte 7, in die insgesamt 6 Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten eingeschlossen wurden. Eine G551D-Mutation lag bei 5 Säuglingen vor. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten die eingeschlossenen Patienten ein Körpergewicht von mindestens 5 kg aufweisen. Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte zusätzlich zur Begleittherapie der zystischen Fibrose. Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende symptomatische Begleittherapie erhielten. Für die frühe Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 124 berücksichtigt.

Als primärer Endpunkt der Studie 124 in Teil B wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wie unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Schweißchlorid-Messungen durchgeführt und pulmonale Exazerbationen sowie Gewicht und Größe erfasst.

### Ergebnisse der Studie 124 (Kohorte 7)

#### Mortalität

In der Studie 124 traten bei den 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen 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 124 wurden zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt.

---

<sup>5</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten  $\geq$  6 bis < 12 Monate mit diversen Gating-Mutationen) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/514/#beschluesse>

<sup>6</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten  $\geq$  12 bis < 24 Monate mit diversen Gating-Mutationen) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/#beschluesse>

<sup>7</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten  $\geq$  6 Jahre mit G551D-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431/#beschluesse>

<sup>8</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)  $\geq$  6 Jahre) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/483/#beschluesse>

Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine sehr geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. Gleiches gilt für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

#### *Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße – z-Scores*

In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

#### *Schweißchloridkonzentration*

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

In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

#### Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 124 nicht untersucht.

#### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Säuglingen auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitt ein Patient (16,7 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

#### Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Ogleich die oben beschriebene Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2020<sup>9</sup> ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der

---

<sup>9</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0086 vom 17. September 2020; verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Zugriff 22.04.2021]

Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Erwachsene, Jugendliche, Kinder ab 6 bzw. 2 Jahren) auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten im gleichen Anwendungsgebiet sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen mit denen der älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert, unabhängig vom Alter des Patienten.

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

Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten ab 12 Jahren. Beide Altersgruppen wurden in den Studien 103 und 102 bei Patienten mit einer G551D-Mutation untersucht und stützen diesen Sachverhalt<sup>7</sup>.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gating Mutation ist sowohl für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate als auch für ältere Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren identisch (Best-Supportive-Care). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 124 bei Säuglingen ab 4 bis < 6 Monate mit überwiegender G551D-Mutation, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien 103 und 102 bei Patienten ab 6 bzw. ab 12 Jahren mit G551D-Mutation auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Ivacaftor ausgegangen. Hierbei wird insbesondere auf den Vorteil von Ivacaftor beim Endpunkt „BMI z-Score“ abgestellt.

Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 103 und 102, in denen ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. So wurde bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bei den älteren Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet<sup>7</sup>.

Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht-G551D) wurde wiederum in der 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 untersucht<sup>8</sup>. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im Endpunkt FEV<sub>1</sub> sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. Auch für den Endpunkt BMI z-Score konnte



ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, wobei die Relevanz des Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden konnte, da bereits zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Werte im normalen Bereich vorlagen. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz war, wurden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>10</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Insgesamt wurde in dieser Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgestellt<sup>8</sup>.

Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation<sup>7</sup> und unter der Annahme, dass sowohl bei Patienten mit einer G551D-Mutation als auch bei Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)<sup>8</sup> vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird bei der Bewertung der hier zu betrachtenden Säuglingen im Alter von 4 bis < 6 Monaten der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von älteren Patienten insbesondere von den über 12-Jährigen mit einer G551D-Mutation<sup>7</sup> sowie zusätzlich von Kindern ab 6 Jahren jeweils mit einer G551D-Mutation<sup>7</sup> bzw. mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)<sup>8</sup> berücksichtigt.

Die daraus abgeleitete Übertragbarkeit des Zusatznutzens ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen, sachgerecht.

#### Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6 Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

---

<sup>10</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014; verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX15-770-124 vor. Obgleich die Studie aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse von Studien mit Ivacaftor bei älteren Patienten herangezogen. Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 6- bis 11-jährigen Kindern mit G551D-Mutation<sup>7</sup> als auch bei Patienten ab 6 Jahren mit anderen Gating-Mutationen (nicht G551D)<sup>8</sup> ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Patienten ab 12 Jahren mit G551D-Mutation<sup>7</sup> ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren auf die hier zu betrachtenden 4- bis < 6 Monate alten Säuglinge angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (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. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>11</sup>.

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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWiG unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.

## **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: 1. April 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

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

---

<sup>11</sup> <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

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 sind die Dosierungsempfehlungen der Fachinformation maßgeblich. Demnach wird bei Säuglingen im Alter ab 4 Monate bis < 6 Monate von einem Körpergewicht von mindestens 5 kg ausgegangen ( $\geq 5$  kg bis < 7 kg). Bei diesem Patienten wird eine Einzeldosis mit 25 mg Ivacaftor Granulat alle 12 Stunden empfohlen. Demnach wird eine Tagesgesamtdosis von 50 mg zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	25 mg	50 mg	2 x 25 mg	365	730 x 25 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 25 mg	56 GRA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat im Beutel					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 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. Bürokratiekostenermittlung**

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. 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 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