

# 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, R117H-Mutation)

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>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
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 .....	7
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>11</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, R117H-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](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 20.05.2021):**

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

### **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 R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

---

<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 R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen“ liegen keine Beschlüsse vor.

Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patienten mit zystischer Fibrose die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

---

2 ab 6 Jahren zugelassen

3 derzeit nicht verfügbar

4 nur für Erwachsene zugelassen

- Ivacaftor, Beschluss vom 17. Dezember 2020, Patienten im Alter von 6 Monate bis < 18 Jahre, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Ivacaftor, Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten ab 18 Jahren, Anhaltspunkt für einen geringen 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, 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 eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, liegen keine umfangreichen Daten vor. In der einarmigen, offenen Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124 waren in der entsprechend relevanten Kohorte 7, insgesamt 6 Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten eingeschlossen<sup>5</sup>. Darunter befand sich ein Säugling mit R117H-Mutation, jedoch fand keine gesonderte Darstellung der entsprechenden Daten statt. Der pharmazeutische Unternehmer überträgt daher die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit der gleichen Mutation auf Patienten im Alter von 4 bis < 6 Monaten.

Die europäische Arzneimittelagentur nahm im Rahmen der Zulassung von Ivacaftor bei Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten mit einer R117H-Mutation

---

<sup>5</sup>CF Patienten mit Gating Mutationen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R): 4 bis < 6 Monate mit Beschluss vom 20. Mai 2021  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/616/> [Zugriff am 06.05.2021]

zum Nachweis der Wirksamkeit die Extrapolation von Daten Erwachsener und zum Nachweis der Sicherheit die Extrapolation von Daten von Kindern mit Gating Mutationen vor.

Die Feststellungen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA)<sup>6</sup> zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen bzw. Patienten mit anderen Mutationen auf Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten mit R117H-Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Entsprechend zeigte sich bei Patienten im Alter von 6 Jahren- < 18 Jahren mit gleicher Mutation im CFTR-Gen, in der Studie VX11-770-110 nur eine geringe Symptomlast. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effekte einer Behandlung in dieser noch jüngeren Altersgruppe abbilden ließe.

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

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Säuglingen Alter von 4 bis < 6 Monaten und für Patienten ab 18 Jahren bei Vorliegen einer R117H-Mutation im CFTR Gen<sup>7</sup> sowie für Patienten mit bestimmten Gating Mutationen<sup>8</sup> identisch (Best Supportive Care) womit ein Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz anderer Patientenpopulationen werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Bezüglich des Sicherheitsprofils ist entsprechend den Ausführungen der EMA im Assessment report<sup>5</sup> zu Ivacaftor nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den verschiedenen Mutationen gibt. Dabei wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung auch die Ergebnisse der Patienten ab 4 bis < 6 Monate mit Gating-Mutationen berücksichtigt.<sup>5</sup> Insgesamt konnte im Rahmen der Nutzenbewertungen bezüglich der Sicherheit kein Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegen, wird von einer

---

<sup>6</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]

<sup>7</sup>CF Patienten mit R117H-Mutation ab 18 Jahren mit Beschluss vom 20. Februar 2020

<sup>8</sup>CF Patienten mit Gating Mutationen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R): 6-<12 Monate mit Beschluss vom 04. Juni 2020; 12 - < 24 Monate mit Beschluss vom 20. Februar 2020; 2 - 5 Jahre mit Beschluss vom 20. Februar

Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens von der Population  $\geq 18$ -jährigen Patienten mit einer R117H-Mutation auf die Population der 4 Monate bis  $< 6$  Monate alten Säuglinge mit derselben Mutation ausgegangen. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

### Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Patienten ab 18 Jahren auf Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis  $< 6$  Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

Der Zusatznutzen ist jedoch nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

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

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis  $< 6$  Monaten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen“.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden Studien vor und überträgt die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit R117H-Mutation auf Patienten im Alter von 4 bis  $< 6$  Monaten.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Säuglinge im Alter von 4 bis  $< 6$  Monaten mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

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

## **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>9</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 mit eigenen Berechnungen des IQWiG überein. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen sich rechnerisch 0 Patienten befinden, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

## **2.3 Anforderung 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: 6. Mai 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 Ärzte 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 Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

---

<sup>9</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, und damit 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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
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 50 mg	56 GRA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat im Beutel					

Stand Lauer-Tab: 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, werden 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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