

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose,  
Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/  
Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-  
Mutation))

Vom 4. August 2022

## 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.....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>11</b>
<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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco) wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Kalydeco ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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 7. Januar 2022 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 3. Februar 2022, 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 (Behandlung von Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Mai 2022 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-Tabletten werden angewendet: im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):**

Kalydeco wird angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor:**

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen 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 im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ sind CFTR-Modulatoren in folgenden Wirkstoffkombinationen zugelassen: Lumacaftor/Ivacaftor sowie Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

Zur symptomatischen Therapie der CF sind außerdem folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam, Carbocistein<sup>2</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Meronem, Pankreatin, Tobramycin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich

---

<sup>2</sup> Derzeit außer Vertrieß

der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen“ liegen Beschlüsse zu den Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor vom 2. August 2018 sowie zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor vom 21. Mai 2021 vor.

Für Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 12 Jahren liegt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor für die vorliegende Mutation ein Beschluss vom 18. Februar 2021 vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für eine F508del-Mutation sind, kommen die für diese Mutation zugelassenen Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gleichermaßen infrage und werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patientinnen und 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 (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor (IVA) wie folgt bewertet:

In Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) liegt bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten, die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 (nachfolgend 106) vor.

In der Studie 106 wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, eingeschlossen, je nach Teil der Studie unterschiedliche lang mit IVA/TEZ/ELX + IVA behandelt wurden (Teil A: 15 Tage; Teil B: 24 Wochen). Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die frühe Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der homozygoten Kinder des Teil B der Studie.

Zusätzlich bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109<sup>3</sup> (nachfolgend 109) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, und legt einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich zur RCT VX19-445-116<sup>4</sup> vor. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit der alters- und mutationsübergreifenden Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren aus.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX19-445-107, einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Arme der Studie 106 mit IVA/TEZ/ELX + IVA zu den Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Brückenkomparator vor, welcher jedoch aufgrund unvollständigen und unzureichend aufgearbeiteten Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse nicht heran gezogen werden kann.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Pulmonale 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 106 traten keine pulmonalen Exazerbationen und keine Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen auf.

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

Beim CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Der Endpunkt Symptomatik wurde in der Studie 106 mittels des krankheitsspezifischen, patientenberichteten CFQ-R (Patientenversion) für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Domäne erhoben. Zusätzlich wurde die Eltern-/Betreuerversion erhoben.

---

<sup>3</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/>

<sup>4</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation))  
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/>

Die Auswertung der Domänen des CFQ-R erfolgte in der Studie 106 als absolute Veränderung zu Woche 24.

#### *forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV<sub>1</sub>%)*

Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV<sub>1</sub>), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV<sub>1</sub>% dargestellt wird, wurde in den Studien 106 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV<sub>1</sub>%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>)*

Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen.

Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.

In der Studie 106 wurde die absolute Veränderung des LCI<sub>2,5</sub> nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

#### *Body Mass Index (BMI) und BMI-z-Score*

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

In der Studie 106 wurde die Veränderung des BMI sowie altersabhängigen des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben.

Die eingeschlossenen Kinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, welches im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

#### *Schweißchloridkonzentration*

Die Bestimmung der Chloridkonzentration 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 106 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des krankheitsspezifischen, patientenberichteten CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasst die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung. Zusätzlich wurden die Eltern-/Betreuerversion erfasst.

Die Auswertung der Domänen des CFQ-R erfolgte in der Studie 106 als absolute Veränderung zu Woche 24.

### Nebenwirkungen

In der Studie 106 traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen Kindern auf, schwerer UE (Grad 3 oder 4) erlitt eine Patientin bzw. ein Patient (3,5 %). Bei keinem der Kinder traten schwerwiegende UE (SUE) auf und keines brach die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX + IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

### Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Ogleich die oben beschriebene Studie 106 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) zu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio)<sup>5</sup> ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 106 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene) auf die 6 bis 11 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

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 hier relevante Patientenpopulation der 6 bis 11 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im IVA/TEZ/ELX + IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren.

---

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf)



Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor). 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 106 bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studie 109 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von IVA/TEZ/ELX + IVA ausgegangen.

In der Studie 109 wurde bei den älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA abgeleitet. Hierbei wird insbesondere auf die Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, den Domänen des CFQ-R zur Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und den Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) abgestellt, in denen ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte.

### Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

Zusammengenommen ergibt sich für IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX19-445-106 sowie der Ergebnisse der Studie VX18-445-109 bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population, lässt sich ein Anhaltspunkt auf 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 (Handelsname Kalydeco). Kalydeco wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kalydeco wird angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren.

Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse 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>6</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

---

<sup>6</sup> [Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]

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).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %<sup>7</sup> (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 14,2 %<sup>7</sup> (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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2022).

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.

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.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von

---

<sup>7</sup> Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf) [letzter Zugriff 15.06.2022]

6-Jährigen beträgt 23,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg. Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 2 Tabletten à 37,5 mg/ 25 mg/50 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg erhalten die Kinder 1 x täglich 2 Tabletten à 75 mg/ 50 mg/ 100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

Für Tezacaftor / Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 1 Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg erhalten die Kinder 1 x täglich 1 Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor / Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tezacaftor / Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	75 mg - 150 mg	75 mg - 150 mg	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	365	365 x 75 mg 365 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstag e/ Patienti n bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	75 mg/ 50 mg/ 100 mg -	75 mg / 50 mg/ 100 mg -	2 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg -	365	730 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg -
	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg		730 x 75 mg/ 50 mg/ 100 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
Tezacaftor / Ivacaftor	50 mg/ 75 mg -	50 mg/ 75 mg -	1 x 50 mg/ 75 mg -	365	365 x 50 mg/ 75 mg -
	100 mg/ 150 mg	100mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg		365 x 100 mg/ 150 mg
Ivacaftor	75 mg -	75 mg -	1 x 75 mg -	365	365 x 75 mg -
	150 mg	150 mg	1 x 150 mg		365 x 150 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apothekenab gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	6 751,63 €	1,77 €	384,99 €	6 364,87 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	13 492,83 €	1,77 €	769,98 €	12 721,08 €
Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg	56 FTA	12 738,95 €	1,77 €	726,93 €	12 010,25 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	56 FTA	12 738,95 €	1,77 €	726,93 €	12 010,25 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Lumacaftor / Ivacaftor	112 FTA	12 076,43 €	1,77 €	689,09 €	11 385,57 €
Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg	28 FTA	5 292,45 €	1,77 €	301,66 €	4 989,02 €
Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg	28 FTA	5 292,45 €	1,77 €	301,66 €	4 989,02 €
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	6 751,63 €	1,77 €	384,99 €	6 364,87 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	13 492,83 €	1,77 €	769,98 €	12 721,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2022

#### 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 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Februar 2022 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 12. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juni 2022 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 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	6. Juli 2022 20. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken