

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 (heterozygot bzgl. F508del- und
MF-Mutation))

Vom 4. August 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf.....	14

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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen (Patienten mit F508del/MF-Mutation) 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) 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/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 als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit 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, Carbocistein², 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 der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen“ liegen keine Beschlüsse vor. Für Jugendliche und Erwachsene

² Derzeit außer Vertrieß

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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren 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 (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (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 (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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX19-445-116 (nachfolgend Studie 116) vorgelegt.

Es wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion im CFTR-Gen tragen sowie zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁%) von ≥ 70 % und einen Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) von $\geq 7,5$ aufwiesen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der

zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden. Insgesamt wurden in die Studie 121 Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder mit IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC (N = 60) oder Placebo + BSC (N = 61) über 24 Wochen behandelt wurden.

Des Weiteren stellt der pharmazeutische Unternehmer die Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 als zusätzliche Evidenz dar. Da die beiden einarmigen Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, werden sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 116 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.

Die Erfassung der pulmonalen Exazerbationen bzw. schwerwiegenden pulmonalen Exazerbationen erfolgte in der Studie 116 über die UEs bzw. SUEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT).

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für schwerwiegenden pulmonalen Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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 116 mittels des krankheitsspezifischen, patientenberichteten CFQ-R (Patientenversion) für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Domäne erhoben. Zusätzlich wurden diese beiden Domänen und die Domäne Gewichtsprobleme durch die ergänzend dargestellte die Eltern-/Betreuerversion erfasst.

Für die Domäne Atmungssystem und gastrointestinale Symptome zeigt sich für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Ergänzend zeigen sich in der Eltern-/Betreuerversion ebenfalls für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC und für die Domänen gastrointestinale Symptome kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁%)

Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁% dargestellt wird, wurde in den Studien 116 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

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

Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr 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_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} 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 116 wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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 116 wurde die absolute Veränderung des BMI sowie des altersabhängigen BMI-z-Scores über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Die eingeschlossenen Kinder 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). 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.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 116 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

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 bereits genannten Domänen (mit Ausnahme der Domäne soziale Einschränkungen) sowie die weiteren Domänen Vitalität, Schulschwierigkeiten und subjektive Gesundheitseinschätzung durch die ergänzend dargestellte die Eltern-/Betreuerversion erfasst.

Für die Domäne soziale Einschränkungen zeigt sich für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung zeigt sich für die Patientenversion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzend zeigt sich in der Eltern-/Betreuerversion für die Domäne Körperbild ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Abdominalschmerz (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 116 gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportiv-Care vorgelegt. Aus dem direkten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 116 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, LCI_{2,5}, dem BMI und BMI-z-Score sowie den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome der Patientenversion des CFQ-R ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Darüber hinaus zeigt sich in den ergänzend dargestellten Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome der Elter-/Betreuerversion des CFQ-R sowie dem FEV₁% und der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die Endpunkte schwerwiegende pulmonale Exazerbationen sowie ergänzend dargestellte Domäne gastrointestinale Symptome der Elter-/Betreuerversion des CFQ-R zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Domänen soziale Einschränkung der Patientenversion und für die ergänzend dargestellten Domäne Körperbild der Elter-/Betreuerversion des CFQ-R ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Essstörungen und Therapiebelastung zeigte sich bei beiden Versionen des CFQ-R und für die ergänzend dargestellten Domänen der Elter-/Betreuerversion Vitalität, Schulschwierigkeiten und subjektive Gesundheitseinschätzung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Zusammenfassend ergibt sich für Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen, ein beträchtlicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie BSC.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie VX19-445-116 bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kalydeco wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot

bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie VX19-445-116 vorgelegt, in der die Gabe von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Dauer von 24 Wochen untersucht wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, LCl_{2,5}, BMI und BMI-z-Score, in den Domänen des CFQ-R in den Kategorien Morbidität (Atmungssystem und gastrointestinale Symptome) und Lebensqualität (soziale Einschränkungen), sowie für den Endpunkt Abdominalschmerz (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.

Bei den Endpunkten Mortalität, den restlichen Domänen des CFQ-R sowie der Gesamtschau der Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte wird als niedrig eingestuft, weshalb für die Aussagesicherheit insgesamt ein Hinweis festgestellt wird.

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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 ausgegangen³.

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).

³ [Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.

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. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von 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 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.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Kosten für eine Best-Supportive-Care-Therapie 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/ 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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	75 mg/ 50 mg/ 100 mg - 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	75 mg/ 50 mg/ 100 mg - 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg - 2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365	730 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg - 730 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

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	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener 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 €
Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	56 FTA	12 738,95 €	1,77 €	726,93 €	12 010,25 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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