

IQWiG-Berichte – Nr. 727

Tezacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-20
Version: 1.0
Stand: 27.02.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tezacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.12.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-20

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Min Ripoll
- Sarah Mostardt
- Vjollcë Olluri

Schlagwörter: Tezacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tezacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	6
3.2.1 Behandlungsdauer.....	6
3.2.2 Verbrauch.....	6
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	6
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	6
3.2.6 Versorgungsanteile.....	7
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	7
4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	8
4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	8
4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8
4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	10
4.2.1 Behandlungsdauer.....	10
4.2.2 Verbrauch.....	10

4.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
4.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
4.2.5	Jahrestherapiekosten.....	11
4.2.6	Versorgungsanteile	11
4.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	11
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	12
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
5.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
5.4	Kosten der Therapie für die GKV.....	13
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
6	Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient (Anwendungsgebiete A und B)	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Tezacaftor/Ivacaftor ist ein Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis [CF]) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind (Anwendungsgebiet A).

Außerdem ist Tezacaftor/Ivacaftor indiziert zur Behandlung der CF bei Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (Anwendungsgebiet B).

Tezacaftor/Ivacaftor ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerFO des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Im Folgenden werden die Bewertungen für das jeweilige Anwendungsgebiet getrennt dargestellt.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie – Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [2] korrekt als Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind (Anwendungsgebiet A).

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2016 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [3]. Der Berichtsband 2016 liefert Daten aus 92 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 5720 Patientinnen und Patienten mit CF mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU bezeichnet die Patientenzahl des Gesamtkollektivs als verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenz für das Jahr 2016. Von ihr ausgehend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

- 1) Der pU zieht 5720 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs für das Jahr 2016 [3] heran.
- 2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2658 Patientinnen und Patienten) [3], bezogen auf diejenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (5668 Patientinnen und Patienten) [3]. Diesen Anteil ($2658 / 5668 = 46,89 \%$) multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Register-Auswertungskollektivs (5720 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend geht der pU von 2683 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.
- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2016 [3] den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≤ 11 Jahren im Register-Auswertungskollektiv (27,4 %) und errechnet somit im Umkehrschluss einen Anteil von 72,6 % der Patientinnen und

Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren. Der pU multipliziert den Anteil von 72,6 % mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen (2683 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 1948 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,29 % [4,5] geht der pU von 1701 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 1701 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet das Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2016 [3]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 5720 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuelle Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [6]. Zwar liegt im Berichtsband 2016 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [7] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland auszugehen.

Ausgehend von einer Anzahl von 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland, ergeben sich 2377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers im Jahr 2016 [3] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2017 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,7 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2016 im Deutschen Mukoviszidose-Register [3] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2023 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [3] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Tezacaftor/Ivacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [2].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2018 wieder. Für Ivacaftor wird eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt, obwohl eine Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen bestehen und verzichtet daher auf die Angabe zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 214 022,44 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (Packung mit 28 Filmtabletten statt mit 56 Filmtabletten) von Ivacaftor zugrunde legt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [2] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 1701 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben bis zu 2377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet A.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße von Ivacaftor zugrunde legt.

**4 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie –
Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die
heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im
CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G,
S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T**

**4.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

4.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [2] korrekt als Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T (Anwendungsgebiet B).

4.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2016 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [3]. Der Berichtsband 2016 liefert Daten aus 92 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 5720 Patientinnen und Patienten mit CF (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU bezeichnet die Patientenzahl des Gesamtkollektivs als verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenz für das Jahr 2016. Aus dem aktuellen Bericht [3] lässt sich jedoch nicht entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten im Register Träger einer der 14 genannten Mutationen sind, da ausschließlich zu 2789+5G→A und 3849+10kbC→T Häufigkeiten explizit aufgeführt sind. Denn nur diejenigen Allele mit einer absoluten Häufigkeit von mindestens 50 werden aufgeführt.

Daher ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation u. a. mittels verfügbarer Angaben über Allel-Häufigkeiten aus dem Berichtsband 2016 des Deutschen Mukoviszidose-Registers sowie Angaben weiterer internationaler Register. Er wendet folgende Berechnungsschritte an:

- 1) Der pU zieht 5720 Patientinnen und Patienten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2016 [3] heran.
- 2) Aus den 10 855 Allelen mit bekannten Mutationen haben 7569 Allele (69,73 %) eine F508del-Mutation und 201 Allele (1,85 %) entweder 2789+5G→A oder 3849+10kbC→T [3]. Da 1,85 % ausschließlich 2 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation

entspricht, versucht der pU diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochzurechnen. Hierzu berücksichtigt er Angaben aus einem französischem [8] und einem amerikanischen Register [9]. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 76 % und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 45 %. Auf dieser Basis rundet der pU auf eine Anteilswertspanne von 50 bis 75 %. Basierend auf diesen Angaben rechnet der pU auf 1,85 % / 75 % bzw. 1,85 % / 50 % hoch. Es ergeben sich 197 (= 5720 * 69,73 % * 1,85 % / 75 % * 2) bis 295 (= 5720 * 69,73 % * 1,85 % / 50 % * 2) Patientinnen und Patienten.

- 3) Der pU geht von einem Anteil von 72,6 % der Personengruppe, die mindestens 12 Jahre alt sind, aus [3].
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,29 % [4,5] geht der pU von 126 bis 188 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 126 bis 188 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Im Folgenden wird zu kritischen Punkten Stellung genommen:

Der pU verwendet das Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2016 [3]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 5720 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuelle Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [6]. Zwar liegt im Berichtsband 2016 keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [7] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland auszugehen.

Auch besteht eine Unsicherheit bezüglich des Schritts 2. Die Übertragbarkeit der in den beiden Registern [8,9] gewonnenen Anteile auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich. Außerdem beziehen sich die Anteile auf Patientinnen und Patienten statt auf Allele. Des Weiteren werden in den beiden Registern ebenfalls nicht alle 14 Mutationen aufgeführt, sondern einige häufige davon, was dazu führt, dass die Anteile (76 % und 50 %) überschätzt

werden. Weiterhin lässt sich der Wert 76 % anhand des amerikanischen Registers [9] nicht nachvollziehen. Stattdessen lässt sich ein Anteilswert von 59 % errechnen.

Bei einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland und einer Anteilswertspanne von 59 % bis 50 %, ergeben sich 222 bis 262 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B. Die oben beschriebenen Unsicherheiten bleiben bestehen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers im Jahr 2016 [3] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2017 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,7 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2016 im Deutschen Mukoviszidose-Register [3] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2023 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [3] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

4.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Tezacaftor/Ivacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [2].

4.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

4.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [2].

4.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2018 wieder. Für Ivacaftor wird eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt, obwohl eine Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar ist.

4.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [2].

4.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 214 022,94 € bis 214 052,00 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (Packung mit 28 Filmtabletten statt mit 56 Filmtabletten) von Ivacaftor zugrunde legt.

4.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [2] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

4.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 126 bis 188 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben 222 bis 262 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße von Ivacaftor zugrunde legt.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tezacaftor/Ivacaftor ist für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Anwendungsgebiet A:

Tezacaftor/Ivacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der CF bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Anwendungsgebiet B:

Tezacaftor/Ivacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der CF bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

5.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor	Zielpopulation Anwendungsgebiet A	1701	Die Angaben des pU stellen in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben für Anwendungsgebiet A bis zu 2377 und für Anwendungsgebiet B 222 bis 262 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
	Zielpopulation Anwendungsgebiet B	126–188	

a: Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient (Anwendungsgebiete A und B)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	Zielpopulation Anwendungsgebiet A	214 022,44 ^a	Die angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (Packung mit 28 Filmtabletten statt mit 56 Filmtabletten) von Ivacaftor zugrunde legt.
	Zielpopulation Anwendungsgebiet B	214 022,94– 214 052,00 ^b	Die angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient sind überschätzt, da der pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße (Packung mit 28 Filmtabletten statt mit 56 Filmtabletten) von Ivacaftor zugrunde legt. Zudem gibt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [2].
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. b: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Vertex. Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH; 2017. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF15Bund [online]. 06.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
5. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2017 [online]. [Zugriff: 21.08.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
7. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 20.12.2018]. URL: <https://www.muko.info>.
8. French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2015. 05.2017.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report. 08.2017.