



**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung
50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose,
Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei
Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl.
F508del- und MF-Mutation)**

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation	4
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	5
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
	2.4 Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V müssen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden. Das heißt bei diesen Arzneimitteln muss das vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstellende Dossier – solange die Privilegierung von Gesetzes wegen greift – keine Angaben zum medizinischen Nutzen bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Überschreitet der Umsatz des Orphan Drug mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten in einem anhängigen Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V einen Betrag von 50 Millionen Euro, ist der G-BA dazu berechtigt, den pharmazeutischen Unternehmer aufzufordern, ein Dossier für die Einleitung eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO mit vollständigen Nachweisen nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V vorzulegen. Das Verfahrensprivileg der nur eingeschränkten Prüftiefe bei der Nutzenbewertung entfällt. Die Verfahrensprivilegierung ist für Arzneimittel angemessen, die aufgrund ihrer Zulassung für seltene Erkrankungen einen nur geringen Umsatz haben. Erreicht der pharmazeutische Unternehmer mit dem Arzneimittel indes in der gesetzlichen Krankenversicherung einen Umsatz von mehr als 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten, ist es auch ihm zuzumuten, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen und hierfür ein vollständiges Dossier insbesondere zum Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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.

Am 22.01.2021 wurde durch den G-BA auf der Grundlage von Angaben nach § 84 Abs. 5 Satz 4 SGB V ermittelt, dass der Umsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten 50 Millionen Euro überschritten hat. Das vom pharmazeutischen Unternehmer nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 11, 2. Halbsatz SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO vorgelegte Dossier ohne Nachweis des medizinischen Nutzens gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V und ohne Zusatznutzennachweis im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V ist für die vom G-BA nunmehr, nach Wegfall der Verfahrenserleichterungen infolge Umsatzschwellenüberschreitung durchzuführende Nutzenbewertung nicht vollständig.

Mit Schreiben vom 28.01.2021 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer gem. § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V dazu auf, ein vollständiges Dossier unter Vorlage der Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 7 VerfO für die Nutzenbewertung vorzulegen und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von § 35a Abs.

1 Satz 11 SGB V nachzuweisen. In dem Aufforderungsschreiben wurde der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen, dass es aufgrund des parallel in dem Spiegelverfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation) vorgelegten Dossiers möglich ist, eine Nutzenbewertung des im vorliegenden Verfahren vorgelegten Dossier nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem o.g. Spiegelverfahren vorzunehmen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde zudem darauf hingewiesen, dass die Drei-Monats-Frist des 5. Kapitel § 12 Nr. 2 G-BA VerfO dann nicht gilt, wenn er sein Einverständnis bzgl. der Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG im Spiegelverfahren erteilt, da diese Frist maßgeblich daran anknüpft, dass der pharmazeutische Unternehmer ein vollständiges zweites Dossier einreicht. Mit der seitens des pharmazeutischen Unternehmers am 28. Januar 2021 schriftlich erteilten Zustimmung zur Nutzenbewertung des Dossiers nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des Spiegelverfahrens ist die Einreichung eines zweiten vollständigen Dossiers obsolet geworden.

Parallel zum vorliegenden Verfahren zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird die Dossierbewertung zu Ivacaftor im übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-20; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-83, Addendum A21-04) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen:

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, Carbocistein¹, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin², Meronem, Mannitol, 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.

¹Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

²Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen“ liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen gibt es keine zugelassenen spezifischen Therapieoptionen. Wie oben ausgeführt, kommt für diese Patienten ausschließlich Best supportive care (BSC) infrage und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als 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.

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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) wie folgt bewertet:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen.

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 (nachfolgend Studie 102) vorgelegt.

Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1) von $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. 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. Insgesamt wurden in die Studie 405 Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC (N = 201) oder Placebo + BSC (N = 204) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV1 als Prozent vom standardisierten Normalwert ($< 70\%$ / $\geq 70\%$).

Die Behandlungsphase betrug 24 Wochen.

Mortalität

In der Studie 102 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.

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem 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.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domäne Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes nicht

abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil 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.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch 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 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst und umfasste die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.

Auch hier reicht der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nach.

Für alle Domänen der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + 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.

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 (nachfolgend Studie 102) vorgelegt. Aus dem direkten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 102 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen und in den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Kategorie Lebensqualität zeigte sich in allen Domänen des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 102 bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie 102 verwendete Begleittherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung resultiert daraus, dass Daten zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosissteigerung oder Erhöhung der Häufigkeit der symptomatischen Therapie im Verlauf der Studie fehlen. Die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung

ist daher eingeschränkt. Auf Basis der Studie 102 lassen sich für alle dargestellten Endpunkte höchstens Anhaltspunkte zur Bestimmung des Zusatznutzens ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten, zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen“.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 vorgelegt, in der die Gabe von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, bei 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, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen sowie in den Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) in den Kategorien Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und allen Domänen der Kategorie Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.

Bei Endpunkten der Mortalität und Nebenwirkungen sowie der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (17. Dezember 2020) 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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 1002 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

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

³ [Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V.

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	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/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	150 mg/100 mg/200 mg	150 mg/100 mg/200 mg	2 x 75 mg/50 mg/100 mg	365	730 x 75 mg/50 mg/100 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	56 FTA	12.867,29 €	1,77 €	734,27 €	12.131,25 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA=Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Das vom IQWiG erstellten Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken