

IQWiG-Berichte – Nr. 372

**Lumacaftor / Ivacaftor –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G15-14  
Version: 1.0  
Stand: 01.03.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

14.12.2015

**Interne Auftragsnummer:**

G15-14

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Min Zhou
- Christiane Balg
- Miriam Luhn

**Schlagwörter:** Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

**Keywords:** Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Health Care Costs, Epidemiology

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                                    | Seite     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                                   | <b>iv</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>                                                                                                 | <b>v</b>  |
| <b>1 Hintergrund.....</b>                                                                                                          | <b>1</b>  |
| <b>1.1 Verlauf des Projekts .....</b>                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs .....</b>                                                             | <b>1</b>  |
| <b>2 Nutzenbewertung .....</b>                                                                                                     | <b>3</b>  |
| <b>3 Kosten der Therapie .....</b>                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br/>        Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b> | <b>4</b>  |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                                    | 4         |
| 3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                                                                    | 4         |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche<br/>        Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3).....</b>  | <b>5</b>  |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....                                                                                                       | 5         |
| 3.2.2 Verbrauch.....                                                                                                               | 6         |
| 3.2.3 Kosten.....                                                                                                                  | 6         |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....                                                                         | 6         |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....                                                                                                    | 6         |
| 3.2.6 Versorgungsanteile.....                                                                                                      | 6         |
| <b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung .....</b>                                                                                    | <b>6</b>  |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>                                                                                 | <b>7</b>  |
| <b>4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....</b>                                                                                      | <b>7</b>  |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur<br/>        zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b> | <b>7</b>  |
| <b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden<br/>        Patientengruppen.....</b>                      | <b>7</b>  |
| <b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>                                                        | <b>7</b>  |
| <b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>                                                                | <b>8</b>  |
| <b>5 Literatur .....</b>                                                                                                           | <b>9</b>  |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                  | <b>Seite</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....                                  | 7            |
| Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient ..... | 7            |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                 |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| CFTR             | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator              |
| EBM              | einheitlicher Bewertungsmaßstab                                  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                      |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung                                  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer                                     |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                 |

## 1 Hintergrund

Lumacaftor / Ivacaftor ist ein Medikament zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur 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 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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.

### 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und 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. Weitere Informationen

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

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.

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der 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 zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Lumacaftor / Ivacaftor [2]. Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus Patienten ab einem Lebensalter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen sind.

##### **3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU argumentiert, dass der Berichtsband der Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011 vom G-BA für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei G551D-Mutationen als valide Quelle für epidemiologische Daten zur zystischen Fibrose anerkannt wurde [3]. Der aktuelle Bericht Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 [4] beinhaltet eine Darstellung von Patientendaten aus 80 Einrichtungen innerhalb Deutschlands, die sich auf 9058 Patienten mit Mukoviszidose stützt, die jemals seit 1995 gemeldet wurden.

Aus dem aktuellen Bericht [4] lässt sich zwar die Anzahl der Patienten entnehmen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Jedoch ist dem Bericht [4] nicht zu entnehmen, wie viele Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren sind.

Der pU stellte daher im Jahr 2014 eine Anfrage an den Registerbetreiber „Mukoviszidose Institut gGmbH“, der die Daten aufgearbeitet hat, die im Berichtsband veröffentlicht wurden. Hieraus ist zu entnehmen [5], dass 3354 Patienten homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, darunter waren 2608 im Alter von  $\geq 12$  Jahren. Die Grundgesamtheit hierfür sind 6532 getestete und lebende Patienten mit zystischer Fibrose in der Registererfassung zum Jahr 2012.

Durch die Übertragung der relativen Häufigkeit ( $2608 / 6532 = 39,93 \%$ ) auf die im Jahr 2012 8042 in Deutschland erfassten, lebenden Patienten mit zystischer Fibrose laut Mukoviszidose-Register [4] ergibt sich eine Erwartungshäufigkeit für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, und den Kriterien für das Zielalter entsprechen.

Da Lumacaftor / Ivacaftor laut Fachinformation bei Patienten nicht empfohlen wird, bei denen eine Organtransplantation erfolgt ist [2], schätzt der pU die Anzahl der registrierten Patienten, die sich bislang einer Organtransplantation unterzogen haben und homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Laut Mukoviszidose-Register [4] unterzogen sich insgesamt 463 lebende Patienten einer Organtransplantation bis zum Jahr 2012 einschließlich. Da unter Bezugnahme auf die Operationsfälle keine Angaben zum Alter gemacht werden, nimmt der pU an, dass alle diese Patienten mit jemals vorgenommenen Organtransplantationen mindestens 12 Jahre alt sind. Nach Übertragung des geschätzten Anteilwerts für die Mutationshäufigkeit ( $3354 / 6532 = 51,35\%$ ) auf diese Patienten ergeben sich 238 Patienten, die bereits transplantiert worden sein dürften.

Nach dem Abzug der 238 Patienten mit Organtransplantation und unter Berücksichtigung des GKV-Anteils (86,69 %) resultiert aus den Hochrechnungen der Registerdaten eine GKV-Zielpopulation im Umfang von 2578 Patienten mit entsprechender Genmutation, die mindestens 12 Jahre alt sind.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation sowie die Annahme bzgl. des Alters der organtransplantierten Patienten sind insgesamt nachvollziehbar.

Da aus dem Bericht Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 [4] nicht hervorgeht, wie groß der Anteil der in den an der Erhebung teilnehmenden Spezialzentren versorgten Patienten an allen Patienten tatsächlich ist, kann das Ausmaß der Unsicherheit nicht quantifiziert werden. Sofern die ermittelte Zahl eine Unterschätzung darstellt, dürfte sie jedoch vermutlich gering ausfallen, da davon ausgegangen werden kann, dass nahezu alle in Deutschland lebenden Patienten mit Mukoviszidose in den an der Qualitätssicherung teilnehmenden Zentren behandelt und demzufolge im Register erfasst werden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht in den nächsten Jahren von einer weitgehend gleichbleibenden Prävalenz aus. Dies begründet er mit einer konstanten Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patienten mit zystischer Fibrose bei einer gleichzeitig niedrigen Geburtenrate.

## **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Lumacaftor / Ivacaftor wird kontinuierlich verabreicht.

### 3.2.2 Verbrauch

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

### 3.2.3 Kosten

Bei den Angaben des pU zu den Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor weicht der Herstellerrabatt von den Angaben der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2016 ab. Während der pU einen Rabatt in Höhe von 456,60 € ausgewiesen hat, ist in der Lauer-Taxe ein Herstellerrabatt von 454,83 € angegeben. Das Abfragedatum der Lauer-Taxe wurde angenommen, da das Dossier keine entsprechende Angabe enthält.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [2]. Im jeweiligen ersten Behandlungsjahr fallen etwas höhere Kosten an, da die erforderlichen Leberfunktionstests für Patienten ab 12 Jahren und Augenuntersuchungen für Patienten zwischen 12 und 17 Jahren zu Behandlungsbeginn in kürzeren zeitlichen Abständen anfallen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Bewertung der augenärztlichen Grundpauschale vom 6. bis zum 59. Lebensjahr (EBM-Ziffer 06211) zum 01.01.2016 auf 13,25 € angehoben wurde.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor weist der pU für 2 Altersgruppen separat aus. Für Patienten zwischen 12 und 17 Jahren betragen die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr 196 021,09 € und ab dem zweiten Behandlungsjahr 196 006,04 €. Für Patienten ab 18 Jahren betragen die Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr 195 994,99 € und ab dem zweiten Behandlungsjahr 195 992,99 €. Diese Angaben sind abgesehen von der geringen Abweichung des Herstellerrabatts nachvollziehbar und plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patienten mit Ivacaftor behandelt werden könnten.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar und vom geschätzten Umfang bzw. der Größenordnung her plausibel, allerdings aufgrund serieller Ableitungen und Übertragungen von Quotienten mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor sind ebenfalls insgesamt nachvollziehbar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Lumacaftor / Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                              | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                        | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup> | Kommentar                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Lumacaftor / Ivacaftor                                                                                                                                | Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | 2578                                                        | Die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar. |
| a: Angabe des pU<br>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                        |                                                             |                                                                                |

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

| Bezeichnung der Therapie                                                                                                                              | Bezeichnung der Patientengruppe                                                                        | Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>                                                                    | Kommentar                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Lumacaftor / Ivacaftor                                                                                                                                | Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | <b>Patienten zwischen 12 und 17 Jahren</b><br>1. Behandlungsjahr: 196 021,09<br>Ab dem 2. Behandlungsjahr: 196 006,04 | Die Angaben des pU zu den Kosten sind insgesamt nachvollziehbar. |
|                                                                                                                                                       |                                                                                                        | <b>Patienten ab 18 Jahren</b><br>1. Behandlungsjahr: 195 994,99<br>Ab dem 2. Behandlungsjahr: 195 992,99              |                                                                  |
| a: Angabe des pU<br>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer |                                                                                                        |                                                                                                                       |                                                                  |

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 15.01.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
2. Vertex. Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 15.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
3. Sens B, Stern M (Ed). Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011: Berichtsband. Bad Honnef: Hippocampus; 2012. URL: [http://muko.info/fileadmin/redaktion/Forschung/Muko-Institut/QM\\_CF\\_Einrichtungen/Mukoviszidose\\_2011\\_mit\\_Verlinkungen-gross.pdf](http://muko.info/fileadmin/redaktion/Forschung/Muko-Institut/QM_CF_Einrichtungen/Mukoviszidose_2011_mit_Verlinkungen-gross.pdf).
4. Sens B, Stern M (Ed). Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Berichtsband. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen; 2013. URL: [http://muko.info/fileadmin/redaktion/datei\\_gruppen/muko\\_institut/Qualitaetssicherung\\_Internet.pdf](http://muko.info/fileadmin/redaktion/datei_gruppen/muko_institut/Qualitaetssicherung_Internet.pdf).
5. Mukoviszidose Institut. Mutationsdaten, die für den Berichtsband 2012 genutzt wurden; (Stand der Daten: 22.08.2013); Part 1 [unveröffentlicht]. 2014.