

IQWiG-Berichte – Nr. 143

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

Dossierbewertung

Auftrag: G12-02
Version: 1.0
Stand: 30.10.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2012

Interne Auftragsnummer:

G12-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Antje Schuster, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kirsten H. Herrmann
- Andreas Gerber-Grote
- Elke Hausner

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Medizinische Versorgungskosten

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Health Care Costs

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Kosten der Therapie	3
2.1 Fragestellung	3
2.2 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	3
2.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	3
2.2.2 Prävalenz und Inzidenz.....	3
2.3 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	5
2.3.1 Behandlungsdauer	5
2.3.2 Verbrauch	5
2.3.3 Kosten.....	6
2.3.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	6
2.3.5 Jahrestherapiekosten.....	7
2.3.6 Versorgungsanteile	8
2.4 Konsequenzen für die Bewertung	8
3 Zusammenfassung der Dossierbewertung	9
3.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
3.2 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	9
4 Literatur	10
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV	7
Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	9
Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DDD	Defined Daily Doses
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
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

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Wirkstoffs Ivacaftor gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V beauftragt.

Bei Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel, das 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 zugelassen ist (sogenanntes Orphan Drug). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden, solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Höhe von 50 Millionen € innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht übersteigt.

Vor diesem Hintergrund beauftragte der G-BA das IQWiG, das Dossier allein im Hinblick auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu

- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Bewertung zur Anhörung stellt. Weitere Informationen 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).

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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. 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.

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 3 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 und 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 2.1	Fragestellung
Abschnitte 2.2 und 2.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (2.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen^a) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (2.3 Kosten der Therapie für die GKV)
Abschnitt 2.4	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 3 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 3.1 bis 3.3	Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV sowie zu den Kosten der Therapie für die GKV
pU: pharmazeutischer Unternehmer, SGB: Sozialgesetzbuch, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, a: An dieser Stelle wird nur die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bewertet; der therapeutische Zusatznutzen ist nicht Gegenstand des Auftrags und wird somit nicht bewertet.	

Die Angaben im Dossier des 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.

2 Kosten der Therapie

2.1 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung von Ivacaftor, zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im Cystic-fibrosis-transmembrane-conductance-regulator(CFTR)-Gen [2].

2.2 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 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

2.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Dossier enthält einen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor eingesetzt werden soll. Dabei werden Ursachen und natürlicher Verlauf der Erkrankung beschrieben. Die Beschreibung der Erkrankung ist nachvollziehbar. Die vom pU beschriebene Zielpopulation ist laut Fach- und Gebrauchsinformation eine Patientenpopulation ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen [2]. Damit entspricht die Zielpopulation der Patientengruppe, für die die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

2.2.2 Prävalenz und Inzidenz

Der pU entnimmt die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz dem Berichtsband des Jahres 2010 zum Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ [3]. Da die Daten an einer deutschen Patientenpopulation erhoben wurden, ist die Übertragbarkeit auf die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) gegeben. Die Aktualität der Daten ist angemessen. Unklar bleibt jedoch, ob die Daten aus den insgesamt 79 Zentren, die sich an dem oben genannten Projekt beteiligt haben, alle Patienten in Deutschland abbilden bzw. welchen Anteil sie an der Grundgesamtheit aller Patienten mit Mukoviszidose bzw. mit der G551D-Mutation erfassen. Weiterhin werden vom pU Angaben für den Anteil der verschiedenen Mutationen des CFTR-Gens in verschiedenen Populationen aus 3 weiteren Quellen [4-6] herangezogen.

Anschließend wird die Altersverteilung der 6- bis 11-jährigen Patienten und der Patienten berechnet, die 12 Jahre und älter sind. Da sich diese Trennung in Altersgruppen für die folgende Bewertung als nicht relevant herausstellt, wird sie nicht weiter berücksichtigt und auf Richtigkeit bewertet.

Im Folgenden wird die vom pU dargelegte Berechnung der Prävalenz der G551D-Mutation im CFTR-Gen in Deutschland zusammengefasst. Der pU geht bei einer Gesamtzahl von 6721 in Deutschland getesteten Personen von 196 Patienten mit einer G551D-Mutation aus [3]. Anschließend wird der Anteil von Patienten mit einer G551D-Mutation unter den Verstorbenen (9,65 %) und unter den bisher nicht getesteten Patienten (15 %) berichtet. Auf dieser Grundlage wird vom pU angenommen, dass für das Jahr 2010 mit insgesamt 208 Patienten mit einer G551D-Mutation in Deutschland zu rechnen gewesen wäre. Diese Berechnungen sind nicht nachvollziehbar, da die Annahmen nicht präzisiert werden und der Rechenweg nicht explizit dargestellt wird.

Im Folgenden wird der Rechenweg des Instituts erläutert. Den Berechnungen liegt derselbe Datensatz mit insgesamt 8362 Patienten zugrunde. Davon haben 7894 Patienten ein Einverständnis zur Datenauswertung gegeben; von diesen wiederum wurden 6721 getestet. Es wurde angenommen, dass Mutationen unter den Getesteten und Nichtgetesteten gleichverteilt sind. Für die 1173 Patienten, bei denen keine Genotypisierung durchgeführt wurde, werden demnach etwa 34 Patienten unter einer G551D-Mutation leiden. Zusätzlich kommen noch 13 Patienten aus der Gruppe der 468 Patienten dazu, die einer Datenauswertung nicht zustimmten. Unter diesen Annahmen liegt die Zahl der Betroffenen bei 244. Damit ist die Darstellung des pU eine Unterschätzung.

Die Inzidenz wird vom pU anhand der Erhebung des Auftretens der zystischen Fibrose unter europäischen Neugeborenen angegeben, durchschnittlich 1 von 2000 bis 3000 [7]. Da in der entsprechenden Quelle keine weiteren Angaben zum Zeitraum der Inzidenz gemacht wurden, wird von der 1-Jahres-Inzidenz ausgegangen. Zusätzlich wird die Inzidenz vom pU auf Basis der jährlich neudiagnostizierten Patienten von 2001 bis 2010 mit durchschnittlich 163,4 (99 bis 192) in Deutschland angesetzt [3].

Unsicherheit in den Daten für Deutschland [3] wird vom pU adressiert, indem er auf das Problem einer anscheinend rückläufigen Inzidenz seit 2007 eingeht und dieses Phänomen auf eine Umstellung in der Erfassungssoftware zurückführt. Der pU vermisst es aber abzuwägen, dass es weitere Spezialzentren oder kleinere Praxen gibt, die nicht am Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ teilgenommen haben. Damit stellt auch die Berechnung des Instituts noch eine eher niedrige Gesamtzahl der von der G551D-Mutation Betroffenen in Deutschland dar.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU stellt Prävalenz und Inzidenz anhand der Daten des Berichtsbandes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ dar [3]. Der pU gibt an, dass keine sichere Aussage zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz zu treffen ist. Er geht allerdings trotzdem von einer gleichbleibenden Inzidenz und Prävalenz aus. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation berechnet der pU ausgehend von einer Bevölkerung von 81 752 000 Einwohnern in Deutschland [8]. Der Anteil der GKV-Versicherten wird mit 69 609 742 [9] angegeben (85,14 %).

Der pU errechnet somit eine Zahl von 177 Personen mit einer G551D-Mutation in der GKV. Davon sind laut pU 154 Personen 6 Jahre und älter.

Das Institut kommt zu anderen Zahlen. Da 244 Personen mit einer G551D-Mutation den Berechnungen zugrunde gelegt werden, ergibt sich in der GKV eine Anzahl von 207 Personen mit einer G551D-Mutation. Darunter sind 181 Personen, die 6 Jahre und älter sind. Diese Schätzung liegt etwa 15 % über der des pU.

Da aus dem Bericht keine Angaben hervorgehen, wie groß der Anteil der in den an der Erhebung teilnehmenden Spezialzentren versorgten Patienten an allen Patienten tatsächlich ist, kann die Unsicherheit nicht quantifiziert werden. Diese weitere Unterschätzung hält das Institut allerdings für gering, da man davon ausgehen kann, dass die deutliche Mehrheit der Patienten mit Mukoviszidose in den an der Qualitätssicherung teilnehmenden Zentren behandelt wird.

2.3 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 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

2.3.1 Behandlungsdauer

Die vom pU gemachten Angaben zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel entsprechen der Fach- und Gebrauchsinformation [2]. Der pU stellt im folgenden Dossier auch die Angaben für Best Supportive Care (BSC) dar. Der pU legt keinen Therapiestandard für die BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, da sich die Therapie nach Schweregrad der CF sowie bestehender Komorbidität richtet und eine Behandlung auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten wird. Der Behandlungsmodus und die Behandlungstage pro Jahr werden entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen der einzelnen Präparate dargestellt. Die Angaben sind plausibel.

2.3.2 Verbrauch

Ivacaftor ist noch nicht in die Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation (ATC) vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) aufgenommen worden. Entsprechend stellt der pU im Folgenden den Durchschnittsverbrauch per annum entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation [2] mit 300 mg pro Patient pro Tag (109 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch) dar. Diese Angaben sind nachvollziehbar.

Der pU stellt als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC dar und gibt an, dass der Jahresdurchschnittsverbrauch für einzelne Wirkstoffe nicht ermittelbar ist. Es werden Defined Daily Doses (DDD) der bei zystischer Fibrose eingesetzten Medikamente tabellarisch dargestellt. Die Angaben sind plausibel.

2.3.3 Kosten

Im Folgenden werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel werden anhand der Lauer-Taxe dargestellt und sind korrekt.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden anhand der Lauer-Taxe dargestellt und sind bis auf eine kleine Ausnahme (Kreon) korrekt.

2.3.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt an, dass die Kosten für eine Genotypisierung der CFTR-Mutation sowie kontinuierliche Leberfunktionstests als zusätzliche GKV-Leistungen berücksichtigt werden müssen [2].

Die Kosten für die Bestimmung des Genotyps der CFTR-Mutation fallen nach seinen Angaben jedoch nur bei 15 % der Patienten an, da bei den anderen diese Untersuchung bereits durchgeführt wurde [3]. Das Institut folgt dem pU in dieser Darstellung bei der anteiligen Berechnung der Zusatzkosten. Die Fach- und Gebrauchsinformation [2] fordert einen Nachweis über das Vorliegen einer G551D-Mutation nach einer genau validierten Genotypisierungsmethode vor der Behandlung. Da dieser Gentest jedoch schon bei 85 % der Patienten durchgeführt wurde und somit nicht in unmittelbarem zeitlichen Bezug zu der Arzneimitteltherapie steht, werden die Kosten nur für die 15 % der Patienten veranschlagt, bei denen dieser Test nicht durchgeführt wurde und damit regelhaft in unmittelbarem Bezug zur Therapie steht. Die Angaben der Kosten richten sich nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und sind plausibel.

Der Leberfunktionstest wird vom pU entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation [2] angegeben (1x vor Therapiebeginn, 3x im ersten Therapiejahr, darauffolgend 1x jährlich). In der Tabelle zu den zusätzlichen GKV-Leistungen werden die zusätzlichen Kosten getrennt für 2 verschiedene Altersgruppen angegeben. Da eine Zulassung für Patienten ab 6 Jahren ausgesprochen ist, werden die Zahlen im Folgenden vom Institut für diese Altersgruppen insgesamt dargestellt [2]. Die Zusatzkosten für den Gentest betragen unter Berücksichtigung der bisher nicht getesteten Patientengruppe (15 %) 15 681,57 € (pro Patient 577,59 €). Diese fallen nur im ersten Therapiejahr an. Im ersten Therapiejahr kostet die Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen für die 181 Patienten ab 6 Jahren [2] 362 € (pro Patient 2 €). Folglich kosten die zusätzlich notwendigen Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation insgesamt für alle Patienten 16 043,57 €. Ab dem zweiten Jahr betragen die Kosten für die gleiche Patientengruppe 90,50 € (pro Patient 0,50 €), da nur noch

die Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Transaminasen als zusätzlich notwendige Leistungen anfällt.

2.3.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel werden vom pU korrekt dargestellt. Bei der Betrachtung der Jahrestherapiekosten ist zu beachten, dass es sich um eine Untergrenze handelt, da die Zielpopulation eine geringe Unterschätzung darstellt.

Der pU nimmt eine Einteilung der Zielpopulation in 2 verschiedene Altersgruppen vor, nämlich von 6 bis 11 Jahren und 12 Jahren und älter. In den folgenden Darstellungen wird die Einteilung entsprechend der Zulassung verfolgt, nämlich Patienten ab 6 Jahren.

Die vom pU dargestellte Spanne der Jahrestherapiekosten entspricht den Jahrestherapiekosten für das erste bzw. ab dem zweiten Therapiejahr. Die Kosten für das erste Jahr liegen aufgrund der Zusatzkosten insbesondere durch die Bestimmung des Genotyps höher. Dieser wird einmalig durchgeführt und somit entstehen diese Kosten in den Folgejahren nicht. Die Berechnungen des pU sind korrekt.

Zusätzlich werden die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt. Diese Kosten sind nur teilweise nachvollziehbar. Da der pU die Durchführung der Best Supportive Care auch für die Patienten ansetzt, die mit Ivacaftor behandelt werden, hat dies jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung.

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV

Wirkstoffgruppe	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € laut pU	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € laut pU (154 Patienten)	Jahrestherapiekosten pro Patient in € laut Institut	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in € laut Institut (181 Patienten)
Ivacaftor	Zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.	289 056,38 bis 289 635,47	44 514 676,88 bis 44 528 256,46	1. Therapiejahr 289 145 (mit Gentest anteilig 15 %) Ab dem 2. Therapiejahr 289 056 (kein Gentest mehr erforderlich)	1. Therapiejahr 52 335 158 2. Therapiejahr 52 319 205
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator					

2.3.6 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass alle Patienten mit CF, die eine G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen, mit Ivacaftor behandelt werden. Unter der Voraussetzung einer stabilen Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung ist keine Veränderung der Versorgungsanteile zu erwarten.

2.4 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den Kritikpunkten ergeben sich folgende Konsequenzen: Die Zielpopulation wird vom Institut höher eingeschätzt als vom pU. In der Folge ergeben höhere Jahrestherapiekosten für die GKV. Die Zielpopulation und die daraus folgenden Kosten sind nur eine Schätzung, da wir mangels Daten die Unsicherheit nicht quantifizieren können. Der pU hat die Unsicherheit nicht quantifiziert. Das Institut geht insoweit mit den Angaben des pU konform, dass nur ein kleiner Teil der Patienten in Deutschland nicht erfasst wird und somit die Zahl der vom pU abgeschätzten Patienten mit einer G551D-Mutation nur eine geringe Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl in Deutschland darstellt. Somit handelt es sich bei den Jahrestherapiekosten um eine Untergrenze von 52 335 158 € im ersten Therapiejahr und von 52 319 205 € ab dem zweiten Therapiejahr.

3 Zusammenfassung der Dossierbewertung

3.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen [2].

3.2 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Ivacaftor	Zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.	154	Die vom Institut berechnete Zielpopulation beträgt 181 Personen mit einer G551D-Mutation. Es kann keine genaue Einschätzung der Unsicherheit vorgenommen werden. Das Institut geht davon aus, dass nur ein kleiner Teil der Patienten in Deutschland nicht erfasst wird und somit die Zahl der vom pU abgeschätzten Patienten mit einer G551D-Mutation nur eine geringe Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl in Deutschland darstellt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator			

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 4: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten GKV in € (Angaben pU)	Kommentar des Instituts
Ivacaftor	Zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.	44 514 676,88 bis 44 528 256,46	In eigenen Berechnungen des Instituts liegen aufgrund der höheren Einschätzung der Zielpopulation die Jahrestherapiekosten höher als die vom pU angegebenen: im 1. Therapiejahr 52 335 158 € und ab dem 2. Therapiejahr 52 319 205 €. Aufgrund der vorangegangenen Kommentare handelt es sich bei den dargestellten Zahlen um eine Untergrenze.
CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator			

4 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 27.09.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.
2. European Medicines Agency. Kalydeco: European public assessment report; product information [online]. 06.08.2012 [Zugriff: 28.09.2012]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120723123715/anx_123715_de.pdf.
3. Sens B, Stern M (Ed). Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010: Berichtsband. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2011. URL: http://muko.info/fileadmin/redaktion/Was_wir_tun/Therapieforderung/Mukoviszidose2010_verlinkt.pdf.
4. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361(9370): 1671-1676.
5. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1663-1672.
6. Hospital for Sick Children. Cystic Fibrosis Mutation Database [online]. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>.
7. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS Genoa, Italy, 19 June 2002 [online]. 2004 [Zugriff: 22.02.2012]. URL: http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsforschung: 2010; Fachserie 1 Bevölkerung, Reihe 1.3 [online]. 13.02.2012 [Zugriff: 28.09.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsforschung2010130107004.pdf?__blob=publicationFile.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe [online]. 29.08.2012 [Zugriff: 28.09.2012]. URL: https://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=72736632&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=80980351.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schuster, Antje	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?