

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor**

Vom 7. Februar 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 7. Februar 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT. Monat JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 7. Februar 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex Pharmaceuticals wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Ivacaftor 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):

Gering

b) Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene:

Beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>a) Kinder (6 bis 11 Jahre)<sup>2</sup>

<b>Mortalität</b>					
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)					
<b>Morbidität</b>					
<b>FEV1%:</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=25)	83,01%	0,13%	0,68%	<b>W. 24:</b> 12,45% [6,56-18,34] <b>W. 48:</b> 9,99% [4,52-15,46]	<0,0001 0,0006
Ivacaftor (N=26)	84,73%	12,58%	10,67%		
<b>BMI</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	16,83	0,22	0,25	<b>W. 24:</b> 0,81 [0,34-1,28] <b>W. 48:</b> 1,09 [0,51-1,67]	0,0008 0,0003
Ivacaftor (N=26)	17,13	1,03	1,34		
<b>BMI (z-Werte)</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	0,08	-0,03	-0,18	<b>W. 24:</b> 0,34 [0,16-0,510] <b>W. 48:</b> 0,45 [0,26-0,65]	0,0002 <0,0001
Ivacaftor (N=26)	0,09	0,30	0,28		
<b>Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“ Kind Selbstbeurteilung</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	80,13	0,25	1,00	<b>W. 24:</b> 6,06 [-1,41-12,53] <b>W. 48:</b> 5,06 [-1,64-11,76]	0,11 0,14
Ivacaftor (N=26)	78,20	6,31	6,06		
<b>Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“ Durch Eltern berichtet</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>3</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=26)	80,77	-1,05	-1,19	<b>W. 24:</b> 5,93 [0,50-11,36] <b>W. 48:</b> 4,88 [-0,44-10,20]	0,033 0,071
Ivacaftor (N=26)	81,19	4,88	3,69		

<b>Nebenwirkungen</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	25 (96,2%)	25 (96,2%)
Ivacaftor (N=26)	26 (100%)	26 (100%)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	5 (19,2%)	6 (23,1%)
Ivacaftor (N=26)	5 (19,2%)	5 (19,2%)
<b>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)	Woche 48: Anzahl (%)
Placebo (N=26)	1 (3,8%)	1 (3,8%)
Ivacaftor (N=26)	0	0

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche

<sup>1</sup> Nutzenbewertung des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der Ergebnisse der Zulassungsstudien

<sup>2</sup> Studie 103, Studienpopulation Kinder mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

<sup>3</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]

b) Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene<sup>4</sup>

<b>Mortalität</b>					
Entfällt (kein Ereignis aufgetreten)					
<b>Morbidität</b>					
<b>FEV1%:</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=78)	63,67%	-0,18%	-0,37%	<b>W. 24:</b> 10,58% [8,57-12,59] <b>W. 48:</b> 10,50% [8,50-12,50]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=83)	63,46%	10,39%	10,13%		
<b>BMI</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=78)	21,88	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,94 [0,62-1,26] <b>W. 48:</b> 0,93 [0,48-1,38]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=83)	21,74	0,92	0,91		

<b>BMI (z-Werte) für Patienten im Alter von 12 bis 20 Jahren</b>					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=23)	-0,56	-0,04	-0,08	<b>W. 24:</b> 0,34 [0,14-0,54] <b>W. 48:</b> 0,33 [0,00-0,65]	0,001 0,049
Ivacaftor (N=24)	-0,47	0,30	0,25		
<b>Pulmonale Exazerbationen (PE)</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	51%	41%	<b>W. 24:</b> 0,40 [0,23-0,71] <b>W. 48:</b> 0,46 [0,28-0,73]	0,0016 0,0012	
Ivacaftor (N=83)	78%	67%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	55 (0,74)	99 (1,38)	<b>W. 24:</b> 0,38 [0,22-0,64] <b>W. 48:</b> 0,43 [0,27-0,68]	0,0003 0,0003	
Ivacaftor (N=83)	23 (0,28)	47 (0,59)			
<b>Pulmonale Exazerbationen die zu einer Krankenhaus-Einweisung führen</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei W.24	Anteil ereignisfrei W. 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	79%	68%	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,19-1,10] <b>W. 48:</b> 0,34 [0,16-0,70]	0,081 0,0035	
Ivacaftor (N=83)	90%	86%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	17 (0,26)	31 (0,49)	<b>W. 24:</b> 0,52 [0,23-1,19] <b>W. 48:</b> 0,64 [0,32-1,26]	0,12 0,19	
Ivacaftor (N=83)	10 (0,14)	21 (0,31)			
<b>Pulmonale Exazerbationen die zu parenteraler Antibiotikagabe führen</b>					
Gruppe	Anteil ereignisfrei Woche 24,	Anteil ereignisfrei Woche 48	Hazard ratio [95%-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	72%	62%	<b>W. 24:</b> 0,46 [0,22-0,99] <b>W. 48:</b> 0,41 [0,22-0,78]	0,0409 0,0066	
Ivacaftor (N=83)	87%	82%			
Gruppe	Anzahl PE (Rate) Woche 24	Anzahl PE (Rate) Woche 48	Rate ratio [95 %-KI]	p-Wert	
Placebo (N=78)	25 (0,36)	47 (0,71)	<b>W. 24:</b> 0,50 [0,25-1,02] <b>W. 48:</b> 0,56 [0,29-1,07]	0,06 0,08	
Ivacaftor (N=83)	14 (0,18)	28 (0,40)			

Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssysteme“					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=71)	k.A.	-2,10	-2,65	<b>W. 24:</b> 8,08 [4,73-11,42] <b>W. 48:</b> 8,60 [5,32-11,87]	<0,0001 <0,0001
Ivacaftor (N=80)	k.A.	5,97	5,94		
Lebensqualität EQ-5D					
Gruppe	Ausgangswert	Differenz 24 Wochen	Differenz 48 Wochen	Unterschied <sup>5</sup> [95%-KI]	p-Wert
Placebo (N=73)	0,94	-0,02	-0,02	<b>W. 24:</b> 0,019 [0,002-0,04] <b>W. 48:</b> 0,018 [0,00-0,04]	0,0320 0,0305
Ivacaftor (N=82)	0,93	0,004	0,002		
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	77 (98,7%)		78 (100%)		
Ivacaftor (N=83)	76 (91,6%)		82 (98,8%)		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	24 (30,8%)		33 (42,3%)		
Ivacaftor (N=83)	16 (19,3%)		20 (24,1%)		
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Gruppe	Woche 24: Anzahl (%)		Woche 48: Anzahl (%)		
Placebo (N=78)	3 (3,8%)		4 (5,1%)		
Ivacaftor (N=83)	1 (1,2%)		1 (1,2%)		

Verwendete Abkürzungen: vs. = versus, W. = Woche, k.A = keine Angabe im Dossier, PE = pulmonale Exazerbationen

<sup>4</sup> Studie 102, Studienpopulation Jugendliche ab 12 Jahre und Erwachsene mit CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen

<sup>5</sup> Differenzen aufgrund des gewählten statistischen Testverfahrens [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell]

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

Anzahl: ca. 170 Personen<sup>6</sup>, davon ca. 27 im Alter von 6 bis 11 Jahren

<sup>6</sup> Angaben aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, aktualisiert aufgrund des Berichtsbandes Qualitätssicherung Mukoviszidose 2011

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco™ (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 15. Januar 2013):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf)

Vier Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ivacaftor ist entsprechend der Beurteilung des klinischen Nutzens zu entscheiden, ob die Behandlung fortgeführt oder abgesetzt wird.

Die Behandlung sollte von CF- Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ivacaftor	150	56	730

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor	25.504,50 €	22.174,45 € (2,05 € <sup>7</sup> , 3.328,00 € <sup>8</sup> )

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Tabax: 15. Januar 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Keine

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ivacaftor	289.059,79 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 07. Februar 2013 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Februar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken