

# Beschluss

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

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 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 2. Juni 2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4), wie folgt zu ändern

- I. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

## Ivacaftor nAWG

Beschluss vom: 2. Juni 2016

In Kraft getreten am: 2. Juni 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

**Zugelassene Anwendungsgebiete von Ivacaftor (Kalydeco®)** [laut Zulassung vom 16. November 2015 ]:

Kalydeco® ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich ab 2 bis einschließlich 5 Jahren] <sup>1</sup>

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR Gen]

### 1. Zusatznutzen 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.

Zu bewertende Anwendungsgebiete:

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)<sup>2</sup> im CFTR-Gen<sup>1</sup>

**Ausmaß des Zusatznutzens:** Nicht quantifizierbar

2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

**Ausmaß des Zusatznutzens:** Gering

<sup>1</sup> Die bisherigen Anwendungsgebiete (Kinder ab dem Alter von 6 Jahren) wurden mit den Beschlüssen zu Ivacaftor vom 7.2.2013 und 19.2.2015 bereits bewertet.

<sup>2</sup> G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

**Studienergebnisse nach Endpunkten**

Zu 1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)<sup>2</sup> im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-108, N = 34

<b>Mortalität</b>						
Es traten keine Todesfälle auf						
<b>Morbidität</b>						
<b>Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24</b>						
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>						
Dosierung	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD [95%-KI] p - Wert
IVA 50 mg	10	15,79 ± 0,67	9	16,07 ± 0,55	9	0,33 ± 0,54 [-0,08; 0,75] p = 0,102
IVA 75 mg	24	16,06 ± 1,15	23	16,40 ± 1,10	23	0,31 ± 0,55 [0,08; 0,55] p = 0,012
Total	34	15,98 ± 1,03	32	16,30 ± 0,98	32	0,32 ± 0,54 [0,13; 0,51] p = 0,002
<b>Veränderung des BMI z-Scores von Baseline zu Woche 24</b>						
<b>BMI-z-Score</b>						
IVA 50 mg	10	-0,23 ± 0,57	9	0,19 ± 0,48	9	0,46 ± 0,46 [0,11; 0,81] p = 0,0166
IVA 75 mg	24	0,28 ± 0,84	23	0,63 ± 0,75	23	0,34 ± 0,42 [0,16; 0,52] p = 0,0008
Total	34	0,13 ± 0,80	32	0,51 ± 0,71	32	0,37 ± 0,42 [0,22; 0,52] p < 0,0001
<b>Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen</b>						
Dosierung	N	N Pat. mit Ereignis, (%)		N Ereignisse pro Patient		
<b>Alle pulmonalen Exazerbationen</b>						
IVA 50 mg	10	2 (20 %)		0,54		
IVA 75 mg	24	13 (54,2 %)		1,24		
Total	34	15 (44,1 %)		1,04		
<b>Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,21		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
<b>Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe</b>						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,32		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
<b>Mittlere Anzahl von Tagen mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen, standardisiert auf ein 24 Wochen - Intervall</b>						
	N	MW (SD)		Median (SW)		
IVA 50 mg	10	11,4 (27,88)		0 (0 – 87)		
IVA 75 mg	24	22,09 (34,15)		9,74 (0 – 125,3)		
Total	34	18,95 (32,39)		0 (0 - 125,3)		
<b>Lebensqualität</b>						
In der Studie nicht erhoben						

<b>Nebenwirkungen über 24 Wochen</b>			
<b>UE</b>	<b>Dosierung</b>	<b>N</b>	<b>N (mit Ereignis) (%)</b>
UE	IVA 50 mg	10	10 (100)
	IVA 75 mg	24	23 (95,8)
	Total	34	33 (97,1)
Behandlungsbedingtes UE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	8 (33,3)
	Total	34	11 (32,4)
SUE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	3 (12,5)
	Total	34	6 (17,6)
Behandlungsbedingte SUE	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)

Verwendete Abkürzungen:  
 BMI = Body Mass Index; i.V. = intravenös; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert;  
 N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  
 SW = Spannweite; UE = Unerwünschtes Ereignis

Zu 2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-110, N=50<sup>3, 4</sup>

<b>Mortalität</b>						
Es traten keine Todesfälle auf						
<b>Morbidität</b>						
<b>Krankheitsbedingte Komplikationen</b>						
Es traten keine krankheitsbedingten Komplikationen auf						
<b>Veränderung des BMI zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre )</b>						
	<b>Baseline</b>		<b>Woche 24</b>		<b>Absolute Veränderung zu Baseline</b>	<b>Mittlere Veränderung über 24 Wochen<sup>a</sup></b>
	<b>N</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>N</b>	<b>MW ± SD</b>	<b>LS MW (SE)</b>	<b>Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert</b>
IVA	24	26,89 ± 5,23	21	26,56 ± 3,24	0,53 (0,80)	0,31 [-1,90; 2,51] p = 0,78
Placebo	26	24,95 ± 5,71	23	25,56 ± 5,96	0,22 (0,78)	
	<b>N (Analyse)</b>		<b>N (%) mit Ereignis</b>		<b>IVA vs. Placebo, Rate Ratio [95% KI] p - Wert</b>	
<b>Pulmonale Exazerbationen in 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre ) Anzahl (N)</b>						
<b>Alle pulmonalen Exazerbationen</b>						

<sup>3</sup> Insgesamt N = 69 Patienten mit wenigstens einmaliger Anwendung, davon N = 50 ≥ 18 Jahre.

<sup>4</sup> Subgruppenanalysen entweder wegen kleiner Fallzahl in den Subgruppen nicht möglich oder Interaktionsterme p > 0,2.

IVA	24	11 (45,8)	0,74 [0,35; 1,56] p = 0,43			
Placebo	26	13 (50,0)				
<b>Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung</b>						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
<b>Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe</b>						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
<b>Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, bis zur Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Zeit bis zur ersten erforderlichen i.V. Antibiotikagabe</b>						
Alle 3 berechneten Hazard Ratios nicht signifikant, entweder p = 0,61 (jedwede pulmonale Exazerbation) oder aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen (Hospitalisierung, i. V. Antibiotikagabe) nicht zu berechnen						
<b>Mittlere Anzahl Tage mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen</b>						
		<b>MW (SD)</b>	<b>Median (Spannweite)</b>	<b>IVA vs. Placebo p - Wert</b>		
IVA		8,4 (12,34)	0	p = 0,74		
Placebo		11 (15,76)	5			
<b>Ergänzung: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)</b>						
<b>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre )</b>						
	<b>Baseline</b>		<b>Woche 24</b>		<b>Absolute Veränderung zu Baseline</b>	<b>Mittlere Veränderung über 24 Wochen<sup>a</sup></b>
	<b>N</b>	<b>MW</b>	<b>N</b>	<b>MW</b>	<b>LSMW (SD)</b>	<b>Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert</b>
IVA	24	67,03	21	73,35	4,51 (1,36)	4,96 [1,15; 8,78] p = 0,012
Placebo	26	62,21	23	63,49	- 0,46 (1,31)	
<b>Responderanalysen Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) nach 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)</b>						
	<b>N (Analyse)</b>	<b>N Responder (%)</b>		<b>RR [95% KI] p - Wert</b>		
<b>Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: &lt; 3,5% vs. ≥ 3,5%</b>						
IVA	24	13 (54,2)		2,82 [1,18; 6,72] p = 0,020		
Placebo	26	5 (19,2)				
<b>Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: &lt; 5% vs. ≥ 5%</b>						
IVA	24	13 (54,2)		3,52 [1,33; 9,32] p = 0,011		
Placebo	26	4 (15,4)				
<b>Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: &lt; 7,5% vs. ≥ 7,5%</b>						
IVA	24	8 (33,3)		8,67 [1,17; 64,26] p = 0,035		
Placebo	26	1 (3,8)				
<b>Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: &lt; 10% vs. ≥ 10%</b>						
IVA	24	5 (20,8)		5,42 [0,68; 43,1] p = 0,110		
Placebo	26	1 (3,8)				

<b>Lebensqualität</b>							
<b>Veränderung in der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)</b>							
<b>Domäne „Atmungssystem“</b>							
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen <sup>b</sup>	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSMW (SE)	Differenz [95% KI] p - Wert	Hedges' g [95% KI] p - Wert
IVA	24	68,43 ± 19,12	21	84,66 ± 13,48	15,93	12,64 [5,02; 20,25] p = 0,002	0,93 [0,36; 1,51] p = 0,002
Placebo	26	59,19 ± 23,20	23	59,42 ± 23,30	- 2,15		
<b>Domäne „körperliches Wohlbefinden“</b>							
IVA	24	71,0 ± 27,84	21	82,1 ± 21,01	9,13 (2,90)	11,63 [3,40; 19,86] p = 0,007	0,80 [0,23; 1,37] p = 0,006
Placebo	26	60,9 ± 32,96	23	57,4 ± 30,07	- 2,50 (2,81)		
<b>Domäne „Vitalität“</b>							
IVA	24	63,9 ± 18,17	21	77,0 ± 15,57	8,87 (3,07)	13,05 [4,26; 21,84] p = 0,005	0,85 [0,28; 1,42] p = 0,004
Placebo	26	53,2 ± 22,37	23	48,2 ± 23,43	- 4,18 (2,98)		
<b>Domäne „Gefühlslage“</b>							
IVA	24	90,0 ± 11,96	21	94,0 ± 8,14	4,01 (1,46)	6,07 [1,87; 10,26] p = 0,006	0,83 [0,26; 1,40] p = 0,004
Placebo	26	79,2 ± 21,44	23	76,5 ± 20,58	- 2,06 (1,42)		
<b>Domäne „soziale Einschränkung“</b>							
IVA	24	73,1 ± 16,44	21	81,0 ± 12,12	5,09 (2,15)	6,63 [0,52; 12,73] p = 0,034	0,62 [0,06; 1,18] p = 0,031
Placebo	26	66,2 ± 21,77	23	63,8 ± 21,18	- 1,54 (2,08)		
<b>Domäne „Essstörungen“</b>							
IVA	24	92,1 ± 15,81	21	96,8 ± 10,62	2,39 (1,51)	5,23 [0,96; 9,50] p = 0,018	0,69 [0,13; 1,26] p = 0,016
Placebo	26	92,7 ± 11,31	23	85,0 ± 19,71	-1,94 (1,46)		
<b>Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl um ≥ 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen ( Population ≥ 18 Jahre)</b>							
	N	N (Ereignis) (%)	RR [95% KI] p - Wert Risikodifferenz [95% KI] p - Wert				
IVA	24	14 (58,3)	1,52 [0,84; 2,74] p = 0,168 19,9 % [-7,3 %; 47,1 %] p = 0,152				
Placebo	26	10 (38,5)					

<b>Nebenwirkungen über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)</b>				
		<b>N</b>	<b>N (mit Ereignis) (%)</b>	<b>RR [95% KI] p - Wert</b>
UE	IVA	24	23 (95,8)	0,96 [0,86; 1,07] p = 0,449
	Placebo	26	26 (100)	
SUE	IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62] p = 0,184
	Placebo	26	6 (23,1)	
Therapieabbruch wegen UE	IVA	24	0	k. A.
	Placebo	26	0	

a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt feste Effekte, nach Alter und Baseline FEV<sub>1</sub>% adjustiert  
b: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, nach Alter, Baseline FEV<sub>1</sub>% und Baseline CFQ-R adjustiert

*Verwendete Abkürzungen:*  
BMI = Body Mass Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV<sub>1</sub>% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom Normalwert; i.V. = intravenös; IVA = Ivacaftor;  
KI = Konfidenzintervall; LSMW = least square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl;  
SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler;  
SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

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

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen

Ca. 15 Patienten

2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ca. 44 Patienten

## **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

[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)

frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2016).

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

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

#### Jahrestherapiekosten<sup>5</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ivacaftor (Alle Anwendungsgebiete)	268 769,84 €

#### II. Inkrafttreten

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>5</sup> Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.05.2016