

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] ¹

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)² im CFTR-Gen¹

Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

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

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

¹ 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.

² 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)² im CFTR-Gen

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

Mortalität						
Es traten keine Todesfälle auf						
Morbidität						
Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24						
BMI [kg/m²]						
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
Veränderung des BMI z-Scores von Baseline zu Woche 24						
BMI-z-Score						
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
Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen						
Dosierung	N	N Pat. mit Ereignis, (%)		N Ereignisse pro Patient		
Alle pulmonalen Exazerbationen						
IVA 50 mg	10	2 (20 %)		0,54		
IVA 75 mg	24	13 (54,2 %)		1,24		
Total	34	15 (44,1 %)		1,04		
Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,21		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,32		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
Mittlere Anzahl von Tagen mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen, standardisiert auf ein 24 Wochen - Intervall						
	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)		
Lebensqualität						
In der Studie nicht erhoben						

Nebenwirkungen über 24 Wochen			
UE	Dosierung	N	N (mit Ereignis) (%)
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^{3, 4}

Mortalität						
Es traten keine Todesfälle auf						
Morbidität						
Krankheitsbedingte Komplikationen						
Es traten keine krankheitsbedingten Komplikationen auf						
Veränderung des BMI zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre)						
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen^a
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS MW (SE)	Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert
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)	
	N (Analyse)		N (%) mit Ereignis		IVA vs. Placebo, Rate Ratio [95% KI] p - Wert	
Pulmonale Exazerbationen in 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre) Anzahl (N)						
Alle pulmonalen Exazerbationen						

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

⁴ 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)				
Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, bis zur Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Zeit bis zur ersten erforderlichen i.V. Antibiotikagabe						
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						
Mittlere Anzahl Tage mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen						
		MW (SD)	Median (Spannweite)	IVA vs. Placebo p - Wert		
IVA		8,4 (12,34)	0	p = 0,74		
Placebo		11 (15,76)	5			
Ergänzung: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁%)						
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre)						
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen^a
	N	MW	N	MW	LSMW (SD)	Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert
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)	
Responderanalysen Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)						
	N (Analyse)	N Responder (%)		RR [95% KI] p - Wert		
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 3,5% vs. ≥ 3,5%						
IVA	24	13 (54,2)		2,82 [1,18; 6,72] p = 0,020		
Placebo	26	5 (19,2)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%						
IVA	24	13 (54,2)		3,52 [1,33; 9,32] p = 0,011		
Placebo	26	4 (15,4)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 7,5% vs. ≥ 7,5%						
IVA	24	8 (33,3)		8,67 [1,17; 64,26] p = 0,035		
Placebo	26	1 (3,8)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%						
IVA	24	5 (20,8)		5,42 [0,68; 43,1] p = 0,110		
Placebo	26	1 (3,8)				

Lebensqualität							
Veränderung in der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)							
Domäne „Atmungssystem“							
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen ^b	
	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		
Domäne „körperliches Wohlbefinden“							
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)		
Domäne „Vitalität“							
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)		
Domäne „Gefühlslage“							
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)		
Domäne „soziale Einschränkung“							
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)		
Domäne „Essstörungen“							
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)		
Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl um ≥ 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)							
	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)					

Nebenwirkungen über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)				
		N	N (mit Ereignis) (%)	RR [95% KI] p - Wert
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 FEV₁% adjustiert
b: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, nach Alter, Baseline FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert

Verwendete Abkürzungen:
BMI = Body Mass Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁% = 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

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

Jahrestherapiekosten⁵:

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 veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁵ Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.05.2016