

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation)

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 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 20. Februar 2020 (BAnz AT 23.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

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

Ivacaftor

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation von April 2019):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studie VX11-770-110: Ivacaftor (IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 24 Wochen)

Studie VX11-770-110	IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie			
Endpunkt			
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-68) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX11-770-110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	
Morbidität							
FEV ₁ ^d							
FEV ₁ % (absolute Veränderung) ^e	24	67,03 (15,37)	7,43 (6,88)	26	62,21 (14,41)	0,72 (6,10)	5,47 [1,05; 9,89]; 0,017
Body Mass Index (BMI)							
kg/m ² (absolute Veränderung)	24	26,89 (5,23)	0,60 (0,82)	26	24,95 (5,71)	0,25 (0,74)	0,32 [-0,17; 0,80]; 0,192
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ²							
[mmol/l] (absolute Veränderung)	23	69,34 (24,10)	-31,71 (14,42)	26	73,01 (17,32)	-10,03 (17,01)	-20,75 [-29,02; -12,48]; <0,0001

Studie VX11-770-110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC		IVA + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %- KI]; p-Wert ^g
	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre) ^f	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre) ^f	
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	24	13 (1,23 ^h)	26	17 (1,51 ^h)	0,74 [0,35; 1,56]; 0,434
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	24	2 (0,19 ^h)	26	7 (0,62 ^h)	0,33 [0,07; 1,61]; 0,171

Studie VX11-770-110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	
Morbidität							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^j							
Atmungssystem	24	68,43 (19,12)	14,66 (20,37)	26	59,19 (23,20)	-0,72 (21,27)	12,10 [4,52; 19,68]; 0,002 Hedges' g: 0,91 [0,32; 1,50]
gastrointestinale Symptome	24	90,28 (15,48)	-2,12 (13,89)	26	83,76 (20,90)	-4,83 (11,02)	0,95 [-4,13; 6,03]; 0,708
Gewichts- probleme	24	93,06 (19,61)	0,00 (21,08)	26	88,46 (22,98)	-4,35 (23,15)	2,10 [-4,99; 9,20]; 0,554

2 Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Studie VX11-770-110 Endpunkt-kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ^j							
körperliches Wohlbefinden	24	71,01 (27,84)	10,52 (24,67)	26	60,90 (32,96)	-3,62 (25,42)	10,42 [2,10; 18,75]; 0,015 Hedges' g: 0,71 [0,13; 1,29]
Gefühlslage	24	90,00 (11,96)	2,54 (9,30)	26	79,23 (21,44)	-2,61 (11,32)	6,04 [1,88; 10,20]; 0,005 Hedges' g: 0,83 [0,25; 1,42]
Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i>							
positiv	14	87,62 (12,77)	4,44 (9,57)	18	76,30 (21,72)	-2,22 (13,25)	8,11 [2,48; 13,73]; 0,006 Hedges' g: 1,04 [0,28; 1,80]
negativ	10	93,33 (10,42)	0,00 (8,82)	8	85,83 (20,61)	-3,33 (7,13)	1,92 [-4,82; 8,66]; 0,550
Gesamt						Interaktion	p-Wert = 0,043
Vitalität	24	63,89 (18,17)	11,11 (21,14)	26	53,21 (22,37)	-4,35 (19,60)	12,59 [3,76; 21,41]; 0,006 Hedges' g: 0,82 [0,23; 1,40]
Geschlecht							
Männer	11	65,91 (16,01)	8,33 (10,39)	10	51,67 (19,56)	3,70 (18,69)	1,70 [-13,61; 17,01]; 0,818
Frauen	13	62,18 (20,30)	13,64 (27,96)	16	54,17 (24,53)	-9,52 (19,02)	19,85 [7,48; 32,21]; 0,003 Hedges' g: 1,25 [0,43; 2,07]
Gesamt						Interaktion	p-Wert = 0,036
soziale Einschränkungen	24	73,15 (16,44)	5,82 (18,30)	26	66,24 (21,77)	0,48 (10,45)	6,61 [0,45; 12,76]; 0,036 Hedges' g: 0,61 [0,04; 1,18]
Geschlecht							
Männer	11	73,23 (16,07)	2,22 (14,63)	10	62,78 (22,69)	5,56 (9,21)	-2,43 [-12,39; 7,53]; 0,610
Frauen	13	73,08 (17,40)	9,09 (21,27)	16	68,40 (21,63)	-2,78 (10,16)	12,96 [3,66; 22,27]; 0,008 Hedges' g: 1,08 [0,28; 1,88]

Studie VX11-770-110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
Gesamt						Interaktion	p-Wert = 0,022
Rollenfunktion	24	90,97 (11,50)	3,57 (12,79)	26	78,85 (20,44)	-6,52 (19,62)	2,76 [-4,16; 9,68]; 0,425
Körperbild	24	89,81 (15,69)	3,17 (12,24)	26	86,32 (16,12)	-3,38 (13,16)	3,39 [-0,99; 7,77]; 0,126
Essstörungen	24	92,13 (15,18)	2,65 (15,68)	26	92,74 (11,31)	-6,76 (19,17)	5,04 [0,69; 9,39]; 0,024 Hedges' g: 0,66 [0,08; 1,23]
Therapie- belastung	24	75,00 (20,79)	1,06 (7,78)	26	61,11 (21,60)	5,80 (12,02)	-3,28 [-9,74; 3,18]; 0,312
subjektive Gesundheits- einschätzung	24	74,07 (16,60)	8,99 (18,80)	26	59,40 (25,52)	-1,45 (16,17)	6,22 [-2,47; 14,90]; 0,157

Studie VX11-770-110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE	24	23 (95,8)	26	26 (100)	-
SUE ^k	24	2 (8,3)	26	6 (23,1)	0,36 [0,08; 1,62]; 0,160
Abbruch wegen UE	24	0 (0)	26	0 (0)	-
Spezifische UE					
Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)	24	4 (16,7)	26	0 (0)	-; 0,033 ^l

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt

c: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) sowie beim Endpunkt BMI nach BMI zu Studienbeginn; es bleibt unklar, ob sich das Ergebnis auf den Effekt über alle Messzeitpunkte oder auf die Differenz zum Zeitpunkt 24 Wochen bezieht.

d: als % vom standardisierten Normalwert

e: Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + BSC

f: Die Ereignisrate (n_E/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)

g: Negativ-Binomialmodell: Behandlung als fester Effekt, adjustiert nach kontinuierlichem Wert zu Studienbeginn von FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und log(Studienzeit) als „Offset“

h: Berechnung des IQWiG

i: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und jeweiligem CFQ-R Domänen-Score; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.

j: höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.

k: darunter sind auch Ereignisse der Grunderkrankung erfasst (PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“); ohne Erfassung dieser Ereignisse zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (es verbleibt 1 Patientin oder Patient mit SUE Zellulitis (PT) im Ivacaftor-Arm versus 0 Patientinnen und Patienten mit SUEs im Vergleichsarm)

l: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CZS-Methode); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.

Abkürzungen:
 BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystems-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in der Gefühlslage und in der Vitalität.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

ca. 35 – 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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201.955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken