

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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren)

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 6. Februar 2020 (BAnz AT 24.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu dem Wirkstoff Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juni 2016 (BAnz AT 18.07.2016 B1) werden aufgehoben.
2. 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 (laut Fachinformation von April 2019):

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

Einarmige Studie VX11-770-108 (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen und deren Expansionstudie VX11-770-109 (Ivacaftor + BSC) über weitere 84 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108		Studie VX11-770-109	
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)	N	Patienten mit Ereignis nach 84 Wochen n (%)
Mortalität				
Gesamt mortalität				
	34	0 (0)	33 ^a	0 (0)

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108		Studie VX11-770-109	
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)
Morbidität				
pulmonale Exazerbationen				
Definition 1 ^b	34	35 (2,27)	33 ^a	40 (0,75 ^c)
Definition 2 ^b	34	6 (0,39 ^c)	33 ^a	9 (0,17 ^c)
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen				
Definition 1 ^b	34	4 (0,26 ^c)	33 ^a	9 (0,17 ^c)
Definition 2 ^b	34	0 (0)	33 ^a	4 (0,07 ^c)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-67) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Ivacaftor + BSC			
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^d	Mittlere Änderung Baseline zu Woche 84 ^e
	N	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität				
Body Mass Index (BMI)				
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)				
VX11-770-108	32 ^f	0,13 (0,80)	0,37 (0,42)	– ^j
VX11-770-109	28 ^{f,g}	0,13 (0,81)	0,18 (0,60)	0,27 (0,64)
FEV₁ (absolute Veränderung) %^h				
VX11-770-108	20	87,73 (16,83)	1,79 (17,81)	– ^j
VX11-770-109	24	87,8 (22,5)	– ^j	8,4 (18,3)
Schweißchloridkonzentration (absolute Veränderung) mmol/l^h (ergänzend dargestellt)				
VX11-770-108	30	97,88 (14,00)	-46,86 (26,19)	– ^j
VX11-770-109	31	51,6 (22,9)	– ^j	-8,5 (31,5)

Endpunkt- Kategorie Endpunkt Studie	Ivacaftor + BSC	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
VX11-770-108	nicht erhoben	
VX11-770-109	nicht erhoben	

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108 Ivacaftor + BSC		Extensionsstudie VX11-770-109 Ivacaftor + BSC	
	N	Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)	N	Patienten mit Ereignis nach 84 Wochen n (%)
Nebenwirkungen				
UEs (ergänzend dargestellt) ^k	34	33 (97,1)	33 ^a	33 (100)
SUEs ^k	34	6 (17,6)	33 ^a	11 (33,3)
Abbruch wegen UEs	34	1 (2,9)	33 ^a	1 (3,0)
<p>a: 1 Patient mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 150 mg enthalten.</p> <p>b: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 17 auf S. 50 aufgeführt.</p> <p>c: Berechnung des IQWiG.</p> <p>d: Bei Studie 109 insgesamt 48 Wochen Ivacaftor + BSC.</p> <p>e: Bei Studie 109 insgesamt 108 Wochen Ivacaftor + BSC.</p> <p>f: Anzahl der Patienten mit Werten zu sowohl Studienbeginn als auch letztem Messzeitpunkt; die Werte zu Studienbeginn oder früherem Messzeitpunkt können auf mehr Patienten basieren.</p> <p>g: Unklar, ob 1 Patient oder 1 Patientin mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 150 mg enthalten ist.</p> <p>h: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>i: Keine Daten erhoben.</p> <p>j: Ergebnisse wurden nicht in Modul 4 des Dossiers dargestellt.</p> <p>k: Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik / Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best-Supportive-Care; FEV: forciertes expiratorisches Volumen; n: Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>				

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
<p>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</p>		

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

ca. 15 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:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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-Steuer: 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