

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 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate)

Vom 4. Juni 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Juni 2020 im schriftlichen Verfahren 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. März 2020 (BAnz AT 31.07.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ivacaftor

Beschluss vom: 4. Juni 2020

In Kraft getreten am: 4. Juni 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2019):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), 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 neu zugelassene Anwendungsgebiet, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, 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 6 bis < 12 Monaten, 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 Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

Studie VX15-770-124: Einarmige Studie (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen

Endpunkt-Kategorie Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen Definition 1 ^a	11	10 (1,95)
Pulmonale Exazerbationen Definition 2 ^a	11	4 (0,78)

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC		
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^b
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität			
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße			
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	11	0,13 (0,85)	0,26 (1,30)
Perzentil, absolute Veränderung	11	54,7 (27,8)	2,8 (38,3)
Endpunkt-	Ivacaftor + BSC		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-105) sofern nicht anders indiziert.

kategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^b
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität			
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)			
absolute Veränderung [mmol/l] ^{c, d, e}	11 ^f	101,5 (9,8)	-58,6 (16,5)

Endpunkt- Kategorie Studie VX15-770- 124	Ivacaftor + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
nicht erhoben	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt) ^g	11	10 (90,9)
SUEs ^g	11	3 (27,3))
Abbruch wegen UEs	11	0 (0)

a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 16 auf S. 42 aufgeführt.

b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.

c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

d: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von < 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß > 160 mmol/l.

e: Fünf Patienten hatte Baseline-Werte von < 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten.

f: Anzahl an Patienten zu Studienbeginn.

g: 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.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

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.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
 n.b.: nicht bewertbar

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

ca. 2 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 Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, 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-Taxe: 15. Mai 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juni 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken