

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, Patienten \geq 6 Monate - < 18 Jahre (R117H))

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 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 5. November 2020 (BAnz AT 19.01.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 4. Juni 2020 (BAnz AT 17.08.2020 B2) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ivacaftor

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Juni 2020):

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 *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- 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

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- 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

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 6 Monate - < 6 Jahre mit Gating-Mutationen
<p>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 verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

Studienergebnisse

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-52) sofern nicht anders indiziert.

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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 verwertbaren Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

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

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

Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen (PE)	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	--		
Hospitalisierung wegen PE	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	--		
Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Morbidität							
FEV1 ^e							
absolute Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	-3,02 (2,45)	9	93,39 (8,02)	4,71 (5,75)	-5,78 [-11,10; -0,45]; 0,035 ^g
relative Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	-2,97 (2,30)	9	93,39 (8,02)	5,24 (6,69)	-6,17 [-12,22; -0,12]; 0,046 ^g
Body Mass Index (BMI)							
z-Score ^h (absolute Veränderung) ⁱ	10	0,35 (0,99)	0,05 (0,43)	9	0,04 (0,89)	0,03 (0,39)	-0,07 [-0,26; 0,13]; 0,474 ^j
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^{k,l}							
Atmungssystem	9	93,52 (6,94)	-1,39 (8,19)	8	89,93 (7,99)	3,57 (9,45)	-4,87 [-14,76; 5,01]; 0,303 ^m
gastrointestinale Symptome	8	77,78 (33,33)	16,67 (27,89)	8	87,50 (17,25)	4,76 (12,60)	0,49 [-6,88; 7,86]; 0,885 ^m
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ⁿ							
[mmol/l] (absolute Veränderung)	9	61,94 (22,15)	-25,38 (15,09)	9	74,67 (26,77)	-2,69 (20,02)	-27,88 [-37,26; -18,49]; <0,0001 ^o
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ^{k,l}							
körperliches Wohlbefinden	9	88,89 (11,78)	-6,48 (32,09)	8	83,51 (12,78)	2,98 (13,14)	-11,73 [-29,63; 6,16]; 0,180 ^m
Gefühlslage	9	81,94 (6,91)	6,25 (9,77)	8	79,17 (16,06)	3,21 (9,83)	3,15 [-4,09; 10,40]; 0,365 ^m
soziale Ein- schränkungen	9	64,29 (17,66)	10,32 (13,27)	8	64,48 (22,46)	4,08 (17,59)	7,13 [-3,24; 17,50]; 0,162 ^m
Körperbild	9	91,36 (10,80)	-3,70 (15,18)	8	90,28 (12,51)	6,35 (12,60)	-11,06 [-23,55; 1,43]; 0,078 ^m
Essstörungen	9	87,65 (23,20)	-5,56 (9,30)	8	75,00 (23,57)	12,70 (21,69)	13,74 [-4,46; 31,94]; 0,127 ^m
Therapiebe- lastung	9	71,61 (24,29)	11,11 (12,17)	8	58,33 (20,36)	14,29 (17,82)	-2,41 [-19,81; 15,00]; 0,768 ^m

Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^p					
UEs (ergänzend dargestellt)	10	8 (80,0)	9	9 (100,0)	-
SUEs	10	1 (10,0) ^q	9	0 (0)	2,73 [0,12; 59,57]; 0,523 ^r
Abbruch wegen UEs	10	0 (0)	9	0 (0)	-
<p>a. Hergeleitet auf Basis der Anzahl an Patienten mit Ereignis; der pU beschreibt in seinem Dossier, dass er keine Analysen zur Anzahl pulmonaler Exazerbationen darstellt, da keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>b. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.</p> <p>d. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>e. Als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>f. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.</p> <p>g. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert).</p> <p>h. Für Alter und Geschlecht adjustierter BMI</p> <p>i. Höhere Werte bedeuten ein höheres Gewicht pro Quadratmeter; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.</p> <p>j. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und nach BMI z-Score zu Studienbeginn.</p> <p>k. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.</p> <p>l. Die Domänen Gewichtsprobleme (Symptomatik) sowie Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sind ausschließlich in den Fragebogen für Patienten ≥ 14 Jahre enthalten; in der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) lagen nur für 1 Patienten Daten vor; daher erfolgte durch den pU keine Darstellung der Ergebnisse zu diesen Domänen.</p> <p>m. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und dem jeweiligen CFQ-R-Domänen-Score.</p> <p>n. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>o. MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung×Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des FEV1% und des Alters.</p> <p>p. Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor.</p> <p>q. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dem im Ivacaftor + BSC-Arm aufgetretenen Ereignis (PT „Obstipation“) um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt.</p> <p>r. Eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch) (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen); p-Wert mittels unbedingtem exaktem Test.</p> <p>Verwendete 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 Patienten; nE: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung</p>					

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

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
ca. 7 Patienten
- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
ca. 19 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: 24. September 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:

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196.555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196.555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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 17. Dezember 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken