

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation))

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. November 2021 (BAnz AT 09.12.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2021):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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		

Studie VX18-445-104: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (RCT, 8 Wochen) – *ergänzend dargestellt*

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor <sup>a</sup>		Kontrolle Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor <sup>a</sup>		Intervention versus Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>	Es traten keine Todesfälle auf.				
<b>Morbidität</b>	pulmonale Exazerbationen				
	Keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>				
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen <sup>c</sup>	82	0 (0)	81	3 (3,70)	0,14 [0,01; 2,69]; 0,085 <sup>d</sup>
Symptomatik - Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) <sup>e,f</sup>					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-75) sofern nicht anders indiziert.

Atmungssystem	82	27 (32,9)	81	10 (12,4)	2,67 [1,38; 5,15]; 0,003 <sup>g</sup>		
gastrointestinale Symptome	82	8 (9,8)	81	10 (12,3)	0,79 [0,33; 1,90]; 0,599 <sup>g</sup>		
Gewichtsprobleme <sup>l</sup>	79	12 (15,2)	80	11 (13,8)	1,10 [0,52; 2,35]; 0,797 <sup>g</sup>		
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor <sup>a</sup>			Kontrolle Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor <sup>a</sup>		Intervention versus Kontrolle	
	N <sup>h</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW (SE) <sup>i</sup>	N <sup>h</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW (SE) <sup>i</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV<sub>1</sub> %</b>							
FEV <sub>1</sub> <sup>j</sup> (absolute Veränderung)	60	67,77 (16,25)	2,44 (0,53)	63	68,11 (16,36)	0,49 (0,52)	1,96 [0,49; 3,43]; 0,009
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>							
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	70	24,29 (5,23)	0,23 (0,07)	68	24,68 (5,22)	0,12 (0,07)	0,12 [-0,09; 0,32]; 0,262
BMI (z-Score, absolute Verän- derung <sup>k</sup> )	7	-0,08 (1,27)	-0,05 (0,04)	3	-0,23 (0,62)	0,07 (0,06)	-0,13 [-0,30; 0,05]; 0,136
<b>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)<sup>2</sup></b>							
absolute Veränderung [mmol/l]	82	64,71 (27,94)	-22,96 (16,87)	81	61,36 (27,27)	-0,20 (7,16)	-24,80 [-28,37; -21,24]; <0,001

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor+ Ivacaftor/Tezacaftor/Ele- xacaftor <sup>a</sup>		Kontrolle Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor <sup>a</sup>		Intervention versus Kontrolle  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) <sup>e,f</sup>					
körperliches Wohlbefinden	82	14 (17,1)	81	5 (6,2)	2,77 [1,04; 7,32]; 0,041 <sup>g</sup>
Gefühlslage	82	5 (6,1)	81	5 (6,2)	0,99 [0,30; 3,28]; 0,984 <sup>g</sup>
Vitalität <sup>l</sup>	79	19 (24,1)	80	9 (11,3)	2,14 [1,03; 4,43]; 0,041 <sup>g</sup>
soziale Einschränkungen	82	10 (12,2)	81	8 (9,9)	1,23 [0,51; 2,97]; 0,638 <sup>g</sup>
Rollenfunktion <sup>l</sup>	79	8 (10,1)	80	8 (10,0)	1,01 [0,40; 2,57]; 0,979 <sup>g</sup>
Körperbild	82	10 (12,2)	81	7 (8,6)	1,41 [0,57; 3,53]; 0,461 <sup>g</sup>
Essstörungen	82	8 (9,8)	81	4 (4,9)	1,98 [0,62; 6,30]; 0,250 <sup>g</sup>
Therapiebelastung	82	18 (22,0)	81	9 (11,1)	1,98 [0,94; 4,14]; 0,071 <sup>g</sup>
subjektive Gesundheitseinsch ätzung <sup>l</sup>	79	19 (24,1)	80	7 (8,8)	2,75 [1,22; 6,17]; 0,014 <sup>g</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>m</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	82	53 (64,6)	81	53 (65,4)	–
SUEs	82	1 (1,2)	81	3 (3,7)	0,33 [0,04; 3,15]; 0,332 <sup>d</sup>
Abbruch wegen UEs	82	1 (1,2)	81	0 (0)	2,96 [0,12; 71,70]; 0,529 <sup>n</sup>
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.                      b. keine geeignete Operationalisierung verfügbar                      c. erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE); die Operationalisierung des PT als schwerwiegendes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ vergleichbar, weshalb diese hier hilfsweise als Morbiditätsendpunkt dargestellt wird                      d. aus Vierfeldertafel</p>					

- e. Der pU legt für den CFQ-R post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Für den CFQ-R mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 entsprechen die 15 % genau 15 Punkten; Verbesserung ist definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte zu Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert.
- f. Kinder (12 bis 13 Jahre) und Jugendliche oder Erwachsene gepoolt
- g. Log-Binomial-Modell mit Behandlungsgruppe als Variable
- h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- i. MMRM, adjustiert für Baseline FEV<sub>1</sub>%, Baseline Schweißchlorid, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- j. Positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- k. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre
- l. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder (12 bis 13 Jahre) nicht vorgesehen
- m. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- n. Berechnung des IQWiG

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen

ca. 173 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: 11. Oktober 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	82 912,62 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158 139,51 €
Gesamt:	241 052,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	65 032,44 €
+ Ivacaftor	82 912,62 €
Gesamt:	147 945,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken