



Beschluss

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

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 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 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose mit homozygoter *F508del*-Mutation oder heterozygoter *F508del*-Mutation und einer weiteren Mutation im CFTR-Gen) wie folgt ergänzt:

Tezacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 16. Mai 2019
In Kraft getreten am: 16. Mai 2019
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2018):

Symkevi[®] wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tezacaftor/Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlicher Zusatznutzen

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Studie VX14-661-106: Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661-106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
Mortalität					
Es traten keine Todesfälle auf.					

Studie VX14-661-106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges`g [95%-KI]
Morbidität									
FEV₁									
absolute Veränderung FEV ₁ % ^{b)}	247	59,65 (14,69)	226	3,60 (7,17)	256	60,35 (15,65)	237	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,0001
Body Mass Index (BMI)									
absolute Veränderung im BMI	248	20,96 (2,95)	237	0,19 (0,82)	256	21,12 (2,88)	245	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4127
absolute Veränderung im BMI z- Score < 20 Jahre	80	-0,58 (0,95)	76	-0,03 (0,38)	76	-0,37 (0,83)	74	-0,01 (0,31)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,4713
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion									
Domäne Gewichts- probleme ^{c), d)}	225	74,52 (32,47)	214	2,34 (27,59)	232	76,01 (30,77)	218	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,7695
Gastrointes- tinale Domäne ^{c)}	248	82,03 (16,22)	237	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	244	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,9109

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. März 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion					
Domäne Atmungssystem Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	248	121 (48,8)	256	87 (34)	RR ^{e)} 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0009
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen					
Pulmonale Exazerbationen, n (%)	248	62 (25,0)	256	88 (34,4)	HR ^{f)} 0,64 [0,46; 0,88]; 0,0069
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	248	22 (8,9)	256	28 (10,9)	HR ^{f)} 0,78 [0,45; 1,37]; 0,3878
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ²	248	32 (12,9)	256	54 (21,1)	HR ^{f)} 0,55 [0,36; 0,86]; 0,0080
Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl PE (Ereignisrate/ Jahr)	N	Anzahl PE (Ereignisrate/ Jahr)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen					
Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	78 (0,64)	256	122 (0,97)	Rate Ratio ^{g)} 0,65 [0,48; 0,88]; 0,0054
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	26 (0,21)	256	33 (0,26)	Rate Ratio ^{g)} 0,78 [0,44; 1,36]; 0,3801
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr) ²	248	39 (0,3)	256	74 (0,6)	Rate Ratio ^{g)} 0,53 [0,34; 0,82]; 0,0042

² Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16.05.2019)

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95 %-KI]
Lebensqualität									
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)ⁿ⁾ - Patientenversion									
Domäne körperliches Wohlbefinden	248	77,56 (20,94)	237	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	244	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; 0,0001 0,31 [0,13; 0,49]
Domäne Vitalität ^{d)}	225	64,58 (18,59)	214	-0,61 (18,38)	232	62,25 (17,92)	218	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,0401 0,16 [-0,03; 0,34]
Domäne Gefühlslage	248	82,61 (15,73)	237	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	244	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,4714
Domäne Körperbild	248	76,30 (22,09)	237	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	244	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,5773
Domäne Essstörungen	248	89,74 (17,34)	237	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	244	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,2094
Domäne Therapie- belastung	248	60,53 (19,69)	237	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	244	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; 0,0001 0,31 [0,14; 0,49]
Domäne subjektive Gesundheits- einschätzung ^{d)}	225	64,35 (21,36)	214	1,82 (15,66)	232	64,89 (20,33)	218	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,0022 0,24 [0,05; 0,42]
Domäne Rollen- funktion ^{d)}	225	83,93 (17,02)	214	1,73 (14,04)	231	84,02 (16,79)	216	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,1030
Domäne soziale Einschrän- kungen	248	72,06 (16,85)	237	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	244	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,0452 0,16 [-0,01; 0,34]
SF-12²									
Physical Component	248	50,9 (6,6)	234	0,8 (5,8)	256	51,9 (6,5)	239	-0,7 (5,7)	1,5 [0,46; 2,54];

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges'g [95%-KI]
Summary (PCS)									0,005 0,26 [0,08; 0,44]
Mental Component Summary (MCS)	248	52,7 (8,0)	234	0,3 (7,8)	256	52,1 (8,0)	239	0,0 (8,2)	0,3 [-1,15;1,75]; 0,6838

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer; [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UE gesamt	251	227 (90,4)	258	245 (95,0)	-
SUE	251	31 (12,4)	258	47 (18,2)	0,68 [0,45; 1,03]; 0,0690 ⁱ⁾
Schwere UE (≥ Grad 3)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)	1,28 [0,76; 2,17]; 0,3524 ^{e)}
Therapieabbrüche aufgrund von UE	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,8353 ^{e)}

Studie VX14-661-106	TEZ/IVA		Placebo	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	251	157 (62,5)	258	175 (67,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	251	75 (29,9)	258	96 (37,2)
Nasopharyngitis (PT)	251	42 (16,7)	258	39 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	251	142 (56,6)	258	159 (61,6)
Husten (PT)	251	66 (26,3)	258	84 (32,6)

Studie VX14-661-106	TEZ/IVA		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
MedDRA-Systemorganklasse				
Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme				
Vermehrter Auswurf (PT)	251	36 (14,3)	258	42 (16,3)
Hämoptysis (PT)	251	26 (10,4)	258	35 (13,6)
Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	251	83 (33,1)	258	89 (34,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	251	60 (23,9)	258	81 (31,4)
Pyrexie (PT)	251	28 (11,2)	258	32 (12,4)
Fatigue (PT)	251	16 (6,4)	258	31 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	251	56 (22,3)	258	48 (18,6)
Kopfschmerzen (PT)	251	44 (17,5)	258	37 (14,3)
Untersuchungen (SOC)	251	47 (18,7)	258	75 (29,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	251	35 (13,9)	258	41 (15,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	251	30 (12,0)	258	36 (14,0)
a) LS Mean Difference basierend auf einem MMRM, siehe Nutzenbewertung b) primärer Endpunkt der Studie VX14-661-106 c) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik d) Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten e) Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert f) Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox Proportional Hazard Regression g) Rate Ratio und p-Wert basierend auf negativem Binominalregressionsmodell h) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität i) eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung				
Verwendete Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ %; Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.:versus				

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Studie VX14-661-108: Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
Mortalität											
Es traten keine Todesfälle auf.											

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität											
FEV₁^{b)}											
absolute Veränder- ung FEV ₁ %	161	62,1 (14,7)	159	68,5 (15,9)	6,4 (0,5)	161	62,2 (14,3)	160	61,7 (14,1)	-0,3 (0,5)	6,7 [5,5; 7,8]; < 0,0001
Body Mass Index (BMI)											
absolute Veränder- ung im BMI	161	24,1 (4,7)	160	n.b.	0,3 (0,1)	161	24,6 (5,4)	161	n.b.	0,2 (0,1)	0,2 [-0,001; 0,3]; 0,0519
absolute Veränder- ung im BMI z-Score < 20 Jahre Woche 8	28	-0,33 (1,42)	28	0,23 (0,44)	-	29	-0,05 (1,35)	28	-0,03 (0,23)	-	-

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. März 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661- 108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges` g [95 %-KI]
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion											
Domäne Gewichts- probleme ^{c), d)}	155	87,1 (24,7)	155	91,3 (17,1)	4,1 (1,2)	156	87,8 (21,8)	155	88,1 (21,7)	0,5 (1,2)	3,6 [0,4; 6,7]; 0,0265 0,2 [0,0; 0,5]
Gastro- intestinale Domäne ^{e)}	161	84,2 (16,5)	161	83,6 (17,4)	-0,6 (0,9)	161	83,6 (17,1)	160	85,8 (15,2)	1,9 (0,9)	-2,6 [-4,8; -0,4]; 0,0227 -0,2 [-0,5; - 0,02]
Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo		
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität											
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion											
Domäne Atmungssystem Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	161	111 (68,9)			161	56 (34,8)			RR ^{e)} 1,9 [1,5; 2,4]; < 0,0001		
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen											
Pulmonale Exazerbationen, n (%)	161	11 (6,8)			161	19 (11,8)			HR ^{f)} 0,5 [0,3; 1,2]; 0,1096		
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	161	3 (1,9)			161	5 (3,1)			HR ^{f)} 0,6 [0,1; 2,4]; 0,4547		
i.v. Antibiotika- therapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ⁴	161	4 (2,5)			161	9 (5,6)			HR ^{f)} 0,41 [0,12; 1,33]; 0,1379		

⁴ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16.05.2019)

Studie VX14-661- 108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges g [95 %-KI]
Lebensqualität											
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{g)} - Patientenversion											
Domäne körperliches Wohlbefinden	161	73,3 (22,3)	161	76,7 (21,7)	3,8 (1,1)	161	70,2 (23,0)	160	67,6 (24,6)	-2,9 (1,1)	6,8 [4,0; 9,5]; < 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]
Domäne Vitalität ^{d)}	155	60,5 (17,7)	155	65,4 (17,6)	5,4 (1,1)	156	59,2 (19,9)	155	57,0 (19,9)	-2,5 (1,1)	7,9 [5,2; 10,5]; < 0,0001 0,6 [0,3; 0,8]
Domäne Gefühls-lage	161	82,0 (15,8)	161	83,5 (15,0)	1,8 (0,7)	161	80,2 (15,9)	160	79,6 (15,7)	-0,8 (0,7)	2,5 [0,8; 4,2]; 0,0036 0,3 [0,1; 0,5]
Domäne Körperbild	161	82,9 (17,3)	161	85,8 (16,5)	2,1 (0,8)	161	84,1 (18,0)	161	84,0 (17,6)	-0,03 (0,8)	2,2 [0,5; 3,9]; 0,0123 0,2 [0,0; 0,4]
Domäne Ess-störungen	161	93,0 (14,5)	161	92,4 (14,2)	-0,8 (0,8)	161	93,4 (12,9)	160	91,1 (14,6)	-2,2 (0,8)	1,4 [-0,5; 3,4]; 0,1560
Domäne Therapie-belastung	161	64,0 (21,8)	161	67,0 (21,8)	2,5 (0,9)	161	62,7 (21,8)	161	62,2 (22,2)	-0,3 (0,9)	2,9 [0,9; 4,9]; 0,0056 0,2 [0,0; 0,5]
Domäne subjektive Gesund-heitsein-schätzung ^{d)}	155	65,9 (20,6)	155	71,3 (19,1)	6,1 (1,0)	156	63,9 (21,4)	156	61,4 (21,0)	-2,8 (1,0)	8,9 [6,7; 11,2]; < 0,0001 0,7 [0,5; 1,0]
Domäne Rollen-funktion ^{d)}	155	83,9 (16,6)	155	84,5 (17,2)	0,7 (1,0)	156	83,0 (16,2)	155	80,3 (17,9)	-2,5 (1,0)	3,1 [0,8; 5,5]; 0,0086 0,3 [0,0; 0,5]
Domäne soziale Einschränkungen	161	69,9 (17,7)	161	73,0 (16,7)	3,1 (0,8)	161	67,4 (18,3)	161	67,7 (18,1)	0,3 (0,8)	2,8 [1,0; 4,6]; 0,0021 0,3 [0,1; 0,5]
SF-12											
Physical Compo-	160	50,0 (7,8)	160	n.b.	1,4 (0,4)	159	49,6 (7,2)	158	n.b.	-1,0 (0,4)	2,4 [1,5; 3,3];

Studie VX14-661- 108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
ment Summary (PCS)											< 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]
Mental Compo- nent Summary (MCS)	160	52,6 (7,1)	160	n.b.	0,7 (0,4)	159	51,6 (9,0)	158	n.b.	-0,7 (0,4)	1,3 [0,3; 2,4]; 0,0113 0,2 [0,0; 0,5]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE gesamt	162	117 (72,2)	162	126 (77,8)	-
SUE	162	8 (4,9)	162	14 (8,6)	0,6 [0,2; 1,3]; 0,1889 ^{h)}
Schwere UE (≥ Grad 3)	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,4 [0,1; 1,4]; 0,1571 ^{e)}
Therapieabbrüche aufgrund von UE	162	0	162	1 (0,6)	0,0 [0,0; -]; 0,9843 ^{e)}

Studie VX14-661-108	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	162	58 (35,8)	162	73 (45,1)	0,8 [0,6; 0,997]; 0,0471 ^{e)}
Husten (PT)	162	23 (14,2)	162	30 (18,5)	n.b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	162	57 (35,2)	162	63 (38,9)	0,9 [0,7; 1,2]; 0,6218 ^{e)}
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	162	21 (13,0)	162	31 (19,1)	n.b.

Studie VX14-661-108	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	162	37 (22,8)	162	32 (19,8)	1,1 [0,7; 1,7]; 0,5690 ^{e)}
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	162	30 (18,5)	162	19 (11,7)	1,5 [0,9; 2,6]; 0,1013 ^{e)}
Kopfschmerzen (PT)	162	19 (11,7)	162	13 (8,0)	n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	162	26 (16,0)	162	32 (19,8)	0,8 [0,5; 1,3]; 0,3449 ^{e)}
Untersuchungen (SOC)	162	17 (10,5)	162	28 (17,3)	0,6 [0,3; 1,1]; 0,0772 ^{h)}
<p>a) LS Mean Difference basierend auf einem Mixed-Effects-Modell, siehe Nutzenbewertung</p> <p>b) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108</p> <p>c) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik</p> <p>d) Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten</p> <p>e) Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung</p> <p>f) Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>g) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität</p> <p>h) eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung</p> <p>Verwendete Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁%, Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form 12; SOC: System Organ Class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.: versus</p>					

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

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.
ca. 2400 Patienten

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

ca. 200-300 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 Symkevi® (Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2019):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/Ivacaftor	82.844,70 €
Ivacaftor	131.123,25 €
Gesamt:	213.967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/Ivacaftor	82.844,70 €
Ivacaftor	131.123,25 €
Gesamt:	213.967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken