

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, Kombinationsbehandlung mit
Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren
(heterozygot bzgl. F508del))**

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 22. November 2019 (BAnz AT 07.02.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. 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 Zulassung vom 10. Oktober 2018):

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, 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.

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

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.

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 in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (IVA + TEZ/IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

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

Studie VX14-661-108	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Endpunktkategorie							
Endpunkt							
Morbidity							
FEV₁^{c)}							
<i>absolute Veränderung FEV₁ %</i>	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
Body Mass Index (BMI)							
<i>BMI ([kg/m²] absolute Veränderung)</i>	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052
Studie VX-661-108	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie	N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patientenjahre) ^{d), e)}		N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patientenjahre) ^{d), e)}		
Endpunkt							Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Morbidity							
pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39)		161	20 (0,71)		0,53 [0,26; 1,12]; 0,096
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11)		161	5 (0,18)		0,79 [0,19; 3,23]; 0,737

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-71) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD ^{b)} [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
<i>Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i> ^{f), g)}							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; <0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]; 0,004
Gesamt Interaktion							
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,64 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; -0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; -0,02]
Gewichtsprobleme ^{h)}	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02; 0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ²							
absolute Veränderung [mmol/l]	158	66,99 (26,81)	59,97 (29,03)	157	70,12 (25,73)	71,72 (25,25)	-9,287 [-11,824; -6,751]; < 0,0001

² Daten aus dem Dossier

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD ^{b)} [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i>^{f), g)}							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26; 0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität ^{h)}	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002 Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51]
Rollenfunktion ^{h)}	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	3,14 [0,81; 5,47]; 0,009 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	2,17 [0,48; 3,85]; 0,006 Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44]
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapie- belastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheitsein- schätzung ^{h)}	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [- 9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; <0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]; 0,002
Gesamt							

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Interaktion							
SF-12-v2 ⁱ⁾							
körperlicher Summenscore (PCS) ^{j)}	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67]; 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83];
Gesamt Interaktion							
psychischer Summenscore (MCS) ^{j)}	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] p-Wert
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	162	117 (72,2)	162	126 (77,8)	–
SUEs ^{k), 3}	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,44 [0,12; 1,54]; 0,26
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	– ^{l)}
<p>a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b) MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>c) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108</p> <p>d) Negativ-Binomialmodell in einem generalisierten linearen gemischten Modell. Feste Effekte sind Behandlung, Periode und FEV₁ zu Baseline, Patientin/Patient als zufälliger Effekt;</p>					

³ Daten aus dem Addendum (A20-06) des IQWiG

- log(Studienzeit) als Offset.
- e) Ereignisrate (n_E / Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)
 - f) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik
 - g) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
 - h) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
 - i) höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor
 - j) Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.
 - k) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
 - l) nicht sinnvoll berechenbar

Abkürzungen

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

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

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

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 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:

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
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	100.977,84 €
Tezacaftor/ Ivacaftor	78.708,73 €
Gesamt	179.686,57 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 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