

Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del))

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2021 (BAnz AT 04.02.2021 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tezacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 16. Mai 2019 (BAnz AT 06.06.2019 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:

Tezacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 17. Dezember 2020

In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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. 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 Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit 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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten 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 VX14-661-108: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-55) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + 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 [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
FEV ₁ ^{b)}							
absolute Veränderung FEV ₁ %	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
<i>Body Mass Index (BMI)</i>							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	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 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC		Placebo + BSC		TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
	N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patienten-jahre) ^{c)}	N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patienten-jahre) ^{c)}	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität							
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		

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + 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 [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{d), e)}							
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

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
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]
Gewichts- probleme ^{f)}	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	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + 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)	
Morbidität							
<i>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)²</i>							
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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d), e)}</i>							
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 ^{f)}	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

² Daten aus dem Dossier

Studie VX14-661-108 Endpunkt-kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + 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
Rollenfunktion ^{f)}	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51] 3,14 [0,81; 5,47]; 0,009
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49] 2,17 [0,48; 3,85]; 0,006
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44] 1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapiebelastung	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
subjektive Gesundheitseinschätzung ^{f)}	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46] 8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001
Alter							Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]
< 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
Gesamt Interaktion							Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]; 0,002
SF-12-v2 ^{g)}							
körperlicher Summenscore (PCS) ^{h)}	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
Alter							Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
< 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
Gesamt Interaktion							Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83]; 0,009

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + 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)	
psychischer Summenscore (MCS) ^{h)}	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	TEZ/IVA + IVA + BSC		Placebo + BSC		TEZ/IVA + 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) ⁱ⁾	162	111 (68,5)	162	122 (75,3)	-
SUEs ⁱ⁾	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,44 [0,14; 1,42]; 0,169
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	- ^{j)}

- 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.
- b) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108
- c) Berechnung des IQWiG; Ereignisrate (nE / 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)
- d) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik
- e) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
- f) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
- g) höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor
- h) Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.
- i) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
- j) 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; 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

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 Symkevi (Wirkstoffkombination: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2020):

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:

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:	
Tezacaftor/Ivacaftor	76.603,85 €
Ivacaftor	98.277,75 €
Gesamt	174.881,60 €
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