

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 (homozygot 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 15. Oktober 2020 (BAnz AT 26.01.2021 B8), 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 homozygot für die F508del-Mutation sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lumacaftor/Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-54) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<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>		

Indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA; RCT VX14-661-106, 24 Wochen) vs. Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA; RCTs VX12-809-103 und VX12-809-104, 24 Wochen) über den Brückenkomparator Placebo:

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	–
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	–
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	–

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Morbidität							
FEV ₁ (absolute Veränderung) % ^{c)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001
Gesamt							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							
							2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 ^{e)}
Body Mass Index (BMI)							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001
Gesamt							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 ^{e)}
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung^{f)})							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001
Gesamt ^{e)}							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patient enjahre) ^{h)}	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^{h)}			
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	78 (0,69)	256	122 (1,05)	0,65 [0,48; 0,88]; 0,005		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	73 (0,89)	184	112 (1,31)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,014		
VX12-809-104	187	79 (0,93)	187	139 (1,62)	0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001		
Gesamt					0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001		
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					1,06 [0,73; 1,55]; 0,760		
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	26 (0,23)	256	33 (0,28)	0,78 [0,44; 1,36]; 0,380		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	17 (0,21)	184	46 (0,54)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001		
VX12-809-104	187	23 (0,27)	187	59 (0,69)	0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001		
Gesamt					0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001		
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					2,02 [1,03; 3,95]; 0,040		
Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}		Gruppen- unterschied 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							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{i,j)}							
Atmungssystem							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied 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)	
VX12-809-104	179	67,36 (18,54)	3,51 (18,76)	185	67,05 (18,39)	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08]; 0,098
Gesamt							2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							2,96 [0,03; 5,89] 0,048 ^{e)} Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^{g)}
gastrointestinale Symptome							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 ^{e)}
Gewichtsprobleme^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							

Endpunkt- kategorie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte	Änderung	N	Werte	Änderung	
Endpunkt		Studien-	Studien-		Studien-	Studien-	
Domäne		beginn	ende		beginn	ende	
Vergleich		MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)	
Studie							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 ^{e)}

Endpunkt- kategorie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte	Änderung	N	Werte	Änderung	
Endpunkt		Studien-	Studien-		Studien-	Studien-	
Domäne		beginn	ende		beginn	ende	
Vergleich		MW (SD)	MW (SD)		MW	MW (SD)	
Studie					(SD)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{h),i)}							
körperliches Wohlbefinden							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 ^{e)}
Gefühlslage							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied 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)	
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 ^{e)}
Vitalität ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 ^{e)}
soziale Einschränkungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 ^{e)}
Rollenfunktion ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied 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)	
VX12-809-104	166	83,86 (15,70)	0,72 (17,63)	166	84,03 (17,76)	-2,55 (15,96)	3,08 [-0,29; 6,44]; 0,073
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 ^{e)}
Körperbild							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 ^{e)}
Essstörungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 ^{e)}
Therapiebelastung							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied 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)	
VX14-661-106	246	60,53 (19,69)	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 ^{e)}
subjektive Gesundheitseinschätzung ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29]; 0,081
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 ^{e)}

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs ⁿ⁾ (ergänzend dargestellt)					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	222 (88,5)	258	242 (93,8)	-
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	171 (94,0)	184	167 (90,8)	-

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX12-809-104	187	173 (92,5)	186	175 (94,1)	–
SUEs ⁿ⁾					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30;1,04]; 0,064
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67;2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28;1,24]; 0,164
Gesamt					0,92 [0,56;1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Abbruch wegen UEs					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,835
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	11 (5,9)	186	2 (1,1)	5,47 [1,23; 24,34]; 0,026
Gesamt					2,57 [0,99; 6,70]; 0,053
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Ausschlag (PT, UE)					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 ^{e)}
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 ^{e)}
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 ^{e)}
Gesamt					3,57 [1,57; 8,13]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001					
<p>a) Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>c) Primärer Endpunkt der Studien VX14-661-106, VX12-809-103, VX12-809-104</p> <p>d) Indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>e) Berechnung des IQWiG</p> <p>f) Nur für Patienten < 20 Jahre</p> <p>g) Berechnung des IQWiG; indirekter Vergleich nach Bucher</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>h) Die 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)</p> <p>i) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor</p> <p>j) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</p> <p>k) Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges`g; keine Angaben zu MD</p> <p>l) indirekter Vergleich nach Bucher anhand des Effektmaßes Hedges`g; keine Angabe zu MD</p> <p>m) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>n) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“</p> <p>o) Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUM: Lumacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl der Ereignisse; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezacaftor/Ivacaftor	76.603,85 €
Ivacaftor	98.277,75 €
Gesamt	174.881,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lumacaftor/Ivacaftor	144.447,32 €

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