

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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation))

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 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 durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wie folgt ergänzt:**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):

Kaftrio 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 im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio 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 im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie VX17-445-102 (parallel, multizentrisch, doppelblind, randomisiert kontrolliert über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + Best Supportive Care (Placebo + BSC)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile im Endpunkt pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, sowie in den Domänen des CFQ-R Atmungssystem und Gewichtsprobleme
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in allen Domänen des CFQ-R in der Kategorie Lebensqualität
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>		

Mortalität

Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf			

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Dezember 2020) sowie des Amendment, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereigni- sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	N	Anzahl Ereigni- sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	Rate Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert
Morbidität							
Pulmonale Exazerbationen¹⁾							
pulmonale Exazerba- tionen	200	41	31 (15,5)	203	113	76 (37,4)	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001
Hospitalisier- ungen wegen pulmonaler Exazerbation	200	9	7 (3,5)	203	32	27 (13,3)	0,29 [0,14, 0,61]; 0,0010

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC				Placebo + BSC				IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD ⁶⁾ [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Morbidität									
FEV1%									
FEV1 (absolute Veränder- ung)	200	61,6 (15,0)	196	13,9 (0,6)	203	61,3 (15,5)	203	-0,4 (0,5)	14,3 [12,7; 15,8]; < 0,0001
Schweißchloridkonzentration [mmol/l] (ergänzend dargestellt)									
Schweiß- chlorid (absolute	199	102,30 (11,85)	199	-42,19 (0,92)	201	102,93 (9,78)	201	-0,35 (0,92)	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC				Placebo + BSC				IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD ⁶⁾ [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Veränder- ung)									
Body-Mass-Index (BMI)¹⁾									
BMI ([kg/m ²] absolute Veränder- ung)	200	21,49 (3,07)	198	1,13 (0,07)	203	21,31 (3,14)	202	0,09 (0,07)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,0001
BMI (z-Score, absolute Verän- derung)	71	-0,37 (0,79)	64	0,34 (0,05)	74	-0,40 (0,98)	68	0,04 (0,05)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,0001

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
Morbidität							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{1),5),16)}							
Atmungs- system	200	68,28 (16,91)	103 (51,5)	203	69,98 (17,76)	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,0001
gastro- intestinale Symptome	200	83,06 (18,1)	29 (14,5)	203	83,36 (16,89)	25 (12,32)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,5349
Gewichts- probleme ⁹⁾	185	74,41 (30,99)	62 (33,51)	179	74,12 (31,71)	32 (17,88)	1,91 [1,31; 2,77]; 0,0007

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Symptomatik - Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{1),5),16)}							
Körperliches Wohlbefinden	200	76,5 (21,7)	51 (25,50)	203	76,4 (21,6)	12 (5,91)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001
Gefühlslage	200	82,05 (16,0)	22 (11,0)	203	80,2 (16,7)	8 (3,94)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,0108
Vitalität ⁹⁾	185	62,8 (17,1)	46 (24,86)	179	63,8 (18,3)	6 (3,35)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001
Soziale Einschränkungen	203	70,5 (17,0)	34 (17,0)	200	68,8 (17,9)	10 (4,93)	3,48 [1,77; 6,83]; 0,0003
Rollenfunktion ⁹⁾	185	81,7 (17,5)	30 (16,22)	179	83,3 (15,2)	7 (3,91)	4,17 [1,88; 9,23]; 0,0004
Körperbild	200	78,8 (22,1)	34 (17,0)	203	77,2 (23,5)	18 (8,87)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,0179
Essstörungen	200	90,0 (17,9)	22 (11,0)	203	89,1 (17,5)	11 (5,42)	2,06 [1,03; 4,10]; 0,0398
Therapiebelastung	200	59,2 (19,2)	33 (16,5)	203	61,4 (20,2)	9 (4,43)	3,72 [1,83; 7,57]; 0,0003
Subjektive Gesundheits- einschätzung ⁹⁾	185	63,5 (20,5)	77 (41,62)	179	64,2 (20,1)	10 (5,59)	7,45 [4,01; 13,98]; < 0,0001

Nebenwirkungen^{10),11)}

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ¹²⁾ [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE	202	187 (92,6)	201	187 (93,0)	_ ¹³⁾
UE Grad ≥ 3 oder 4	202	19 (9,4)	201	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058 ¹⁴⁾
SUE	202	20 (9,9)	201	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,496 ¹⁴⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte	202	2 (1,0)	201	0	4,98 [0,24; 102,99]c; 0,212 ¹⁵⁾

- 1) Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 2) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Visite, Behandlung x Visite als feste Effekte im Modell.
- 3) Rate Ratio: Negatives binomiales Regressionsmodell mit festem Behandlungseffekt sowie kontinuierlichem Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.
- 4) Relatives Risiko: Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.
- 5) Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik bzw. besseren Lebensqualität.
- 6) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Daten von allen verfügbaren Visiten bis zur 24. Woche, wobei Behandlung, Visite und Behandlung x Visite als fixe Effekte und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariate angegeben wurden.
- 7) Domäne „Gewichtsprobleme“ ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 8) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13“ und „Jugendliche und Erwachsene“
- 9) Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 10) UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.
- 11) Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 12) Effektschätzer basierend auf den Angaben des Modul 4.
- 13) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
- 14) Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.
- 15) Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation))
- 16) Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen

ca. 1000 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2021):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €
+ Ivacaftor	100.977,84 €
<i>Gesamtkosten</i>	259.117,35 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

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 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken