

# 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-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 21. Januar 2021 (BAnz AT 10.03.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Ivacaftor**

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

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), 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. Februar 2021):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor:**

Lumacaftor/Ivacaftor  
oder  
Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:**

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen sowie den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteile in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheits-einschätzung des CFQ-R
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>		

**Studie VX18-445-109** (parallele, doppelblinde RCT über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA)

#### Mortalität

Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>	TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
<b>Mortalität</b>			
Es traten keine Todesfälle auf.			

#### Morbidität

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-77) und den Addenda (A21-03 und G21-03) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>		TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>b)</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Pulmonale Exazerbationen</b>					
pulmonale Exazerbationen <sup>c)</sup>	87	10 (11,5)	88	36 (40,9)	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010 <sup>e)</sup>
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>f)</sup></b>					
Atmungssystem	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	4,50 [2,32; 8,69]; < 0,001
gastrointestinale Symptome	87	8 (9,2)	88	9 (10,2)	0,90 [0,36; 2,22]; 0,818
Gewichts- probleme	78	22 (28,2)	80	8 (10,0)	2,82 [1,34; 5,95]; 0,007

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>			TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>j)</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV1%</b>							
FEV <sub>1</sub> <sup>k)</sup> absolute Veränderung	86	63,00 (16,72)	11,96 (8,41) <sup>l)</sup>	87	64,21 (15,11)	1,98 (5,37) <sup>l)</sup>	10,15 [8,18; 12,12]; < 0,001 <sup>m)</sup>
<b>Schweißchloridkonzentration<sup>c)</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
Schweiß- chlorid - absolute Veränderung	87	89,0 (12,2)	-46,2 (1,3)	88	89,8 (11,7)	-3,4 (1,2)	-42,8 [-46,2; -39,3]; < 0,0001
<b>Body-Mass-Index (BMI)</b>							
Absolute Veränderung im BMI	61	21,17 (3,43)	1,70 (1,38)	62	21,92 (3,89)	0,15 (0,78)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,001 <sup>n)</sup>

Studie VX18-445- 109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>			TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	N <sup>i)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>j)</sup>
BMI (alters- abhängiger z-Score) <sup>o)</sup>	19	-0,79 (0,98)	0,52 (0,47)	16	-0,33 (0,95)	-0,01 (0,48)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,002 <sup>n)</sup>

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>		TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>b)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>f)</sup></b>					
Körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,6)	88	7 (8,0)	3,47 [1,58; 7,63]; 0,002
Gefühlslage	87	8 (9,2)	88	6 (6,8)	1,35 [0,49; 3,73]; 0,564
Vitalität <sup>g)</sup>	78	25 (32,1)	80	13 (16,3)	1,97 [1,09; 3,57]; 0,025
Soziale Einschränkungen	87	10 (11,5)	88	3 (3,4)	3,37 [0,96; 11,84]; 0,058
Rollenfunktion <sup>g)</sup>	78	16 (20,5)	80	5 (6,3)	3,28 [1,26; 8,52]; 0,015
Körperbild	87	11 (12,6)	88	8 (9,1)	1,39 [0,59; 3,29]; 0,453
Essstörungen	87	11 (12,6)	88	5 (5,7)	2,23 [0,81; 6,14]; 0,122
Therapiebelastung	87	19 (21,8)	88	8 (9,1)	2,40 [1,11; 5,19]; 0,026
Subjektive Gesundheits- einschätzung <sup>g)</sup>	78	26 (33,3)	80	8 (10,0)	3,33 [1,61; 6,91]; 0,001

## Nebenwirkungen

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a)</sup>		TEZ/IVA + IVA <sup>a)</sup>		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>b)</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>k)</sup></b>					
UE (ergänzend dargestellt) <sup>h)</sup>	87	77 (88,5)	88	75 (85,2)	-
UE CTCAE Grad $\geq 3$ <sup>c)</sup>	87	6 (6,9)	88	4 (4,5)	1,52 [0,44; 5,19]; 0,507
SUEs <sup>h)</sup>	87	4 (4,6)	88	6 (6,8)	0,67 [0,20; 2,31]; 0,558 <sup>d)</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>h)</sup>	87	1 (1,1)	88	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,682 <sup>d)</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 <sup>d)</sup>
<p>a) Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>b) Auswertung des CFQ-R per generalisiertem linearem Modell (GLM) unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion.</p> <p>c) Berechnung übernommen von G-BA Nutzenbewertung Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) veröffentlicht am 01.12.2020.</p> <p>d) erhoben über die SUEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT).</p> <p>e) eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]).</p> <p>f) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“; Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand.</p> <p>g) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen.</p> <p>h) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“.</p> <p>i) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach Angaben des pU in die Auswertung eingingen. Für den BMI und die altersabhängige BMI-Auswertung handelt es sich dabei aber vermutlich um Patientinnen und Patienten, für die mindestens zu Studienbeginn und Woche 24 Werte vorlagen, die Schätzung der Parameter der MMRM-Modelle könnten auf höheren Patientenzahlen beruhen. Zumindest die Werte zu Studienbeginn beruhen bei der altersabhängigen BMI-Auswertung auf 28 vs. 30 Patientinnen und Patienten (vermutlich den Patientinnen und Patienten, die bei Screening <math>\leq 20</math> Jahre zählten) und beim BMI auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist für die altersabhängige BMI-Auswertung unklar ob <math>\geq 70</math> % der Patienten und Patientinnen zur Schätzung der Parameter des MMRM-Modells beitragen.</p> <p>j) MMRM; abhängige Variable ist die absolute Veränderung vom Ausgangswert; adjustiert für Alter (&lt; 18 vs. <math>\geq 18</math> Jahre bei Screening), Baseline FEV1% und Einnahme eines CFTR-Modulators bei Screening; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung<math>\times</math>Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>k) Die Werte zu Studienbeginn beruhen auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patienten, die Werte zur Änderung zu Woche 24 beruhen auf 52 vs. 53 Patientinnen und Patienten.</p> <p>l) höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor.</p> <p>m) Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der adjustierten mittleren Differenz der absoluten Änderungen über 24 Wochen dar. Woche 15 ist dabei ausgenommen.</p> <p>n) Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p> <p>o) nach Angaben des pU in Modul 4 B nur für Patientinnen und Patienten <math>\leq 20</math> Jahren; die dafür benötigten Gewichtserhebungen nach Screening waren für Patientinnen und Patienten <math>\leq 21</math> Jahre geplant.</p>					

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; ELX: Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

## 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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor 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	100.977,84 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €
<i>Gesamtkosten</i>	259.117,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	78.708,73 €
+ Ivacaftor	100.977,84 €
<i>Gesamtkosten:</i>	179.686,57 €
oder	
Lumacaftor/Ivacaftor	148.415,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken