

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 (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 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

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 homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Lumacaftor/Ivacaftor
oder
Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

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

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹**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 Gesundheitseinschätzung des CFQ-R
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
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 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 Endpunkt-kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA	TEZ/IVA + IVA	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Morbidität

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

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert
Morbidität					
Pulmonale Exazerbationen^{b)}					
pulmonale Exazerbationen	87	10 (11,5)	88	36 (40,9)	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^{c)}	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d)}					
Atmungs-system ^{e)}	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	4,50 ^{f)} [2,32; 8,69]; < 0,0001
gastrointestinale Symptome ^{e)}	87	8 (9,2)	88	9 (10,23)	0,89 ^{f)} [0,36; 2,22]; 0,8179
Gewichts- probleme ^{g)}	78	22 (28,21)	80	8 (10,0)	2,82 ^{f)} [1,34; 5,95]; 0,0065

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA				TEZ/IVA + IVA				IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD ⁱ⁾ [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Morbidität									
FEV1%									
FEV1 - absolute Veränderung	87	63,0 (16,7)	86	11,2 (0,7)	88	64,2 (15,1)	87	1,0 (0,7)	10,2 [8,2; 12,1]; < 0,0001
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)									
Schweiß- chlorid - absolute Veränderung	87	89,0 (12,2)	87	-46,2 (1,3)	88	89,8 (11,7)	88	-3,4 (1,2)	-42,8 [-46,2; -39,3]; < 0,0001
Body-Mass-Index (BMI)									

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA				TEZ/IVA + IVA				IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD ⁱ⁾ [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Absolute Veränderung im BMI	87	21,17 (3,43)	61	1,59 (0,13)	88	21,92 (3,89)	62	0,15 (0,13)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,0001
BMI (alters- abhängiger z-Score)	28	-0,79 (0,98)	16	0,47 (0,11)	30	-0,33 (0,95)	19	-0,04 (0,10)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,0018

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{j)} [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d)}					
Körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,59)	88	7 (7,95)	3,47 [1,58; 7,63]; 0,002
Gefühlslage	87	8 (9,2)	88	6 (6,82)	1,35 [0,49; 3,72]; 0,564
Vitalität ^{g)}	78	25 (32,05)	80	13 (16,25)	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0248
Soziale Einschränkungen	87	10 (11,49)	88	3 (3,41)	3,37 [0,96; 11,83]; 0,0578
Rollenfunktion ^{g)}	78	16 (20,51)	80	5 (6,25)	3,28 [1,26; 8,52]; 0,0147
Körperbild	87	11(12,64)	88	8 (9,09)	1,39 [0,59; 3,29]; 0,4528
Essstörungen	87	11 (12,64)	88	5 (5,68)	2,22 [0,81; 6,14]; 0,1224
Therapiebelastung	87	19 (21,84)	88	8 (9,09)	2,40 [1,11; 5,19]; 0,0259

Subjektive Gesundheits-einschätzung ^{g)}	78	26 (33,33)	80	8 (10,0)	3,33 [1,61; 6,91]; 0,0012
---	----	------------	----	----------	---------------------------

Nebenwirkungen

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^{k)}					
UE (ergänzend dargestellt)	87	77 (88,5)	88	75 (85,2)	- ^{l)}
UE CTCAE Grad ≥ 3	87	6 (6,9)	88	4 (4,5)	1,52 [0,44; 5,19]; 0,507
SUE	87	4 (4,6)	88	6 (6,8)	0,67 [0,27; 2,31]; 0,53
Abbruch wegen UEs	87	1 (1,1)	88	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,575
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) ^{c)}	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 ^{d)}
<p>a) Darstellung in Modul 4 ohne Angabe zur genauen Berechnung von RR und p-Wert.</p> <p>b) Die Erhebung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich als PT im Rahmen der Erfassung von UE.</p> <p>c) Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung (A20-77 und A21-03): Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))</p> <p>d) Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik/ einer besseren Lebensqualität.</p> <p>e) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“.</p> <p>f) Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.</p> <p>g) Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.</p> <p>h) Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.</p> <p>i) LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung x Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariate.</p> <p>j) Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.</p> <p>k) UE, die 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.</p> <p>l) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.</p>					
<p>Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n: Größe der Teilprobe; N: Gesamtstichprobengröße; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung;</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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/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 €
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-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