

# 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, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 4. Februar 2021 (BAnz AT 17.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 17. Dezember 2020 (BAnz AT 03.02.2021 B3) 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 sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):**

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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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 für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor:**

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:<sup>1</sup>

**Studie VX17-445-102** (parallel, multizentrisch, doppelblind, randomisiert kontrolliert über 24 Wochen): Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (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 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-83) und den Addenda (A21-04 und G21-03), 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 Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) <sup>d</sup>	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) <sup>d</sup>	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	200	41 (0,40 <sup>f</sup> )	203	113 (1,07 <sup>f</sup> )	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,001
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	200	8 <sup>f</sup> (0,08 <sup>f</sup> )	203	28 <sup>f</sup> (0,26 <sup>f</sup> )	0,29 [0,14; 0,61]; k. A.

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende <sup>h</sup> MW (SD)	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende <sup>h</sup> MW (SD)	MD [95 %- KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV1%</b>							
FEV <sub>1</sub> <sup>j</sup> (absolute Veränder- ung)	200	61,65 (15,01)	13,98 (11,29)	203	61,25 (15,51)	-1,01 (7,17)	14,25 [12,73; 15,77]; < 0,001
<b>Schweißchloridkonzentration [mmol/L] (ergänzend dargestellt)<sup>n</sup></b>							
Schweiß- chlorid (absolute Ver- änderung)	199	102,30 (11,85)	42,19 (0,92)	201	102,93 (9,78)	-0,35 (0,92)	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001
<b>Body-Mass-Index</b>							
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränder- ung)	200	21,49 (3,07)	1,12 (1,05)	203	21,31 (3,14)	0,09 (0,86)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,001

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC  MD [95 %- KI]; p-Wert <sup>i</sup>
	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende <sup>h</sup> MW (SD)	N <sup>g</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende <sup>h</sup> MW (SD)	
BMI (z-Score, absolute Verän- derung <sup>m</sup> )	71	-0,37 (0,79)	0,36 (0,43)	74	-0,40 (0,98)	0,04 (0,37)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,001

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC  RR [95%-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Respon- der, n (%)	
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) <sup>l,k</sup>							
Atmungs- system	200	68,28 (16,91)	103 (51,5)	203	69,98 (17,76)	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,001
gastro- intestinale Symptome	200	83,06 (18,1)	29 (14,5)	203	83,36 (16,89)	25 (12,3)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,535
Gewichts- probleme <sup>k</sup>	185	74,41 (30,99)	62 (33,5)	179	74,12 (31,71)	32 (17,9)	1,91 [1,31; 2,77]; < 0,001

## 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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Symptomatik - Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) <sup>j,k,o</sup>							
Körperliches Wohlbe- finden	200	76,5 (21,7)	51 (25,5)	203	76,4 (21,6)	12 (5,9)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001
Gefühlslage	200	82,05 (16,0)	22 (11,0)	203	80,2 (16,7)	8 (3,9)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,011
Vitalität <sup>l</sup>	185	62,8 (17,1)	46 (24,9)	179	63,8 (18,3)	6 (3,4)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001
soziale Einschrän- kungen	200	70,5 (17,0)	34 (17,0)	203	68,8 (17,9)	10 (4,9)	3,48 [1,77; 6,83]; < 0,001
Rollen- funktion <sup>l</sup>	185	81,7 (17,5)	30 (16,2)	179	83,3 (15,2)	7 (3,9)	4,17 [1,88; 9,23]; < 0,001
Körperbild	200	78,8 (22,1)	34 (17,0)	203	77,2 (23,5)	18 (8,9)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,018
Ess- störungen	200	90,0 (17,9)	22 (11,0)	203	89,1 (17,5)	11 (5,4)	2,06 [1,03; 4,10]; 0,04
Therapie- belastung	200	59,2 (19,2)	33 (16,5)	203	61,4 (20,2)	9 (4,4)	3,72 [1,83; 7,57]; < 0,001
subjektive Gesundheits- einschätzung <sup>l</sup>	185	63,5 (20,5)	77 (41,6)	179	64,2 (20,1)	10 (5,6)	7,49 [4,01; 14,00]; < 0,001

## Nebenwirkungen

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>a</sup>	202	187 (92,6)	201	187 (93,0)	–
UE Grad ≥ 3 oder 4 <sup>n</sup>	202	19 (9,4)	201	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058
SUEs <sup>a</sup>	202	20 (9,9)	201	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,533 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>	202	2 (1,0)	201	0 (0)	4,98 [0,24; 102,99] <sup>c</sup> ; 0,212 <sup>b</sup>
<p>a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>b. eigene Berechnung: p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16])</p> <p>c. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen</p> <p>d. Die 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)</p> <p>e. Negativ-Binomialmodell</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte im Studienverlauf und bei Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>h. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>i. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt als feste Effekte; adjustiert nach Alter, Geschlecht und FEV1; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>j. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC.</p> <p>k. Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</p> <p>l. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>m. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre</p> <p>n. Berechnung übernommen von G-BA Nutzenbewertung Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor, zystische Fibrose, bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)</p> <p>o. Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.</p>					

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Verwendete Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; ELX: Elexacaftor; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nE: 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					

## 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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. 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 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €
<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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken