

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H))

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 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 des Beschlusses vom 19. November 2021 JJJJ (BAnz AT 15.12.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2021):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation (inkl. R117H) tragen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation (inkl. R117H) auf dem zweiten Allel tragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ivacaftor

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation (inkl. R117H) auf dem zweiten Allel tragen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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 VX18-445-104: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor versus Ivacaftor (RCT, 8 Wochen) – *ergänzend dargestellt*

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor ^a		Kontrolle Ivacaftor ^a		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
	Es traten keine Todesfälle auf				
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	Keine verwertbaren Daten ^b				
schwerwiegende pulmonaler Exazerbationen ^c	50	2 (4,0)	45	4 (8,9)	0,45 [0,09; 2,34]; 0,343 ^d

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-74) sofern nicht anders indiziert.

Symptomatik - Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{e,f}							
Atmungssystem	50	14 (28,0)	45	6 (13,3)	2,10 [0,88; 5,00]; 0,094 ^g		
gastrointestinale Symptome	50	6 (12,0)	45	1 (2,2)	5,40 [0,68; 43,15]; 0,112 ^g		
Gewichtsprobleme	46	2 (4,3)	42	7 (16,7)	0,26 [0,06; 1,19]; 0,082 ^g		
Endpunkt-kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor ^a			Kontrolle Ivacaftor ^a			Intervention versus Kontrolle
	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW (SE) ⁱ	N ^h	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Studien- ende MW (SE) ⁱ	
Morbidität							
FEV₁ %							
FEV ₁ ^j (absolute Veränderung)	42	66,02 (14,77)	5,57 (0,80)	42	68,11 (16,64)	-0,18 (0,81)	5,75 [3,48; 8,02]; < 0,001
Body-Mass-Index (BMI)							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	40	23,71 (3,76)	0,38 (0,09)	39	22,91 (3,39)	0,21 (0,09)	0,16 [-0,10; 0,42]; 0,214
BMI (z-Score, absolute Verän- derung ^k)	6	-0,08 (1,01)	0,13 (0,10)	9	-0,13 (0,81)	0,08 (0,08)	0,05 [-0,24; 0,33]; 0,730
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)²							
absolute Veränderung [mmol/l]	50	59,85 (23,26)	-21,39 (22,46)	45	47,58 (19,07)	3,43 (13,24)	-19,99 [-25,41; -14,57]; < 0,001

² Daten aus dem Dossier

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Intervention Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor ^a		Kontrolle Ivacaftor ^a		Intervention versus Kontrolle RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{e,f}					
körperliches Wohlbefinden	50	8 (16,0)	45	3 (6,7)	2,40 [0,68; 8,50]; 0,175 ^g
Gefühlslage	50	5 (10,0)	45	1 (2,2)	4,50 [0,55; 37,08]; 0,162 ^g
Vitalität	46	5 (10,9)	42	6 (14,3)	0,76 [0,25; 2,31]; 0,630 ^g
soziale Einschränkungen	50	4 (8,0)	45	3 (6,7)	1,20 [0,28; 5,07]; 0,804 ^g
Rollenfunktion	46	3 (6,5)	42	5 (11,9)	0,55 [0,14; 2,15]; 0,389 ^g
Körperbild	50	3 (6,0)	45	10 (22,2)	0,27 [0,08; 0,92]; 0,036 ^g
Essstörungen	50	1 (2,0)	45	5 (11,1)	0,18 [0,02; 1,48]; 0,111 ^g
Therapiebelastung	50	9 (18,0)	45	1 (2,2)	8,10 [1,07; 61,45]; 0,043 ^g
subjektive Gesundheits- einschätzung	46	11 (23,9)	42	5 (11,9)	2,01 [0,76; 5,30]; 0,159 ^g
Nebenwirkungen^m					
UE (ergänzend dargestellt)	50	35 (70,0)	45	26 (57,8)	-
SUE	50	3 (6,0)	45	1 (2,2)	2,70 [0,29; 25,04]; 0,382 ^d
Abbruch wegen UE	50	0 (0)	45	1 (2,2)	0,30 [0,01; 7,20]; 0,358 ⁿ
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation</p> <p>b. keine geeignete Operationalisierung verfügbar</p> <p>c. erhoben als „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE); die Operationalisierung des PT als schwerwiegendes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ vergleichbar, weshalb diese hier hilfsweise als Morbiditätsendpunkt dargestellt wird</p> <p>d. aus Vierfeldertafel</p>					

- e. Der pU legt für den CFQ-R post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Für den CFQ-R mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 entsprechen die 15 % genau 15 Punkten; Verbesserung ist definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte zu Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert
- f. Kinder (12 bis 13 Jahre) und Jugendliche oder Erwachsene gepoolt
- g. Log-Binomial-Modell mit Behandlungsgruppe als Variable
- h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren
- i. MMRM, adjustiert für Baseline FEV₁%, Baseline Schweißchlorid, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar
- j. positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention
- k. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre.
- m. ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- n. Berechnung des IQWiG

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation (inkl. R117H) auf dem zweiten Allel tragen

ca.133 Patientinnen und 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: 11. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Gating-Mutation (inkl. R117H) auf dem zweiten Allel tragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	82 912,62 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158 139,51 €
Gesamt:	241 052,13 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ivacaftor	165 825,24 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken