

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose,
Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/
Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und
MF-Mutation))

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Juli 2022 (BAnz AT 17.08.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Ivacaftor

Beschluss vom: 4. August 2022

In Kraft getreten am: 4. August 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2022):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Kalydeco wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen

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

Best Supportive Care

Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, LCl _{2,5} , BMI und BMI-z-Score sowie den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteile in den Domänen soziale Einschränkungen des CFQ-R
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede in den Endpunkten SUEs und Abbruch wegen UE; im Detail Vorteil im Endpunkt Abdominalschmerz
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 VX19-445-116 (parallel, multizentrisch, doppelblind, randomisiert, kontrolliert über 24 Wochen mit 121 Patientinnen und Patienten):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + Best Supportive Care (Placebo + BSC)

Mortalität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^{a)}
Gesamt mortalität	60	0 (0,0)	61	0 (0,0)	-

Morbidität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. Placebo

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-15 und A22-21) sofern nicht anders indiziert.

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^{a)}
Pulmonale Exazerbationen ^{b)}	60	1 (1,7)	61	16 (26,2)	0,06 [0,01; 0,46]; < 0,001
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^{c)}	60	0 (0,0)	61	3 (4,9)	0,15 [0,01; 2,75]; 0,094 ^{d)}

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. Placebo
	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^{f)}	N ^{e)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^{f)}	MD [95 %-KI] p-Wert ^{g)} Hedges' g
Domänen zur Symptomatik des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)^{h)}							
Atmungssystem	60	85,69 (11,69)	5,94 (1,61)	61	82,65 (14,13)	0,47 (1,59)	5,47 [0,98; 9,96]; 0,017 0,44 [0,08; 0,80]
gastrointestinale Symptome	60	78,33 (22,82)	6,85 (2,65)	61	74,86 (26,29)	-1,81 (2,62)	8,66 [1,24; 16,07]; 0,023 0,42 [0,06; 0,78]
Gewichtsprobleme	<i>Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen</i>						
Domänen zur Symptomatik des CFQ-R^{h)} Eltern-/Betreuer-Version (ergänzend dargestellt)							
Atmungssystem	60	85,44 (13,75)	9,87 (1,58)	61	83,61 (15,33)	1,14 (1,56)	8,73 [4,31; 13,15]; < 0,001 0,71 [0,34; 1,08]
gastrointestinale Symptome	60	76,30 (20,91)	7,06 (1,92)	61	70,86 (20,40)	3,30 (1,91)	3,76 [-1,63; 9,15]; 0,170
Gewichtsprobleme	60	63,89 (36,97)	18,02 (3,83)	61	65,03 (36,22)	1,31 (3,79)	16,71 [6,00; 27,43]; 0,003 0,56 [0,20; 0,93]
forciertes expiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV₁ %)							
FEV ₁ ^{h)} (absolute Veränderung)	59	91,41 (13,83)	9,48 (1,46) ⁱ⁾	59	87,20 (15,84)	-1,53 (1,46) ⁱ⁾	11,01 [6,89; 15,12]; < 0,001 ^{j)}
Lung Clearance Index (LCI_{2,5})							

LCI _{2,5} ^k (absolute Veränderung)	60	10,26 (2,22)	-2,29 (0,16) ^l	61	9,75 (1,95)	-0,02 (0,16) ^l	-2,26 [-2,71; -1,81]; < 0,001 ^l
Body-Mass-Index (BMI)							
BMI ([kg/m ²], absolute Veränderung)	59	16,33 (1,84)	0,92 (0,10) ^l	59	16,11 (2,32)	0,26 (0,10) ^l	0,66 [0,37; 0,95]; < 0,001 ^m
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	59	-0,17 (0,85)	0,31 (0,05) ^l	59	-0,39 (0,92)	0,03 (0,05) ^l	0,28 [0,14; 0,41]; < 0,001 ^m
Schweißchloridkonzentrationⁿ (ergänzend dargestellt)							
Schweißchloridkonzentration ([mmol/l], absolute Veränderung)	60	102,84 (9,98)	-58,91 (14,62)	61	102,57 (8,55)	-3,90 (9,98)	-51,18 [-55,31; -47,05]; < 0,0001 -4,46 [-5,13; -3,79]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. Placebo MD [95 %-KI] p-Wert ^b Hedges' g
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^f	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^f	
Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R^h							
körperliches Wohlbefinden	60	86,17 (13,58)	4,33 (1,57)	61	80,51 (22,69)	0,44 (1,55)	3,89 [-0,50; 8,28]; 0,082
Gefühlslage	60	78,06 (11,43)	4,36 (1,50)	61	76,74 (13,94)	1,83 (1,49)	2,53 [-1,68; 6,73]; 0,236
soziale Einschränkungen	60	65,74 (15,60)	3,23 (1,68)	61	67,62 (17,57)	-1,88 (1,66)	5,12 [0,43; 9,81]; 0,033 0,39 [0,03; 0,75]
Vitalität	<i>Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen</i>						
Schul-schwierigkeiten	<i>Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen</i>						
Körperbild	60	84,63 (20,87)	8,39 (2,19)	61	84,34 (20,32)	4,45 (2,16)	3,94 [-2,18; 10,06]; 0,205
Essstörungen	60	81,67 (23,13)	7,76 (2,16)	61	79,60 (23,15)	2,70 (2,14)	5,06 [-0,97; 11,10]; 0,099
Therapie-belastung	60	72,22 (18,69)	3,11 (2,03)	61	74,13 (20,26)	3,21 (2,01)	-0,09 [-5,77; 5,58]; 0,974

subjektive Gesundheits-einschätzung	<i>Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen</i>						
Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R^{h)} Eltern-/Betreuer-Version (ergänzend dargestellt)							
körperliches Wohlbefinden	60	90,49 (10,88)	2,06 (1,30)	61	85,31 (16,45)	-1,14 (1,28)	3,21 [-0,42; 6,83]; 0,083
Gefühlslage	60	85,22 (10,57)	1,53 (1,33)	61	82,84 (16,12)	-0,23 (1,31)	1,76 [-1,94; 5,47]; 0,348
soziale Ein-schränkungen	<i>Domäne in Fragebogen für Eltern/Betreuer nicht vorgesehen</i>						
Vitalität	60	74,11 (13,05)	3,56 (1,51)	61	70,82 (16,29)	0,43 (1,50)	3,13 [-1,10; 7,36]; 0,146
Schul-schwierigkeiten ^{o)}	60	80,83 (17,58)	2,09 (1,83)	61	78,96 (18,42)	0,78 (1,81)	1,31 [-3,80; 6,43]; 0,612
Körperbild	60	78,70 (19,55)	7,77 (1,92)	61	81,24 (22,18)	2,15 (1,90)	5,62 [0,27; 10,98]; 0,040 0,38 [0,02; 0,74]
Esstörungen	60	79,31 (23,63)	5,81 (2,53)	61	76,23 (27,63)	1,89 (2,46)	3,92 [-3,11; 10,94]; 0,272
Therapie-belastung	60	59,26 (20,93)	6,61 (2,19)	61	60,11 (20,12)	2,41 (2,16)	4,20 [-1,92; 10,31]; 0,177
subjektive Gesundheits-einschätzung	60	77,96 (15,65)	5,28 (1,96)	61	70,31 (19,32)	3,05 (1,94)	2,23 [-3,25; 7,71]; 0,421

Nebenwirkungen

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ^{a)}
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt) ^{p)}	60	48 (80,0)	61	54 (88,5)	-
SUEs ^{p)}	60	4 (6,7)	61	6 (9,8)	0,68 [0,20; 2,28]; 0,569
Abbruch wegen UEs ^{p)}	60	1 (1,7)	61	0 (0,0)	- ^{q)} ; 0,367
Abdominal-schmerz (PT, UEs)	60	5 (8,3)	61	17 (27,9)	0,30 [0,12; 0,76]; 0,006

a. RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).
b. erhoben über die UEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT).
c. erhoben über die SUEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT).

- d. eigene Berechnung: Es wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.
- e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f. mittlere Änderung bis Woche 24 aus MMRM.
- g. MMRM; adjustiert für LCI_{2,5} und Körpergewicht zu Studienbeginn; zusätzlich Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 24) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
- i. mittlere Änderung bis Woche 24: MW (SE) aus MMRM.
- j. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 24) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- k. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- l. Änderung zu Woche 24: MW (SE) aus MMRM.
- m. Effekt stellt den Unterschied der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen dar.
- n. Daten aus dem Modul 4 des Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- o. vom pharmazeutischen Unternehmer in Modul 4 A als Rollenfunktion bezeichnet.
- p. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“.
- q. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen

ca. 230 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: 15. Juni 2022):

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 Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	82 914,18 € - 82 970,63 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	156 562,19 €
Gesamt:	239 476,37 € - 239 532,81 €
+ Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. August 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken