



## **Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor**

Beschluss vom: 18. Februar 2021  
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021  
BAnz AT 08.04.2021 B4

gültig bis: unbefristet

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

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

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:**

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/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (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 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Mortalität</b>			
Es traten keine Todesfälle auf			

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Dezember 2020) sowie des Amendment, 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 Ereigni- sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	N	Anzahl Ereigni- sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	Rate Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
<b>Pulmonale Exazerbationen<sup>1)</sup></b>							
pulmonale Exazerba- tionen	200	41	31 (15,5)	203	113	76 (37,4)	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001
Hospitalisier- ungen wegen pulmonaler Exazerbation	200	9	7 (3,5)	203	32	27 (13,3)	0,29 [0,14, 0,61]; 0,0010

Studie VX17-445- 102 Endpunkt -kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC				Placebo + BSC				IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD <sup>6)</sup> [95 %-KI]; p-Wert;  Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Morbidität</b>									
<b>FEV1%</b>									
FEV1 (absolute Veränder- ung)	200	61,6 (15,0)	196	13,9 (0,6)	203	61,3 (15,5)	203	-0,4 (0,5)	14,3 [12,7; 15,8]; < 0,0001
<b>Schweißchloridkonzentration [mmol/l] (ergänzend dargestellt)</b>									
Schweiß- chlorid (absolute	199	102,30 (11,85)	199	-42,19 (0,92)	201	102,93 (9,78)	201	-0,35 (0,92)	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC				Placebo + BSC				IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Baseline		Absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		Absolute Veränderung zu Woche 24		MD <sup>6)</sup> [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung)									
<b>Body-Mass-Index (BMI)<sup>1)</sup></b>									
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	200	21,49 (3,07)	198	1,13 (0,07)	203	21,31 (3,14)	202	0,09 (0,07)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,0001
BMI (z-Score, absolute Veränderung)	71	-0,37 (0,79)	64	0,34 (0,05)	74	-0,40 (0,98)	68	0,04 (0,05)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,0001

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 Responder, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Responder, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>1),5),16)</sup></b>							
Atmungs-system	200	68,28 (16,91)	103 (51,5)	203	69,98 (17,76)	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,0001
gastro-intestinale Symptome	200	83,06 (18,1)	29 (14,5)	203	83,36 (16,89)	25 (12,32)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,5349
Gewichts-probleme <sup>9)</sup>	185	74,41 (30,99)	62 (33,51)	179	74,12 (31,71)	32 (17,88)	1,91 [1,31; 2,77]; 0,0007

## Gesundheitsbezogene 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 <sup>4)</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Symptomatik - Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>1),5),16)</sup></b>							
Körperliches Wohlbefinden	200	76,5 (21,7)	51 (25,50)	203	76,4 (21,6)	12 (5,91)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001
Gefühlslage	200	82,05 (16,0)	22 (11,0)	203	80,2 (16,7)	8 (3,94)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,0108
Vitalität <sup>9)</sup>	185	62,8 (17,1)	46 (24,86)	179	63,8 (18,3)	6 (3,35)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001
Soziale Einschränkungen	203	70,5 (17,0)	34 (17,0)	200	68,8 (17,9)	10 (4,93)	3,48 [1,77; 6,83]; 0,0003
Rollenfunktion <sup>9)</sup>	185	81,7 (17,5)	30 (16,22)	179	83,3 (15,2)	7 (3,91)	4,17 [1,88; 9,23]; 0,0004
Körperbild	200	78,8 (22,1)	34 (17,0)	203	77,2 (23,5)	18 (8,87)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,0179
Essstörungen	200	90,0 (17,9)	22 (11,0)	203	89,1 (17,5)	11 (5,42)	2,06 [1,03; 4,10]; 0,0398
Therapiebelastung	200	59,2 (19,2)	33 (16,5)	203	61,4 (20,2)	9 (4,43)	3,72 [1,83; 7,57]; 0,0003
Subjektive Gesundheits- einschätzung <sup>9)</sup>	185	63,5 (20,5)	77 (41,62)	179	64,2 (20,1)	10 (5,59)	7,45 [4,01; 13,98]; < 0,0001

## Nebenwirkungen<sup>10),11)</sup>

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>12)</sup> [95%-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE	202	187 (92,6)	201	187 (93,0)	_ <sup>13)</sup>
UE Grad ≥ 3 oder 4	202	19 (9,4)	201	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058 <sup>14)</sup>
SUE	202	20 (9,9)	201	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,496 <sup>14)</sup>
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte	202	2 (1,0)	201	0	4,98 [0,24; 102,99]c; 0,212 <sup>15)</sup>
<p>1) Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>2) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: adjustiert für Baseline-FEV1% (&lt; 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Visite, Behandlung × Visite als feste Effekte im Modell.</p> <p>3) Rate Ratio: Negatives binomiales Regressionsmodell mit festem Behandlungseffekt sowie kontinuierlichem Baseline-FEV1% (&lt; 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.</p> <p>4) Relatives Risiko: Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (&lt; 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.</p> <p>5) Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik bzw. besseren Lebensqualität.</p> <p>6) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Daten von allen verfügbaren Visiten bis zur 24. Woche, wobei Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als fixe Effekte und Baseline-FEV1% (&lt; 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariate angegeben wurden.</p> <p>7) Domäne „Gewichtsprobleme“ ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.</p> <p>8) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13“ und „Jugendliche und Erwachsene“</p> <p>9) Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.</p> <p>10) UE, die als Todesfall oder 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>11) Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p>12) Effektschätzer basierend auf den Angaben des Modul 4.</p> <p>13) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.</p> <p>14) Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren – Baseline-FEV1% (&lt; 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (&lt; 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) – erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.</p> <p>15) Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation))</p> <p>16) Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.</p>					

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schw erw iegende/s) Unerw ünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

## 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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 €
<b>Gesamtkosten</b>	<b>259.117,35 €</b>
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