



Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT 23.03.2021 B3

gültig bis: unbefristet

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Lumacaftor/Ivacaftor
oder
Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/Tezacaftor/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 Gesundheits-einschätzung des CFQ-R
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>		

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 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA ^{a)}	TEZ/IVA + IVA ^{a)}	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-77) und den Addenda (A21-03 und G21-03) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA ^{a)}		TEZ/IVA + IVA ^{a)}		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Morbidität					
Pulmonale Exazerbationen					
pulmonale Exazerbationen ^{c)}	87	10 (11,5)	88	36 (40,9)	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010 ^{e)}
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{f)}					
Atmungssystem	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	4,50 [2,32; 8,69]; < 0,001
gastrointestinale Symptome	87	8 (9,2)	88	9 (10,2)	0,90 [0,36; 2,22]; 0,818
Gewichts- probleme	78	22 (28,2)	80	8 (10,0)	2,82 [1,34; 5,95]; 0,007

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA ^{a)}			TEZ/IVA + IVA ^{a)}			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	N ⁱ⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^{j)}
Morbidität							
FEV1%							
FEV ₁ ^{k)} absolute Veränderung	86	63,00 (16,72)	11,96 (8,41) ^{l)}	87	64,21 (15,11)	1,98 (5,37) ^{l)}	10,15 [8,18; 12,12]; < 0,001 ^{m)}
Schweißchloridkonzentration^{c)} (ergänzend dargestellt)							
Schweiß- chlorid - absolute Veränderung	87	89,0 (12,2)	-46,2 (1,3)	88	89,8 (11,7)	-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 ^{a)}			TEZ/IVA + IVA ^{a)}			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^{d)}
Absolute Veränderung im BMI	61	21,17 (3,43)	1,70 (1,38)	62	21,92 (3,89)	0,15 (0,78)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,001 ⁿ⁾
BMI (alters- abhängiger z-Score) ^{o)}	19	-0,79 (0,98)	0,52 (0,47)	16	-0,33 (0,95)	-0,01 (0,48)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,002 ⁿ⁾

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA ^{a)}		TEZ/IVA + IVA ^{a)}		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{f)}					
Körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,6)	88	7 (8,0)	3,47 [1,58; 7,63]; 0,002
Gefühlslage	87	8 (9,2)	88	6 (6,8)	1,35 [0,49; 3,73]; 0,564
Vitalität ^{g)}	78	25 (32,1)	80	13 (16,3)	1,97 [1,09; 3,57]; 0,025
Soziale Einschränkungen	87	10 (11,5)	88	3 (3,4)	3,37 [0,96; 11,84]; 0,058
Rollenfunktion ^{g)}	78	16 (20,5)	80	5 (6,3)	3,28 [1,26; 8,52]; 0,015
Körperbild	87	11 (12,6)	88	8 (9,1)	1,39 [0,59; 3,29]; 0,453
Essstörungen	87	11 (12,6)	88	5 (5,7)	2,23 [0,81; 6,14]; 0,122
Therapiebelastung	87	19 (21,8)	88	8 (9,1)	2,40 [1,11; 5,19]; 0,026
Subjektive Gesundheits- einschätzung ^{g)}	78	26 (33,3)	80	8 (10,0)	3,33 [1,61; 6,91]; 0,001

Nebenwirkungen

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA ^{a)}		TEZ/IVA + IVA ^{a)}		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert ^{b)}
Nebenwirkungen^{k)}					
UE (ergänzend dargestellt) ^{h)}	87	77 (88,5)	88	75 (85,2)	-
UE CTCAE Grad ≥ 3 ^{c)}	87	6 (6,9)	88	4 (4,5)	1,52 [0,44; 5,19]; 0,507
SUEs ^{h)}	87	4 (4,6)	88	6 (6,8)	0,67 [0,20; 2,31]; 0,558 ^{d)}
Abbruch wegen UEs ^{h)}	87	1 (1,1)	88	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,682 ^{d)}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 ^{d)}
<p>a) Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>b) Auswertung des CFQ-R per generalisiertem linearem Modell (GLM) unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion.</p> <p>c) Berechnung übernommen von G-BA Nutzenbewertung Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) veröffentlicht am 01.12.2020.</p> <p>d) erhoben über die SUEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT).</p> <p>e) eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14]).</p> <p>f) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“; Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand.</p> <p>g) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen.</p> <p>h) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“.</p> <p>i) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach Angaben des pU in die Auswertung eingingen. Für den BMI und die altersabhängige BMI-Auswertung handelt es sich dabei aber vermutlich um Patientinnen und Patienten, für die mindestens zu Studienbeginn und Woche 24 Werte vorlagen, die Schätzung der Parameter der MMRM-Modelle könnten auf höheren Patientenzahlen beruhen. Zumindest die Werte zu Studienbeginn beruhen bei der altersabhängigen BMI-Auswertung auf 28 vs. 30 Patientinnen und Patienten (vermutlich den Patientinnen und Patienten, die bei Screening ≤ 20 Jahre zählten) und beim BMI auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist für die altersabhängige BMI-Auswertung unklar ob ≥ 70 % der Patienten und Patientinnen zur Schätzung der Parameter des MMRM-Modells beitragen.</p> <p>j) MMRM; abhängige Variable ist die absolute Veränderung vom Ausgangswert; adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV1% und Einnahme eines CFTR-Modulators bei Screening; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung\timesStudienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>k) Die Werte zu Studienbeginn beruhen auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patienten, die Werte zur Änderung zu Woche 24 beruhen auf 52 vs. 53 Patientinnen und Patienten.</p> <p>l) höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor.</p> <p>m) Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der adjustierten mittleren Differenz der absoluten Änderungen über 24 Wochen dar. Woche 15 ist dabei ausgenommen.</p> <p>n) Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p> <p>o) nach Angaben des pU in Modul 4 B nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahren; die dafür benötigten Gewichtserhebungen nach Screening waren für Patientinnen und Patienten ≤ 21 Jahre geplant.</p>					

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; ELX: Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

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 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €
<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