

# 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze:  
zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit  
Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren  
(homozygot bzgl. F508del))**

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2020 (BAnz AT 16.03.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. Oktober 2018):**

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Lumacaftor/Ivacaftor

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (IVA + TEZ/IVA; RCT VX14-661-106, 24 Wochen) vs. Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA; RCTs VX12-809-103 und VX12-809-104, 24 Wochen) über den Brückenkomparator Placebo:

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>		Placebo <sup>a)</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	–
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	–
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	–

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c)</sup>
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
FEV <sub>1</sub> (absolute Veränderung) % <sup>d)</sup>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001 <sup>e)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003 <sup>e)</sup>
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001
Gesamt <sup>f)</sup>							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							
							2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 <sup>h)</sup>
Body Mass Index (BMI)							
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-70) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c)</sup>
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413 <sup>e)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191 <sup>e)</sup>
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001 <sup>e)</sup>
Gesamt <sup>f)</sup>							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							
							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 <sup>h)</sup>
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung <sup>i)</sup> )							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471 <sup>e)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271 <sup>e)</sup>
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001 <sup>e)</sup>
Gesamt <sup>j)</sup>							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>k)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							
							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>		Placebo <sup>a)</sup>			Gruppenunterschied  Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>m)</sup>	
	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> /Patient enjahre) <sup>l)</sup>	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> /Patienten- jahre) <sup>l)</sup>			
<b>Morbidität</b>							
pulmonale Exazerbationen							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	78 (0,69)	256	122 (1,05)		0,65 [0,48; 0,88]; 0,005	
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	73 (0,89)	184	112 (1,31)		0,66 [0,48; 0,92]; 0,014	
VX12-809-104	187	79 (0,93)	187	139 (1,62)		0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001	
Gesamt						0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001 <sup>l)</sup>	
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>k)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>						1,06 [0,73; 1,55]; 0,760	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	26 (0,23)	256	33 (0,28)		0,78 [0,44; 1,36]; 0,380	
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	17 (0,21)	184	46 (0,54)		0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001	
VX12-809-104	187	23 (0,27)	187	59 (0,69)		0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001	
Gesamt						0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001 <sup>l)</sup>	
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>k)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>						2,02 [1,03; 3,95]; 0,040	
Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied  MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
<b>Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>n),o)</sup></b>							
Atmungssystem							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	179	67,36	3,51	185	67,05	0,71	2,85 [-0,38; 6,08];

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Gesamt		(18,54)	(18,76)		(18,39)	(17,06)	0,098 <sup>c)</sup> 2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							2,96 [0,03; 5,89] 0,048 <sup>p)</sup> Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] <sup>k)</sup>
gastrointestinale Symptome							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 <sup>p)</sup>
Gewichtsprobleme <sup>s)</sup>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Endpunkt Domäne Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 <sup>p)</sup>

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Endpunkt Domäne Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>n),o)</sup></b>							
körperliches Wohlbefinden							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [-1,88; 5,82]; < 0,001 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 <sup>p)</sup>
Gefühlslage							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>Endpunkt Domäne Vergleich Studie</b>							<b>MD [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 <sup>p)</sup>
Vitalität <sup>s)</sup>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 <sup>p)</sup>
soziale Einschränkungen							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 <sup>p)</sup>
Rollenfunktion <sup>s)</sup>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	166	83,86	0,72	166	84,03	-2,55	3,08 [-0,29; 6,44];



Endpunkt- kategorie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Endpunkt Domäne Vergleich Studie							MD [95 %-KI]; p-Wert
		(15,70)	(17,63)		(17,76)	(15,96)	0,073 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>d)</sup>							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>f)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 <sup>p)</sup>
<b>Körperbild</b>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>d)</sup>							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>f)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 <sup>p)</sup>
<b>Essstörungen</b>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>d)</sup>							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>f)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 <sup>p)</sup>
<b>Therapiebelastung</b>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	60,53	2,88	256	62,11	-0,68	3,37 [1,65; 5,10];

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>			Placebo <sup>a)</sup>			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>b)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
		(19,69)	(13,77)		(20,02)	(13,03)	< 0,001 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							
							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 <sup>p)</sup>
subjektive Gesundheitseinschätzung <sup>s)</sup>							
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002 <sup>c)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195 <sup>c)</sup>
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146 <sup>c)</sup>
Gesamt <sup>q)</sup>							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29]; 0,081
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>r)</sup>:</b>							
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>							
							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 <sup>p)</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>		Placebo <sup>a)</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	227 (90,4)	258	245 (95,0)	–
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	174 (95,6)	184	174 (94,6)	–
VX12-809-104	187	177 (94,7)	186	181 (97,3)	–

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>		Placebo <sup>a)</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs <sup>2, t)</sup>					
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30;1,04]; 0,064 <sup>t)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67;2,44]; 0,453 <sup>t)</sup>
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28;1,24]; 0,164 <sup>t)</sup>
Gesamt <sup>f)</sup>					0,92 [0,56;1,50]; 0,738
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g)</sup>:</b>					-u)
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>					
Abbruch wegen UEs <sup>2</sup>					
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	k.A.	258	8 (3,1)	0,77 [0,27; 2,19]; 0,625
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	k.A.	186	2 (1,1)	k.A.
Gesamt <sup>f)</sup>					2,38 [0,84; 6,78]; 0,083
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>g)</sup>:</b>					-v)
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>					
Ausschlag (PT, UE)					
IVA + TEZ/IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 <sup>w)</sup>
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 <sup>w)</sup>
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 <sup>w)</sup>
Gesamt <sup>t)</sup>					3, 57 [1,57; 8,13]; 0,002
<b>indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>k)</sup>:</b>					0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001
<b>IVA + TEZ/IVA vs. LUM/IVA</b>					
a) Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren. c) MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. d) Primärer Endpunkt der Studien VX14-661-106, VX12-809-103, VX12-809-104					

<sup>2</sup> Daten aus dem Addendum (A20-05) des IQWiG

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZ/IVA <sup>a)</sup> bzw. LUM/IVA <sup>a)</sup>		Placebo <sup>a)</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
e) Berechnung nach MMRM-Modell, siehe Nutzenbewertung f) Modell mit festen Effekten g) Indirekter Vergleich nach Bucher h) Berechnung des IQWiG; unter Annahme asymptotischer Normalverteilung i) Nur für Patienten < 20 Jahre j) Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode k) Berechnung des IQWiG; indirekter Vergleich nach Bucher l) Berechnung des IQWiG; Die Ereignisrate ( $n_E$ /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) m) negatives Binomialmodell mit Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. $\geq$ 18 Jahre) und FEV <sub>1</sub> zu Studienbeginn als Kovariaten n) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik o) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt p) p-Wert Berechnung des IQWiG, unter Annahme asymptotischer Normalverteilung q) Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD r) indirekter Vergleich nach Bucher anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angabe zu MD s) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen t) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“ u) Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt v) Keine verwertbaren Daten w) Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) x) eigene Berechnung, Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode					
<b>Abkürzungen:</b> BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUM: Lumacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n <sub>E</sub> : 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					

## Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:            ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential            ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential            ↔: kein relevanter Unterschied            ∅: Es liegen keine Daten vor            n.b.: nicht bewertbar</p>		

## 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: 5. Februar 2020):

[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 soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	100.977,84 €
Tezacaftor/ Ivacaftor	78.708,73 €
Gesamt	179.686,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lumacaftor/ Ivacaftor	148.415,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 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 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken