



**Ivacaftor** (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation)

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BAnz AT 19.06.2020 B3

gültig bis: unbefristet

**Anwendungsgebiet (laut Fachinformation April 2019):**

„Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im *CFTR*-Gen vorliegt.*

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

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- 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 gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im *CFTR*-Gen ab 12 Jahren

- 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 gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

Studie VX08-770-103: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Es traten keine Todesfälle auf					

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) <sup>a</sup>	N	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) a	

<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	20	4 (0,22 <sup>b</sup> )	18	3 (0,21 <sup>b</sup> )	k. A.
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	20	2 (0,11 <sup>b</sup> )	18	1 (0,07 <sup>b</sup> )	k. A.

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	20	4 (20,0)	18	3 (16,7)	1,20 [0,31; 4,65]; 0,847 <sup>c</sup>
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	20	2 (10,0)	18	1 (5,6)	1,80 [0,18; 18,21]; 0,712 <sup>c</sup>

a: Ereignisrate (n<sub>E</sub>/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangenen Patienten)

b: Berechnung des IQWiG

c: RR und KI Berechnung des IQWiG. p-Wert eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; n<sub>E</sub>: Anzahl von Ereignissen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-65) sofern nicht anders indiziert.

## Studie VX08-770-103: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV<sub>1</sub><sup>i</sup></b>							
FEV <sub>1</sub> (absolute Veränderung) % <sup>d</sup>	20	85,03 (12,86)	10,93 (14,77)	14 <sup>e</sup>	83,42 (19,61)	1,38 (9,51)	10,21 [2,28; 18,14]; 0,013 <sup>f</sup>
FEV <sub>1</sub> (relative Veränderung) % <sup>d</sup>	20	85,03 (12,86)	14,67 (19,69)	14 <sup>e</sup>	83,42 (19,61)	2,46 (12,34)	13,72 [3,69; 23,74]; 0,009 <sup>f</sup>
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik <sup>d</sup>							
Atmungssystem	20	80,00 (17,61)	6,25 (19,10)	17	82,87 (14,98)	2,97 (16,54)	5,42 [-2,98; 13,82]; 0,198
gastrointestinale Symptome	20	76,67 (26,72)	10,00 (24,42)	16	72,24 (20,61)	11,90 (28,05)	5,55 [-4,83; 15,93]; 0,284
Gewichtsprobleme	Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen						
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik <sup>d</sup> – ergänzend dargestellt Eltern- / Betreuer-Version							
Atmungssystem	20	81,38 (15,75)	5,28 (17,14)	17	81,48 (16,50)	0,39 (14,36)	3,83 [-2,17; 9,83]; 0,203
gastrointestinale Symptome	20	79,46 (14,98)	4,44 (14,13)	16	77,79 (17,04)	2,38 (10,82)	1,23 [-3,29; 5,74]; 0,584
Gewichtsprobleme	20	81,68 (25,30)	14,99 (31,48)	16	66,67 (28,02)	7,14 (23,29)	13,14 [2,13; 24,14]; 0,021 Hedges' g: 0,86 [0,17; 1,56]
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ5D-VAS <sup>d</sup>	Endpunkt nicht erhoben						
BMI <sup>i</sup> ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	20	17,64 (2,77)	1,46 (0,94)	14 <sup>e</sup>	17,51 (1,62)	0,36 (0,81)	1,00 [0,36; 1,64]; 0,003 <sup>f</sup>
BMI <sup>i</sup> (altersabhän- giger z-Score, absolute Veränderung)	20	0,19 (0,99)	0,30 (0,29)	14 <sup>e</sup>	0,23 (0,85)	-0,10 (0,28)	0,39 [0,19; 0,58], < 0,001 <sup>f</sup>
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) <sup>k</sup>							
absolute Veränderung zu Woche 48 [mmol/l]	24 <sup>l</sup>	104,31 (14,54)	-59,00 (17,78)	24 <sup>l</sup>	104,79 (8,87)	-4,90 (9,12)	-54,54 [-63,10; -45,97]; < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden	20	86,21 (17,65)	2,79 (11,22)	16	87,96 (15,74)	3,58 (12,06)	-1,11 [-7,25; 5,02]; 0,714

Studie VX08-770-103: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
Gefühlslage	20	77,09 (16,52)	7,50 (10,96)	16	81,24 (13,87)	5,96 (15,66)	1,31 [-2,21; 4,83]; 0,455
Vitalität	Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen						
soziale Einschränkungen	20	68,82 (18,24)	5,48 (12,20)	16	72,67 (20,96)	0,79 (19,15)	3,10 [-2,12; 8,32]; 0,235
Rollenfunktion	Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen						
Körperbild	20	88,34 (19,58)	6,66 (12,16)	16	92,60 (12,04)	0,79 (8,10)	2,71 [-2,00; 7,43]; 0,250
Essstörungen	20	82,23 (22,34)	13,33 (23,80)	16	85,81 (20,09)	6,34 (17,80)	1,91 [-4,67; 8,48]; 0,559
Therapiebelastung	20	73,35 (23,75)	0,56 (19,55)	16	68,52 (27,03)	5,56 (21,68)	-0,96 [-8,97; 7,05]; 0,809
subjektive Gesund- heitseinschätzung	Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen						
CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – ergänzend dargestellt Eltern- / Betreuer-Version							
körperliches Wohlbefinden	20	83,53 (20,80)	4,39 (1,00)	16	93,01 (15,03)	-0,79 (11,16)	-0,087 [-5,62; 5,45]; 0,975
Gefühlslage	20	86,67 (14,18)	0,01 (11,45)	16	84,46 (14,81)	0,49 (8,86)	-1,51 [-6,26; 3,23]; 0,519
Vitalität	20	72,00 (16,69)	5,67 (13,56)	16	77,40 (18,60)	6,68 (15,91)	1,70 [-5,29; 8,68]; 0,624
Körperbild	20	85,01 (24,52)	10,00 (22,19)	16	87,66 (18,23)	0 (18,47)	3,14 [-3,26; 9,54]; 0,324
Essstörungen	20	85,00 (22,23)	8,34 (26,21)	16	76,84 (25,66)	5,96 (16,79)	-1,81 [-10,67; 7,05]; 0,680
Therapiebelastung	20	64,46 (17,53)	-0,56 (17,45)	16	59,88 (26,45)	-2,38 (26,90)	2,40 [-7,17; 11,98]; 0,613
subjektive Gesund- heitseinschätzung	20	77,80 (16,91)	6,11 (12,72)	16	80,26 (21,41)	-0,79 (19,21)	-0,13 [-7,67; 7,41]; 0,973
Schulchwierig- keiten	20	76,12 (21,42)	6,11 (17,45)	16	78,41 (18,85)	-3,17 (24,79)	2,66 [-6,65; 11,97]; 0,565
a: Anzahl der Patienten, die im MMRM zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patienten basieren.							
b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt							
c: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung (bzw. relative Veränderung bei „FEV <sub>1</sub> , relative Veränderung“) vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach							

kontinuierlichen Baselinewerten Alter, FEV<sub>1</sub> (als % des standardisierten Normalwerts) und – bei CFQ-R-Domänen – CFQ-R Domänen-Score adjustiert.

d: bei FEV<sub>1</sub> als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor.

e: Nach Studienbericht gingen alle bis auf einen Patienten im Placeboarm in die Auswertung der Gesamtpopulation (über den gesamten Studienzeitraum) ein. Die Angabe des pU zur Auswertung der Teilpopulation, dass im Placeboarm 4 von 18 Patienten fehlen, ist damit unplausibel. Es wird von einem N von 17 ausgegangen

f: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten von Alter (bei FEV<sub>1</sub> nur in Studie VX08-770-102), EQ-5D VAS-Score und FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und Schweißchloridkonzentration adjustiert. Weitere Adjustierung nach kontinuierlichen Baselinewerten: Beim BMI (Z-score) nach BMI (Z-Score).

g: lineares gemischtes Modell; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung als fester Effekt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt, Behandlung und Intercept als zufällige Effekte; nach Baselinewerten von Altersgruppe und FEV<sub>1</sub>-Kategorie (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert.

h: bezogen auf Teilnehmer im Alter von ≤ 20 Jahren: N = 24 (Ivacaftor + BSC) vs. N = 23 (Placebo + BSC)

i: Primärer Endpunkt der Studie VX08-770-102 und VX08-770-103

j: absolute Veränderung

k: Daten aus dem Dossier des pU

l: Werte zu Studienbeginn. Die Werte zu Studienende können auf weniger Patienten basieren; bezogen auf die Gesamtpopulation, einschließlich Patienten mit einem Körpergewicht < 25 kg.

BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

#### Studie VX08-770-103: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	20	20 (100,0)	18	17 (94,4)	–
SUE <sup>a</sup>	nicht verwertbar <sup>b</sup>				
Abbruch wegen UE	20	0 (0)	18	1 (5,6)	0,30 [0,01; 6,97]; 0,353 <sup>c, d</sup>
Ausschlag (PT, UE)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schwindelgefühl (PT, UE)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung darunter auch z. B. pulmonale Exazerbationsereignisse über den PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt SUE siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG- Dossierbewertung A19-65

b: Daten sind nicht verwertbar, da k. A. zur Art der enthaltenen Ereignisse für die relevante Teilpopulation vorliegt. In der Gesamtpopulation sind in relevantem Anteil Patienten mit Ereignissen des PT: „zystische Fibrose der Lunge“ erfasst, und mit Ereignissen die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

c: RR und KI Berechnung des IQWiG. p-Wert Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

d: Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur  
 BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; k A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl  
 Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patienten mit mindestens einer Dosis der  
 Studienmedikation, Berücksichtigung wie behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes  
 Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten ab 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.

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

### b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren

Studie VX08-770-102: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>	Es traten keine Todesfälle auf				

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) <sup>a</sup>	N	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) <sup>a</sup>	
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	83	47 (0,63 <sup>b</sup> )	78	99 (1,48 <sup>b</sup> )	0,43 [0,27; 0,68]; < 0,001 <sup>c</sup>
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	83	21 (0,28 <sup>b</sup> )	78	31 (0,46 <sup>b</sup> )	0,64 [0,32; 1,26]; 0,195 <sup>c</sup>

a: Ereignisrate ( $n_E$ /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangenen Patienten)

b: Berechnung des IQWiG

c: negativ-Binomialmodell

BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation;  $n_E$ : Anzahl von Ereignissen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

#### Studie VX08-770-102: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV<sub>1</sub><sup>i</sup></b>							
FEV <sub>1</sub> (absolute Veränderung) % <sup>d</sup>	83	63,46 (16,14)	9,42 (8,31)	78	63,67 (16,83)	-1,24 (7,70)	10,50 [8,50; 12,50]; < 0,001
FEV <sub>1</sub> (relative Veränderung) % <sup>d</sup>	83	63,46 (16,14)	15,42 (14,35)	78	63,67 (16,83)	-1,77 (12,88)	17,01 [13,84; 21,19]; < 0,001
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik <sup>d</sup>							
Atmungssystem <sup>i</sup>	80	70,21 (16,40)	6,39 (16,81)	71	68,97 (19,17)	-3,93 (14,21)	8,60 [5,32; 11,87]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,50; 1,17]
gastrointestinale Symptome <sup>i</sup>	80	85,15 (12,98)	0,60 (14,10)	70	85,81 (18,38)	-1,79 (14,25)	0,48 [-2,29; 3,25]; 0,732
Gewichts- probleme <sup>k</sup>	76	78,95 (30,72)	8,33 (25,48)	64	78,79 (31,84)	-4,02 (30,00)	5,28 [-0,08; 10,63]; 0,053
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ5D-VAS <sup>d</sup>	76	77,70 (15,07)	3,06 (16,09)	65	78,83 (13,95)	-0,78 (10,34)	3,96 [-0,23; 8,14]; 0,064 <sup>f</sup>
BMI <sup>l</sup> ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	83	21,74 (3,65)	1,00 (1,60)	78	21,88 (3,49)	-0,05 (1,02)	0,93 [0,48; 1,38] < 0,001 <sup>g</sup>
BMI <sup>l</sup> (altersabhän- giger z-Score, absolute Veränderung)	24 <sup>h</sup>	-0,47 (0,92)	0,33 (0,57)	23 <sup>h</sup>	-0,56 (0,78)	-0,11 (0,46)	0,33 [0,002; 0,65]; 0,049 <sup>g</sup>
<b>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) <sup>m</sup></b>							
absolute Veränderung zu Woche 48 [mmol/l]	78 <sup>n</sup>	100,35 (10,00)	-49,75 (17,34)	74 <sup>n</sup>	100,13 (10,63)	1,30 (9,02)	-50,93 [-55,55; -46,32]; < 0,001

Studie VX08-770-102: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden <sup>i</sup>	80	76,10 (24,13)	5,96 (15,42)	70	80,61 (22,14)	-4,63 (17,22)	4,44 [1,33; 7,55] 0,006 Hedges' g: 0,42 [0,10; 0,75]
Effektmodifikation durch das Merkmal FEV <sub>1</sub> % des standardisierten Normalwerts zu Studienbeginn							
< 70 %	47	70,26 (24,42)	4,76 (14,78)	39	73,02 (24,79)	-5,15 (16,98)	8,35 [3,95; 12,75] <0,001 Hedges' g: 0,75 [0,31; 1,19]
≥ 70 %	33	84,43 (21,43)	7,94 (16,50)	31	90,09 (13,51)	-3,96 (17,83)	-2,07 [-5,46; 1,32] 0,227
Gefühlslage <sup>l</sup>	80	86,02 (13,95)	1,59 (12,56)	70	83,95 (15,86)	-1,40 (11,08)	2,12 [-0,38; 4,63]; 0,096
Vitalität <sup>k</sup>	76	64,25 (16,26)	2,08 (17,73)	64	65,53 (18,88)	-3,88 (15,71)	5,45 [1,97; 8,94]; 0,002 Hedges' g: 0,50 [0,17; 0,84]
Effektmodifikation durch das Merkmal FEV <sub>1</sub> % des standardisierten Normalwerts zu Studienbeginn							
< 70 %	46	64,31 (16,17)	-0,74 (19,20)	36	63,28 (19,19)	-6,31 (15,32)	9,06 [3,92; 14,19] <0,001 Hedges' g: 0,77 [0,31; 1,22]
≥ 70 %	30	64,17 (16,69)	6,79 (14,06)	28	68,39 (18,42)	-0,66 (15,94)	0,85 [-3,60; 5,30] 0,702
Soziale Einschränkungen <sup>i</sup>	80	72,11 (16,43)	4,79 (13,69)	70	72,47 (17,96)	-1,50 (12,14)	4,25 [1,52; 6,98]; 0,003 Hedges' g: 0,48 [0,16; 0,81]
Rollenfunktion <sup>k</sup>	76	86,30 (13,52)	1,38 (14,93)	64	85,99 (15,76)	-3,45 (17,31)	-0,58 [-3,10; 1,94]; 0,651
Körperbild <sup>l</sup>	80	80,98 (20,17)	3,00 (14,51)	70	80,88 (21,03)	-2,51 (17,23)	2,70 [-0,38; 5,77]; 0,086
Essstörungen <sup>i</sup>	80	91,81 (14,11)	3,45 (15,15)	70	91,98 (15,62)	-2,33 (15,21)	3,34 [1,23; 5,44]; 0,002 Hedges' g: 0,50 [0,17; 0,83]
Therapie- belastung <sup>j</sup>	80	64,46 (19,73)	6,15 (17,06)	70	65,76 (17,67)	-0,72 (14,05)	3,31 [0,12; 6,50]; 0,042 Hedges' g: 0,32 [-0,01; 0,64]

Studie VX08-770-102: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>d</sup></b>							
subjektive Gesundheitsein- schätzung <sup>k</sup>	76	72,09 (18,91)	5,40 (18,36)	64	72,07 (18,93)	-5,74 (16,15)	7,57 [4,41; 10,73]; < 0,001 Hedges' g: 0,75 [0,41; 1,10]

- a: Anzahl der Patienten, die im MMRM zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patienten basieren.
- b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt
- c: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung (bzw. relative Veränderung bei „FEV<sub>1</sub>, relative Veränderung“) vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten Alter, FEV<sub>1</sub> (als % des standardisierten Normalwerts) und – bei CFQ-R-Domänen – CFQ-R Domänen-Score adjustiert.
- d: bei FEV<sub>1</sub> als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion, gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor.
- e: Nach Studienbericht gingen alle bis auf einen Patienten im Placeboarm in die Auswertung der Gesamtpopulation (über den gesamten Studienzeitraum) ein. Die Angabe des pU zur Auswertung der Teilpopulation, dass im Placeboarm 4 von 18 Patienten fehlen, ist damit unplausibel. Es wird von einem N von 17 ausgegangen
- f: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten von Alter (bei FEV<sub>1</sub> nur in Studie VX08-770-102), EQ-5D VAS-Score und FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert. Weitere Adjustierung nach kontinuierlichen Baselinewerten: Beim BMI (Z-score) nach BMI (Z-Score).
- g: lineares gemischtes Modell; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung als fester Effekt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt, Behandlung und Intercept als zufällige Effekte; nach Baselinewerten von Altersgruppe und FEV<sub>1</sub>-Kategorie (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert.
- h: bezogen auf Teilnehmer im Alter von ≤ 20 Jahren: N = 24 (Ivacaftor + BSC) vs. N = 23 (Placebo + BSC)
- i: Primärer Endpunkt der Studie VX08-770-102
- j: Kinder 12 bis 13 Jahre und Jugendliche oder Erwachsene gepoolt
- k: Nur Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder 12 bis 13 Jahre nicht vorgesehen
- l: absolute Veränderung
- m: Daten aus dem Dossier des pU
- n: Werte zu Studienbeginn. Die Werte zu Studienende können auf weniger Patienten basieren.

BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala.

Studie VX08-770-102: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	83	82 (98,8)	78	78 (100,0)	–
SUE <sup>a</sup>	nicht verwertbar <sup>b</sup>				
Abbruch wegen UE	83	1 (1,2)	78	4 (5,1)	0,23 [0,03; 2,06]; 0,153 <sup>c</sup>
Ausschlag (PT, UE)	83	12 (14,5)	78	4 (5,1)	2,82 [0,95; 8,37]; 0,049 <sup>d, e</sup>
Schwindelgefühl (PT, UE)	83	10 (12,0)	78	1 (1,3)	9,40 [1,23; 71,72]; 0,007 <sup>d</sup>
<p>a: Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung darunter auch z. B. pulmonale Exazerbationsereignisse über den PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt SUE siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der IQWiG- Dossierbewertung A19-65</p> <p>b: Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patienten mit Ereignissen des PT „zystische Fibrose der Lunge“ enthalten ist, und Ereignissen, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>c: Mantel und Haenszel, unstratifiziert</p> <p>d: RR und KI Berechnung des IQWiG. p-Wert Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>f: Berechnung des IQWiG mit Stetigkeitskorrektur</p> <p>e: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, Berücksichtigung wie behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile in der Atmungssystem-Symptomatik.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im körperlichen Wohlbefinden, sowie in der Vitalität und in der subjektiven Gesundheitseinschätzung bei Patienten mit FEV <sub>1</sub> < 70 % zu Studienbeginn.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar.
<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

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren  
30 Patienten
- b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren  
180 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:

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201.955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

- b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201.955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt