



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

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BAnz AT 26.03.2020 B4

gültig bis: unbefristet

**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 heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

**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 in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Studie VX14-661-108: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (IVA + TEZ/IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

Studie VX14-661-108	IVA + TEZ/IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Endpunktkategorie</b>			
<b>Endpunkt</b>			
<b>Mortalität</b>			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Studie VX14-661-108	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a)</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
<b>Endpunktkategorie</b>							
<b>Endpunkt</b>							MD <sup>b)</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
<b>FEV<sub>1</sub><sup>c)</sup></b>							
<i>absolute Veränderung FEV<sub>1</sub> %</i>	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
<b>Body Mass Index (BMI)</b>							
<i>BMI ([kg/m<sup>2</sup>] absolute Veränderung)</i>	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052
Studie VX-661-108	IVA + TEZ/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
Endpunktkategorie	N <sup>a)</sup>	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> / Patientenjahre) <sup>d), e)</sup>	N <sup>a)</sup>	Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> / Patientenjahre) <sup>d), e)</sup>			
<b>Endpunkt</b>					Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
<b>Morbidität</b>							
pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39)	161	20 (0,71)	0,53 [0,26; 1,12]; 0,096		
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11)	161	5 (0,18)	0,79 [0,19; 3,23]; 0,737		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-71) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a)</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD <sup>b)</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
<i>Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i> <sup>f), g)</sup>							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; <0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]; 0,004
Gesamt Interaktion							
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,64 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; - 0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; - 0,02]
Gewichts- probleme <sup>h)</sup>	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02; 0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>							
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) <sup>2</sup>							
<i>absolute Veränderung [mmol/l]</i>	158	66,99 (26,81)	59,97 (29,03)	157	70,12 (25,73)	71,72 (25,25)	-9,287 [-11,824; -6,751]; < 0,0001

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a)</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD <sup>b)</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)<sup>f), g)</sup></i>							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26; 0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität <sup>h)</sup>	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002 Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51]
Rollenfunktion <sup>h)</sup>	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	3,14 [0,81; 5,47]; 0,009 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	2,17 [0,48; 3,85]; 0,006 Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44]
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapie- belastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheitsein- schätzung <sup>h)</sup>	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [- 9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; <0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]; 0,002
Gesamt							

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Interaktion							
SF-12-v2 <sup>l)</sup>							
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>l)</sup>	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67]; 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83];
Gesamt Interaktion							0,009
psychischer Summenscore (MCS) <sup>l)</sup>	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZ/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZ/IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a)</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	162	117 (72,2)	162	126 (77,8)	–
SUEs <sup>k), 3</sup>	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,44 [0,12; 1,54]; 0,26
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	– <sup>l)</sup>
<p>a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b) MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>c) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108</p> <p>d) Negativ-Binomialmodell in einem generalisierten linearen gemischten Modell. Feste Effekte sind Behandlung, Periode und FEV<sub>1</sub> zu Baseline, Patientin/Patient als zufälliger Effekt;</p>					

<sup>3</sup> Daten aus dem Addendum (A20-06) des IQWiG

- log(Studienzeit) als Offset.
- e) Ereignisrate (nE / 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)
  - f) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik
  - g) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
  - h) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
  - i) höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor
  - j) Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.
  - k) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
  - l) nicht sinnvoll berechenbar

#### Abkürzungen

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n<sub>E</sub>: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
<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 heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

ca. 200-300 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 heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

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