



Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen)

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT 26.03.2020 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 eine der folgenden Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen vorliegt: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (nicht G551D-Mutation).*

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Studie VX12-770-111: Ivacaftor + BSC versus Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre) ^b	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre) ^b	
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen					
Kinder, Jugendliche und Erwachsene [ab 12 Jahre]					
	30	8 (1,20 ^d)	29	8 (1,25 ^d)	0,84 [0,30; 2,36]; 0,740
Kinder [6 bis 11 Jahre]					
	8	2 (1,30 ^d)	8	2 (1,22 ^d)	k. A. ^e
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen					
Kinder, Jugendliche und Erwachsene [ab 12 Jahre]					
	30	1 (0,15 ^d)	29	4 (0,62 ^d)	k. A. ^e
Kinder [6 bis 11 Jahre]					
	8	1 (0,65 ^d)	8	1 (0,61 ^d)	k. A. ^e
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.					
b: 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 Patienten)					
c: Negativ-Binomial-Modell: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV ₁ und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“; Berechnung erfolgte bei mindestens 5 Patienten mit Ereignis in jeder Gruppe					
d: Berechnung des IQWiG					
e: wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht vom pU berechnet					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-66) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
Morbidität							
FEV₁^h							
FEV ₁ (absolute Veränderung) % ^d	38	76,37 (20,33)	8,13 (9,95)	37	79,34 (20,84)	-5,87 (7,24)	13,76 [9,94; 17,57] < 0,001
FEV ₁ (relative Veränderung) % ^d	38	76,37 (20,33)	11,44 (13,10)	37	79,34 (20,84)	-6,60 (8,89)	17,73 [12,80; 22,67]; < 0,001
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik ^d							
Atmungssystem							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	70,56 (18,28)	9,10 (16,45)	29	73,56 (20,93)	-2,11 (18,57)	9,88 [4,16; 15,60]; 0,001 Hedges'g 0,88 [0,34; 1,42]
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	70,83 (14,77)	23,96 (13,68)	8	78,13 (20,38)	-3,13 (28,50)	11,29 [-4,25; 26,84]; 0,135
gastrointestinale Symptome							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	80,59 (17,18)	3,45 (15,74)	29	82,38 (16,13)	2,30 (8,60)	3,68 [-0,47; 7,84]; 0,081
Effektmodifikation durch das Merkmal FEV ₁ % des standardisierten Normalwerts zu Studienbeginn							
Ja	17	84,31 (16,69)	-1,31 (10,31)	18	82,72 (17,56)	3,09 (8,35)	-2,81 [-7,01; 1,40] 0,180
Nein	13	80,34 (18,23)	10,19 (19,80)	11	81,82 (14,29)	1,01 (9,24)	11,21 [3,83; 18,60] 0,005 Hedges'g 1,09 [0,204; 1,97]
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	70,83 (33,03)	8,33 (49,60)	8	83,33 (25,20)	4,17 (33,03)	-2,08 [-21,82; 17,67]; 0,811
Gewichtsprobleme ^e							
Jugendliche oder Erwachsene, für Kinder [12 bis 13 Jahre und 6 bis 11 Jahre] nicht vorgesehen							
	27	81,48 (33,76)	14,81 (28,24)	27	91,36 (17,52)	-1,23 (21,64)	4,52 [-2,68; 11,71]; 0,212
Kinder 6 bis 11 Jahre ergänzend dargestellt Eltern- / Betreuer-Version							
Atmungssystem	8	75,14 (15,41)	20,00 (14,14)	8	79,86 (14,83)	1,25 (14,91)	11,26 [-2,17; 24,69]; 0,084

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
Morbidität							
Kinder 6 bis 11 Jahre ergänzend dargestellt Eltern- / Betreuer-Version							
gastrointestinale Symptome	8	76,39 (15,07)	-1,39 (16,20)	8	79,17 (16,20)	0,00 (14,55)	2,13 [-1,30; 5,57]; 0,183
Gewichtsproble- me	8	75,00 (38,83)	0,00 (0,00)	8	70,83 (37,53)	-4,17 (41,55)	1,51 [-12,79; 15,82]; 0,818
BMI (absolute Veränderung)	38	22,24 (5,19)	0,75 (0,58)	37	22,53 (5,00)	0,04 (0,70)	0,69 [0,45; 0,92]; < 0,001
BMI (altersabhän- giger z-Score, absolute Veränderung) ^f	18	0,32 (1,1)	0,27 (0,24)	17	0,49 (1,08)	0,0 (0,33)	0,23 [0,07; 0,39] p = 0,006
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ⁱ							
absolute Veränderung zu Woche 48 [mmol/l]	38 ^k	93,37 (18,10)	-55,82 (24,89)	37 ^k	94,23 (20,58)	-5,63 (9,83)	-49,63 [-57,80; -41,47]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d							
körperliches Wohlbefinden							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	75,93 (21,05)	3,83 (10,98)	29	72,37 (23,30)	4,50 (11,13)	0,57 [-3,33; 4,48]; 0,769
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	72,92 (29,91)	-1,39 (14,77)	8	75,00 (27,38)	-6,94 (17,25)	3,70 [-8,86; 16,27]; 0,525
Gefühlslage							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	75,86 (19,21)	4,91 (10,59)	29	76,84 (22,42)	1,75 (13,03)	0,42 [-4,48; 5,31]; 0,863
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	80,21 (14,56)	8,33 (13,73)	8	78,13 (13,86)	1,56 (13,90)	1,97 [-4,52; 8,47]; 0,501
Vitalität ^e							
Jugendliche oder Erwachsene							
	27	60,80 (18,61)	7,10 (18,16)	27	62,96 (19,66)	0,00 (14,06)	7,09 [2,40; 11,78]; 0,004 Hedges'g: 0,79 [0,24; 1,35] ^g
soziale Einschränkungen							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	69,92 (18,22)	4,16 (12,79)	29	67,16 (19,33)	-1,75 (9,144)	1,05 [-2,78; 4,87] 0,580

Endpunkt- kategorie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d							
soziale Einschränkungen							
Kinder [6 bis-11 Jahre]							
	8	60,71 (23,15)	1,19 (16,84)	8	66,07 (19,62)	-10,71 (17,77)	4,87 [-9,56; 19,31]; 0,447
Rollenfunktion ^e							
Jugendliche oder Erwachsene, für Kinder [12 bis 13 Jahre und 6 bis 11 Jahre] nicht vorgesehen							
	27	79,01 (16,57)	5,86 (13,83)	27	81,79 (16,51)	0,93 (12,94)	2,99 [-1,48; 7,46]; 0,183
Körperbild							
Kinder [12 bis13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	77,41 (23,79)	4,60 (16,40)	29	81,99 (18,88)	-1,92 (11,14)	4,00 [-1,44; 9,43]; 0,145
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	72,22 (28,48)	8,33 (12,94)	8	77,78 (24,49)	5,56 (18,78)	0,63 [-14,03; 15,28]; 0,924
Essstörungen							
Kinder [12 bis13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	92,22 (14,92)	3,83 (10,40)	29	92,34 (13,31)	1,53 (13,52)	2,39 [-1,13; 5,92]; 0,178
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	76,39 (20,09)	-1,39 (27,50)	8	70,83 (27,18)	4,17 (15,64)	-13,22 [-35,85; 9,41]; 0,204
Therapiebelastung							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	60,37 (24,18)	1,53 (14,46)	29	57,09 (24,44)	1,53 (13,84)	1,94 [-4,36; 8,24]; 0,535
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	76,39 (17,25)	0,00 (17,82)	8	63,89 (26,39)	1,39 (34,85)	0,85 [-24,62; 26,32]; 0,938
subjektive Gesundheitseinschätzung ^e							
Jugendliche oder Erwachsene							
	27	60,08 (21,23)	12,76 (14,02)	27	60,91 (19,58)	0,41 (11,73)	8,23 [2,82; 13,64]; 0,004 Hedges' g: 0,85 [0,29; 1,41]
Kinder 6 bis 11 Jahre ergänzend dargestellt Eltern- / Betreuer-Version							
körperliches Wohlbefinden	8	77,78 (18,89)	8,80 (12,03)	8	86,57 (12,03)	-11,57 (16,38)	14,81 [2,24; 27,38]; 0,026 Hedges' g: 1,09 [0,02; 2,16] ^f

Endpunkt- kategorie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Gruppen- unterschied
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d							
Gefühlslage	8	83,33 (9,43)	1,67 (9,92)	8	90,83 (7,07)	-4,17 (7,92)	2,17 [-8,26; 12,61]; 0,650
Vitalität	8	69,17 (4,96)	3,33 (7,13)	8	72,50 (13,54)	-0,83 (19,33)	1,28 [-9,31; 11,87]; 0,779
Körperbild	8	77,78 (31,98)	-2,78 (9,85)	8	75,00 (29,55)	5,56 (14,55)	-5,56 [-13,84; 2,72]; 0,163
Essstörungen	8	81,25 (22,60)	-6,25 (12,40)	8	83,33 (19,92)	-12,50 (34,21)	-4,99 [-24,14; 14,17]; 0,530
Therapie- belastung	8	70,83 (13,20)	9,72 (24,80)	8	77,78 (11,88)	0,00 (11,88)	-1,10 [-10,97; 8,77]; 0,801
subjektive Gesundheits- einschätzung	8	77,78 (17,82)	2,78 (7,86)	8	83,33 (11,88)	0,00 (13,28)	1,94 [-8,98; 12,87] 0,670
Schulschwierig- keiten	8	69,44 (16,53)	11,11 (22,22)	8	75,00 (15,43)	-1,39 (16,20)	3,06 [-12,74; 18,86]; 0,669

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.

b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.

c: MMRM: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsperiode und Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt, adjustiert nach Baseline-Werten von Alter, FEV₁ und jeweiligem CFQ-R Score; Effekt bezieht sich auf die Differenz über alle Erhebungszeitpunkte nach Studienbeginn hinweg.

d: bei FEV₁ als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor.

e: Domäne ist in den Fragebogen für Kinder von 6 bis 11 Jahren und für Kinder von 12 bis 13 Jahren nicht enthalten.

f: nur für Patienten < 20 Jahre

g: Berechnung des IQWiG

h: Primärer Endpunkt der Studie

i: Daten aus dem Dossier des pU.

k: Werte zu Studienbeginn. Die Werte zu Studienende können auf weniger Patienten basieren.

BMI: Body Mass Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung.

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	38	28 (73,7)	37	31 (83,8)	–
SUEs				nicht verwertbar ^c	
Abbruch wegen UEs	38	0 (0)	37	0 (0)	– ^b
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b: nicht sinnvoll berechenbar</p> <p>c: Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patienten mit dem Ereignis des PT „zystische Fibrose der Lunge“ enthalten ist, und Ereignisse, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; 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 unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Daten zu SUE nicht verwertbar, unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren.
<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 mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

10 - 11 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

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 mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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