



**Ivacaftor** (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation)

Beschluss vom: 20. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020  
BAnz AT 03.04.2020 B2

gültig bis: unbefristet

**Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation von April 2019):**

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

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

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

**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 geringen Zusatznutzen.

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

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studie VX11-770-110: Ivacaftor (IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 24 Wochen)

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-68) sofern nicht anders indiziert.

| Studie VX11-770-110             | IVA + BSC | Placebo + BSC | IVA + BSC vs. Placebo + BSC |
|---------------------------------|-----------|---------------|-----------------------------|
| <b>Endpunktkategorie</b>        |           |               |                             |
| <b>Endpunkt</b>                 |           |               |                             |
| <b>Mortalität</b>               |           |               |                             |
| Es traten keine Todesfälle auf. |           |               |                             |

| Studie VX11-770-110  | IVA + BSC      |                                |  | Placebo + BSC  |                                |  | IVA + BSC vs. Placebo + BSC             |
|--|----------------|--------------------------------|--|----------------|--------------------------------|--|---|
|  | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn<br>MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup><br>MW (SD) | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn<br>MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup><br>MW (SD) |   |
| <b>Endpunktkategorie</b>   |                |                                |  |                |                                |  | <b>MD [95 %-KI]; p-Wert<sup>c</sup></b> |
| <b>Endpunkt</b>  |                |                                |  |                |                                |  |   |
| <b>Morbidität</b>  |                |                                |  |                |                                |  |   |
| FEV <sub>1</sub> <sup>d</sup>                                    |                |                                |  |                |                                |  |   |
| FEV <sub>1</sub> % (absolute Veränderung) <sup>e</sup>           | 24             | 67,03 (15,37)                  | 7,43 (6,88)                                  | 26             | 62,21 (14,41)                  | 0,72 (6,10)                                  | 5,47 [1,05; 9,89]; 0,017                |
| Body Mass Index (BMI)  |                |                                |  |                |                                |  |   |
| kg/m <sup>2</sup> (absolute Veränderung)                         | 24             | 26,89 (5,23)                   | 0,60 (0,82)                                  | 26             | 24,95 (5,71)                   | 0,25 (0,74)                                  | 0,32 [-0,17; 0,80]; 0,192               |
| Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) <sup>2</sup> |                |                                |  |                |                                |  |   |
| [mmol/l] (absolute Veränderung)                                  | 23             | 69,34 (24,10)                  | -31,71 (14,42)                               | 26             | 73,01 (17,32)                  | -10,03 (17,01)                               | -20,75 [-29,02; -12,48]; <0,0001        |

| Studie VX11-770-110                              | IVA + BSC |  | IVA + BSC |  | IVA + BSC vs. Placebo + BSC                     |
|--|-----------|--|-----------|--|---|
|  | N         | Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) <sup>f</sup> | N         | Anzahl Ereignisse n <sub>E</sub> (n <sub>E</sub> /Patientenjahre) <sup>f</sup> |   |
| <b>Endpunktkategorie</b>                         |           |  |           |  | <b>Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert<sup>g</sup></b> |
| <b>Endpunkt</b>                                  |           |  |           |  |   |
| <b>Morbidität</b>                                |           |  |           |  |   |
| pulmonale Exazerbationen                         | 24        | 13 (1,23 <sup>h</sup> )  | 26        | 17 (1,51 <sup>h</sup> )  | 0,74 [0,35; 1,56]; 0,434                        |
| Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen | 24        | 2 (0,19 <sup>h</sup> )   | 26        | 7 (0,62 <sup>h</sup> )   | 0,33 [0,07; 1,61]; 0,171                        |

| Studie VX11-770-110                                       | IVA + BSC      |                                |  | Placebo + BSC  |                                |  | IVA + BSC vs. Placebo + BSC             |
|---|----------------|--------------------------------|--|----------------|--------------------------------|--|---|
|   | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn<br>MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup><br>MW (SD) | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn<br>MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup><br>MW (SD) |   |
| <b>Endpunktkategorie</b>                                  |                |                                |  |                |                                |  | <b>MD [95 %-KI]; p-Wert<sup>i</sup></b> |
| <b>Endpunkt</b>   |                |                                |  |                |                                |  |   |
| <b>Morbidität</b>   |                |                                |  |                |                                |  |   |
| Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) <sup>j</sup> |                |                                |  |                |                                |  |   |

<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

|                               |    |                  |                  |    |                  |                  |   |
|-------------------------------|----|------------------|------------------|----|------------------|------------------|---|
| Atmungssystem                 | 24 | 68,43<br>(19,12) | 14,66<br>(20,37) | 26 | 59,19<br>(23,20) | -0,72<br>(21,27) | 12,10 [4,52;<br>19,68];<br>0,002<br>Hedges' g:<br>0,91 [0,32; 1,50] |
| gastrointestinale<br>Symptome | 24 | 90,28<br>(15,48) | -2,12<br>(13,89) | 26 | 83,76<br>(20,90) | -4,83<br>(11,02) | 0,95 [-4,13; 6,03];<br>0,708  |
| Gewichts-<br>probleme         | 24 | 93,06<br>(19,61) | 0,00<br>(21,08)  | 26 | 88,46<br>(22,98) | -4,35<br>(23,15) | 2,10 [-4,99; 9,20];<br>0,554  |

| Studie VX11-770-<br>110  | IVA + BSC      |  |  | Placebo + BSC  |  |  | IVA + BSC vs.<br>Placebo + BSC                                      |
|--|----------------|--|--|----------------|--|--|---|
|  | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>Studien-<br>ende <sup>b</sup><br>MW (SD) | N <sup>a</sup> | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>Studien-<br>ende <sup>b</sup><br>MW (SD) |   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                            |                |  |  |                |  |  |   |
| CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) <sup>j</sup> |                |  |  |                |  |  |   |
| körperliches<br>Wohlbefinden   | 24             | 71,01<br>(27,84)                       | 10,52<br>(24,67)                                     | 26             | 60,90<br>(32,96)                       | -3,62<br>(25,42)                                     | 10,42 [2,10;<br>18,75]; 0,015<br>Hedges' g:<br>0,71 [0,13; 1,29]    |
| Gefühlslage  | 24             | 90,00<br>(11,96)                       | 2,54 (9,30)  | 26             | 79,23<br>(21,44)                       | -2,61<br>(11,32)                                     | 6,04 [1,88; 10,20];<br>0,005<br>Hedges' g:<br>0,83 [0,25; 1,42]     |
| Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>positiv            | 14             | 87,62<br>(12,77)                       | 4,44 (9,57)  | 18             | 76,30<br>(21,72)                       | -2,22<br>(13,25)                                     | 8,11 [2,48; 13,73];<br>0,006<br>Hedges' g:<br>1,04 [0,28; 1,80]     |
| negativ  | 10             | 93,33<br>(10,42)                       | 0,00 (8,82)  | 8              | 85,83<br>(20,61)                       | -3,33<br>(7,13)                                      | 1,92 [-4,82; 8,66];<br>0,550  |
| Gesamt   |                |  |  |                |  | Interaktion  | p-Wert = 0,043  |
| Vitalität  | 24             | 63,89<br>(18,17)                       | 11,11<br>(21,14)                                     | 26             | 53,21<br>(22,37)                       | -4,35<br>(19,60)                                     | 12,59 [3,76;<br>21,41]; 0,006<br>Hedges' g:<br>0,82 [0,23; 1,40]    |
| Geschlecht   |                |  |  |                |  |  |   |
| Männer   | 11             | 65,91<br>(16,01)                       | 8,33<br>(10,39)                                      | 10             | 51,67<br>(19,56)                       | 3,70<br>(18,69)                                      | 1,70 [-13,61;<br>17,01];<br>0,818                                   |
| Frauen   | 13             | 62,18<br>(20,30)                       | 13,64<br>(27,96)                                     | 16             | 54,17<br>(24,53)                       | -9,52<br>(19,02)                                     | 19,85 [7,48;<br>32,21];<br>0,003<br>Hedges' g:<br>1,25 [0,43; 2,07] |
| Gesamt   |                |  |  |                |  | Interaktion  | p-Wert = 0,036  |
| soziale Ein-<br>schränkungen   | 24             | 73,15<br>(16,44)                       | 5,82<br>(18,30)                                      | 26             | 66,24<br>(21,77)                       | 0,48<br>(10,45)                                      | 6,61 [0,45; 12,76];<br>0,036<br>Hedges' g:                          |

| Studie VX11-770-110                 |                | IVA + BSC                   |   | Placebo + BSC  |                             |   | IVA + BSC vs. Placebo + BSC                       |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------------|---|----------------|-----------------------------|---|---|
| Endpunkt-kategorie                  | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup> MW (SD) | N <sup>a</sup> | Werte Studienbeginn MW (SD) | Änderung Studienende <sup>b</sup> MW (SD) | MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>                 |
| Endpunkt                            |                |                             |   |                |                             |   |   |
|                                     |                |                             |   |                |                             |   | 0,61 [0,04; 1,18]                                 |
| Geschlecht                          |                |                             |   |                |                             |   |   |
| Männer                              | 11             | 73,23 (16,07)               | 2,22 (14,63)                              | 10             | 62,78 (22,69)               | 5,56 (9,21)                               | -2,43 [-12,39; 7,53];<br>0,610                    |
| Frauen                              | 13             | 73,08 (17,40)               | 9,09 (21,27)                              | 16             | 68,40 (21,63)               | -2,78 (10,16)                             | 12,96 [3,66; 22,27];<br>0,008                     |
| Gesamt                              |                |                             |   |                |                             | Interaktion                               | Hedges' g:<br>1,08 [0,28; 1,88]<br>p-Wert = 0,022 |
| Rollenfunktion                      | 24             | 90,97 (11,50)               | 3,57 (12,79)                              | 26             | 78,85 (20,44)               | -6,52 (19,62)                             | 2,76 [-4,16; 9,68];<br>0,425                      |
| Körperbild                          | 24             | 89,81 (15,69)               | 3,17 (12,24)                              | 26             | 86,32 (16,12)               | -3,38 (13,16)                             | 3,39 [-0,99; 7,77];<br>0,126                      |
| Essstörungen                        | 24             | 92,13 (15,18)               | 2,65 (15,68)                              | 26             | 92,74 (11,31)               | -6,76 (19,17)                             | 5,04 [0,69; 9,39];<br>0,024                       |
|                                     |                |                             |   |                |                             |   | Hedges' g:<br>0,66 [0,08; 1,23]                   |
| Therapiebelastung                   | 24             | 75,00 (20,79)               | 1,06 (7,78)                               | 26             | 61,11 (21,60)               | 5,80 (12,02)                              | -3,28 [-9,74; 3,18];<br>0,312                     |
| subjektive Gesundheits-einschätzung | 24             | 74,07 (16,60)               | 8,99 (18,80)                              | 26             | 59,40 (25,52)               | -1,45 (16,17)                             | 6,22 [-2,47; 14,90];<br>0,157                     |

| Studie VX11-770-110              |  | IVA + BSC |   | Placebo + BSC |   | IVA + BSC vs. Placebo + BSC |
|----------------------------------|--|-----------|---|---------------|---|-----------------------------|
| Endpunktkategorie                |  | N         | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert        |
| Endpunkt                         |  |           |   |               |   |                             |
| <b>Nebenwirkungen</b>            |  |           |   |               |   |                             |
| UE                               |  | 24        | 23 (95,8)                                     | 26            | 26 (100)                                      | -                           |
| SUE <sup>k</sup>                 |  | 24        | 2 (8,3)                                       | 26            | 6 (23,1)                                      | 0,36 [0,08; 1,62]; 0,160    |
| Abbruch wegen UE                 |  | 24        | 0 (0)   | 26            | 0 (0)   | -                           |
| Spezifische UE                   |  |           |   |               |   |                             |
| Schmerzen im Oropharynx (PT, UE) |  | 24        | 4 (16,7)                                      | 26            | 0 (0)   | -; 0,033 <sup>l</sup>       |

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt
- c: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) sowie beim Endpunkt BMI nach BMI zu Studienbeginn; es bleibt unklar, ob sich das Ergebnis auf den Effekt über alle Messzeitpunkte oder auf die Differenz zum Zeitpunkt 24 Wochen bezieht.
- d: als % vom standardisierten Normalwert
- e: Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + BSC
- f: 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)
- g: Negativ-Binomialmodell: Behandlung als fester Effekt, adjustiert nach kontinuierlichem Wert zu Studienbeginn von FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und  $\log(\text{Studienzeit})$  als „Offset“
- h: Berechnung des IQWiG
- i: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und jeweiligem CFQ-R Domänen-Score; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- j: höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.
- k: darunter sind auch Ereignisse der Grunderkrankung erfasst (PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“); ohne Erfassung dieser Ereignisse zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (es verbleibt 1 Patientin oder Patient mit SUE Zellulitis (PT) im Ivacaftor-Arm versus 0 Patientinnen und Patienten mit SUEs im Vergleichsarm)
- l: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CZS-Methode); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.

**Abkürzungen:**

BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; 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 von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

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

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

ca. 35 – 44 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 mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

| 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