



IQWiG-Berichte – Nr. 892

**Ivacaftor**  
**(zystische Fibrose,**  
**6 bis < 12 Monate,**  
**mit Gating-Mutationen) –**  
**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-105  
Version: 1.0  
Stand: 12.03.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.12.2019

## **Interne Auftragsnummer**

A19-105

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Sabina Schmitt-Grohé, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Frankfurt

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Anke Penno
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Marco Knellingen
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Anke Schulz

**Schlagwörter:** Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kleinkind, Nutzenbewertung, NCT02725567, NCT00909532, NCT00909727

**Keywords:** Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Infant, Benefit Assessment, NCT02725567, NCT00909532, NCT00909727

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>12</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>13</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	13
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4) .....	13
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4) .....	14
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	14
2.7.3.2 Studienpool .....	16
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 F).....	16
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 F) .....	16
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 F).....	16
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 F) .....	16
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 F) .....	17
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	17
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	17
2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4) .....	18

2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	18
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	18
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	19
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	19
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>20</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>20</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	20
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	20
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>22</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	22
3.2.2	Verbrauch .....	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile .....	23
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>25</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Ergänzende Informationen zur Studie VX15-770-124 .....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Ergänzende Informationen zu Studie VX08-770-102 und Studie VX08- 770-103 .....</b>	<b>37</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103.....</b>	<b>42</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>46</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor .....	3
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor .....	7
Tabelle 5: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	25
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VX15-770-124– Non-RCT mit Ivacaftor + BSC .....	32
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in Studie VX15-770-124 – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC .....	34
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, Studie VX15-770-124 mit Ivacaftor + BSC.....	35
Tabelle 12: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 15 %) in Studie VX15-770-124 – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC.....	36
Tabelle 13: Charakterisierung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	37
Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	39
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	40
Tabelle 16: Definition der Exazerbationen in den Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 .....	42
Tabelle 17: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 .....	43
Tabelle 18: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 .....	44
Tabelle 19: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 .....	45

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medical Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCI	Lung Clearance Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Monaten bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

#### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine relevante RCT für den Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund legt er Ergebnisse aus der 1-armigen Studie VX15-770-124 vor, in die Kinder von 6 bis < 12 Monaten mit zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R,

S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Studie bestand aus 2 Teilen (Part A und B), wobei der Part B 24 Wochen dauerte. Dieser wurde vom pU für die Nutzenbewertung betrachtet. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei der Studie VX15-770-124 lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCT zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder von 6 bis < 12 Monate übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus der Intervention, Erscheinungsbild der Erkrankung sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Kinder von 6 bis < 12 Monaten und Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Die Evidenz zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren könne daher für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten herangezogen werden. Die Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sind Gegenstand der vorhergehenden Dossierbewertungen zu den Aufträgen A19-65 und A19-66.

### ***Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich***

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten, aus den folgenden Gründen nicht ableiten:

#### *Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103*

Bei der Studie VX12-770-111 handelt sich um eine randomisierte Cross-over-Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. Es wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit den folgenden Gating-Mutationen eingeschlossen: G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder G970R. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen ist für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose zu kurz.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich jeweils um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren (Studie VX08-770-102) bzw. von 6 bis 11 Jahren (Studie VX08-770-103) mit der Gating-Mutation G551D eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Daten aus diesen beiden Studien auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten ist aus folgenden Gründen nicht angemessen:

- Unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium
  - Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Daher erscheint die Übertragbarkeit von Ergebnissen umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population von

der übertragen werden soll, ist. Aufgrund der vorgelegten Daten zu den beiden Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Populationen. Es zeigen sich zudem unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in patientenrelevanten Endpunkten. Auf Basis der vorgelegten Daten ist davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus Studie VX08-770-103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Studienpopulation aus Studie VX08-770-102 auf deutlich jüngere Kinder zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten. Dies entspricht grundsätzlich der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-69. Die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten ist allerdings noch jünger als die Patientenpopulation in der Dossierbewertung A19-69 mit Kindern von 12 bis < 24 Monaten. Damit besteht in der vorliegenden Nutzenbewertung ein noch größerer Altersunterschied gegenüber der Patientenpopulation der Kinder ab 6 Jahren, die der pU für eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens heranzieht.

- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studie VX15-770-124 mit der Studie VX08-770-103

Für folgende wichtige Größen konnte die Vergleichbarkeit mangels Daten nicht eingeschätzt werden:

- Für einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose, die pulmonale Exazerbation, wurden in den vom pU herangezogenen Studien unterschiedliche Operationalisierungen zugrunde gelegt. Zu diesem Endpunkt liegt für die Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen vor. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten, ist daher nicht angemessen.
- Zu Parametern der Lungenfunktion liegen für die unterschiedlichen Altersgruppen keine Daten für eine Gegenüberstellung vor. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) wurde in der Studie zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten nicht erhoben und der Lung Clearance Index (LCI) in beiden Studien für einen zu geringen Anteil an Kindern.

Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten möglich ist, liegen in der Studie VX08-770-103 auf Basis der für die Bewertung zum Auftrag A19-65 betrachteten Endpunkte weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC vor.

- Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der pU legt für Kinder ab 6 bis < 12 Monaten keine Daten aus Studien mit BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 8 Wochen angibt.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor (Stand zum 12.09.2019)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor (letzte Suche am 15.09.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (letzte Suche am 16.09.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (letzte Suche am 06.01.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT für einen Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU Ergebnisse aus der 1-armige Studie VX15-770-124 [3-5] zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten vor. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei der Studie VX15-770-124 lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCTs zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus der Intervention, Erscheinungsbild der Erkrankung sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Kinder von 6 bis < 12 Monaten und Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Eine Aufarbeitung dieser aus seiner Sicht für die Übertragung der Ergebnisse relevanten Daten liefert der pU nicht. Damit besteht eine vergleichbare Datensituation zur Dossierbewertung A19-69, die sich auf etwas ältere Kinder (12 bis < 24 Monate) im gleichen Anwendungsgebiet bezieht (Modul 4 E [6], Dossierbewertung A19-69 [7]). Für diese Bewertung hatte der pU ebenfalls Daten aus der 1-armige Studie VX15-770-124 mit den Ergebnissen für die entsprechend ältere Patientenkohorte (12 bis < 24 Monate) vorgelegt und eine Übertragbarkeit von Daten älterer Kinder ab 6 Jahren postuliert.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist, wie bereits in der Dossierbewertung A19-69 [7] dargestellt, die konkrete Umsetzung der Übertragung nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### **1-armige Studie mit Ivacaftor (VX15-770-124)**

Bei der Studie VX15-770-124 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie mit Ivacaftor in die Kinder im Alter von 0 bis < 24 Monaten mit zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Studiendurchführung erfolgte in 2 Teilen bzw. Zeiträumen (Part A und Part B). Je nach Alter wurden die Kinder in Part A in 1 von 4 Kohorten, in Part B in 1 von 3 Kohorten eingeteilt. Sowohl in Part A als auch in Part B der Studie wurde jeweils Ivacaftor-Granulat mit einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung verabreicht. Beide Studienteile unterschieden sich in den untersuchten Endpunkten und in der Behandlungsdauer. Während die Behandlung im Part A 4 Tage dauerte, dauerte sie im Part B 24 Wochen. Aufgrund der Behandlungsdauer, betrachtet der pU diese Studienphase des Part A für die Nutzenbewertung nicht, sondern ausschließlich Part B. In Kohorte 6 dieses Teils der Studie wurden Kindern im Alter von 6 bis < 12 Monaten eingeschlossen. Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte in der Studie zusätzlich

zur Begleittherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose. In Kohorte 6 der Studie wurden 11 Kinder eingeschlossen. In die Studie VX15-770-124 eingeschlossene Kinder wiesen von den Gating-Mutationen ausschließlich die Mutationen G551D und G178R auf (G551D: 10 Kinder, G178R: 1 Kind). Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Intervention, der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Begleittherapie finden sich in Tabelle 9 bis Tabelle 12 in Anhang A.

### **Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich**

Der pU bezieht sich in seiner Argumentation zu einem Zusatznutzen von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Ergebnisse aus den Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 mit Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus diesen 3 Studien auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten als gegeben an. Ziel des pU ist es, den Zusatznutzen von älteren Patientinnen und Patienten derselben Mutationen auf die Kinder von 6 bis < 12 Monaten zu übertragen.

### ***Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103***

Die Studien, deren Ergebnisse der pU für die Ableitung des Zusatznutzens auf das vorliegende Anwendungsgebiet überträgt, legte er in seinem Dossier vom 29.08.2019 im vorangegangenen Verfahren zu Ivacaftor vor. So legte er in Modul 4 B jenes Dossiers die Studie VX12-770-111 vor [8] und in Modul 4 A die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 [9]. Siehe hierzu auch die Dossierbewertungen zu den Aufträgen A19-66 [10] und A19-65 [11].

Bei der Studie VX12-770-111 handelt sich um eine randomisierte Cross-over-Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit den folgenden Gating-Mutationen eingeschlossen: G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder G970R. Sie ist mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen jedoch zu kurz, um in die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose eingeschlossen zu werden. Detaillierte Informationen zu dieser Studie lassen sich der Dossierbewertung zum Auftrag A19-66 entnehmen [10].

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich jeweils um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren (Studie VX08-770-102) bzw. von 6 bis 11 Jahren (Studie VX08-770-103) mit der Gating-Mutation G551D eingeschlossen. Diese beiden Studien waren Gegenstand der Dossierbewertung zum Auftrag A19-65 [11]. Angaben zur Charakterisierung der Studien, der Interventionen sowie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich zu diesen Studien in Tabelle 13 bis Tabelle 15 in Anhang B des vorliegenden Berichts.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation begründet der pU mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus der Intervention, Erscheinungsbild der Erkrankung sowie Wirksamkeit und

Sicherheit. Das Vorgehen des pU ist für eine Übertragung nicht angemessen. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium
  - Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Daher erscheint die Übertragbarkeit von Ergebnissen umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population von der übertragen werden soll, ist. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren) und der Studie VX08-770-103 (Kinder von 6 bis 11 Jahren) zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Populationen, die sich als Konsequenz maßgeblich aus den unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien ergeben. Aufgrund der unterschiedlichen Populationen wurde dem pU folgend in der Nutzenbewertung zum Auftrag A19-65 keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den beiden oben genannten Studien durchgeführt. Es zeigen sich zudem unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in patientenrelevanten Endpunkten (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A19-65 [11]). Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus Studie VX08-770-103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Studienpopulation aus Studie VX08-770-102 auf deutlich jüngere Kinder zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten. Dies entspricht grundsätzlich der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-69. Die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten ist allerdings noch jünger als die Patientenpopulation in der Dossierbewertung A19-69 mit Kindern von 12 bis < 24 Monaten. Damit besteht in der vorliegenden Nutzenbewertung ein noch größerer Altersunterschied gegenüber der Patientenpopulation der Kinder ab 6 Jahren, die der pU für eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens heranzieht.
- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studie VX15-770-124 mit der Studie VX08-770-103

Eine Darstellung der Ergebnisse aus der Studie VX15-770-124 zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten und der Studie VX08-770-103 zu Kindern von 6 bis 11 Jahren findet sich in Tabelle 17 bis Tabelle 19 in Anhang C.

Für folgende wichtige Größen konnte die Vergleichbarkeit mangels Daten nicht eingeschätzt werden:

- Für einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose, die pulmonale Exazerbation, wurden in der Studie VX15-770-124 zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten im Vergleich zur Studie VX11-770-103 zu Kindern von 6 bis 11 Jahren unterschiedliche Operationalisierungen zugrunde gelegt. Diese differieren sowohl hinsichtlich der in die Operationalisierungen eingehenden Symptome als auch in Bezug auf die Persistenz der Symptomatik. Eine Übersicht der in den Studien verwendeten Operationalisierungen findet sich in Tabelle 16 in Anhang C. Der pU liefert zu diesem Endpunkt keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen für die beiden Studien. In der Studie VX15-770-124 werden 2 unterschiedliche Operationalisierungen eingesetzt, die innerhalb dieser Studie bereits zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse dieser Studie VX15-770-124 für beide betrachteten Operationalisierungen deutlich von den Ergebnissen der Studie VX08-770-103. Es ist daher nicht beurteilbar, worauf die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Studien bei diesem Endpunkt zurückzuführen sind. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten, ist daher nicht angemessen.
- Zu Parametern der Lungenfunktion liegen für die unterschiedlichen Altersgruppen keine Daten für eine Gegenüberstellung vor. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) wurde in der Studie VX15-770-124 nicht erhoben und der Lung Clearance Index (LCI) in beiden Studien für einen zu geringen Anteil an Kindern (VX15-770-124: 1 von 11 Kindern; VX08-770-103: 2 von 38 Kindern der relevanten Teilpopulation).
- Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC
  - Der pU legt für Kinder von 6 bis < 12 Monaten keine Daten aus Studien mit BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen. Er thematisiert im Dossier nicht, warum er keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.

Zusammenfassend ist die Umsetzung der Übertragung der vorgelegten Studienergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf die Zielpopulation durch den pU zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die Übertragbarkeit der Evidenz von Kindern von 6 bis 11 Jahren aufgrund unzureichend vorliegender Daten nicht sachgerecht beurteilbar ist. Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigen sich bereits im Vergleich zu Kindern von 6 bis 11 Jahren unterschiedliche Effekte, sodass eine Übertragung der Ergebnisse auf noch jüngere Kinder als nicht geeignet angesehen wird. Unabhängig davon, ob die Übertragung der Ergebnisse möglich ist, liegen in der Studie VX08-770-103 auf Basis der für die Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC vor (siehe Dossierbewertung zum Auftrag A19-65 [11]).

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet, ohne Angaben zu dessen Wahrscheinlichkeit zu machen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 F (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose ab 6 Monaten bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Bewertung solle anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte erfolgen, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden. Der pU gibt an, dazu die 1-armige Zulassungsstudie VX15-770-124 heranzuziehen.

Die Fragestellung des pU entspricht grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Allerdings ergibt sich die vom pU genannte obere Grenze für das Körpergewicht von 14 kg nicht aus der Zulassung. Diese Abweichung ist jedoch für die betrachtete Altersgruppe ohne Relevanz und hat auch keine Auswirkung auf die Vollständigkeit des Studienpools.

Das Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studie VX15-770-124 ist jedoch nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind und die er im Dossier darstellt. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Da der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor vorlegt, werden die in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers aufgeführten Endpunkte nicht weiter kommentiert.

#### **Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien des pU sind mit Ausnahme der Studiendauer sachgerecht. Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen verzichtet der pU allerdings auf eine

Informationsbeschaffung zu Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC und liefert zu diesem Vorgehen keine Begründung. Einen Vergleich von Ergebnissen der Behandlung mit Ivacaftor mit Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten strebt der pU folglich nicht an.

### ***Studiendauer***

Für die Studiendauer nennt der pU das Einschlusskriterium 8 Wochen und gibt an, dass diese Studiendauer ausreichend sei, um für die Übertragung der Ergebnisse eine Vergleichbarkeit zu den Anwendungsgebieten mit RCT-Studien herzustellen. Details zur vom pU durchgeführten Übertragung der Ergebnisse sind Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

Da es sich bei der zystischen Fibrose um eine chronische Erkrankung handelt, wird für die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Dies stimmt mit den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung der zystischen Fibrose überein [12].

Eine Mindestdauer von 24 Wochen ist auch im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung notwendig.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 F (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU gab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

Die Suchsyntax des pU beginnt mit „IVACAFTOR OR“ in Großschreibung (Modul 4 F, Abschnitt 4-B1). Mit „IVACAFTOR OR“ wurde jedoch der Suchbegriff „IVACAFTOR“ vom ICTRP Search Portal bei der Suche fälschlicherweise nicht berücksichtigt. Dadurch wurden beispielsweise Registereinträge zu Ivacaftor (NCT01946412, NCT01614457, NCT02725567, NCT01614470, NCT01705145) nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

Auch wenn dieser Fehler durch das ICTRP Search Portal erzeugt wurde, und nach einem Hinweis des IQWiG zwischenzeitlich korrigiert wurde, war trotzdem zum Zeitpunkt der Suche des pU nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden wurden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### ***Weitere Untersuchungen***

Der pU hat für Ivacaftor gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich und nach weiteren Untersuchungen durchgeführt. Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen zu Ivacaftor ergab keine weiteren relevanten Studien.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist somit inhaltlich unvollständig, daher wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verzichtet.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 F (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst im vorliegenden Anwendungsgebiet die 1-armige Studie VX15-770-124. Zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ivacaftor stützt sich der pU auf diese Studie. Da es sich bei der Studie VX15-770-124 lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCT zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Dabei sieht der pU eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus diesen 3 Studien auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten als gegeben an.

Weitere Angaben zum Design und zu den Ergebnissen der Studie VX15-770-124 sowie zur vom pU angestrebten Übertragung der Ergebnisse sind Abschnitt 2.3 sowie Anhang A und Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 F)**

Im Dossier des pU wurden keine RCTs, die Ivacaftor in der Zielpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichen, zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen.

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 F)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 F)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen.

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 F)**

Der pU legt unter weitere Untersuchungen die 1-armige Studie VX15-770-124 vor. Zur näheren Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 2.3.

Die im Dossier des pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen und den aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkten werden daher nicht kommentiert.

## **Übertragung von Ergebnissen**

Das Vorgehen des pU zur Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Eine Gegenüberstellung von Daten aus den vom pU vorgelegten Studien zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten und Daten zu Kindern von 6 bis 11 Jahren findet sich in Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 F)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 F (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht seine Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die 1-armige Studie VX15-770-124, sowie auf eine Übertragbarkeit von Ergebnissen aus RCTs, in denen Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen waren.

Aus Sicht des pU weist die 1-armige Studie aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotenzial auf, stellt jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestverfügbare Evidenz dar. Auf Basis der Übertragung von Ergebnissen aus RCTs mit älteren Patientinnen und Patienten geht der pU insgesamt von einem hohen Evidenzgrad aus.

Die Evidenz des pU ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

#### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 F (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes ab. Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens macht er keine Angaben.

Die Argumentation des pU zum Zusatznutzen basiert neben der Studie VX15-770-124 hauptsächlich auf der Übertragung von Ergebnissen aus RCTs mit Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit denselben Gating-Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die durch den pU formulierten Kriterien zur Vergleichbarkeit der Populationen (identischer Wirkmechanismus und identisches Erscheinungsbild der Erkrankung, sowie Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit) betrachtet er hierbei als erfüllt.

Zudem stellt der pU die Vorteile eines frühen Behandlungsbeginns im Anwendungsgebiet dar und beschreibt, dass der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu A19-13 einen Evidenztransfer auf eine jüngere Patientenpopulation anerkannt habe [13].

Die Daten der 1-armigen Studie und die Übertragung der Ergebnisse älterer Patientinnen und Patienten auf Kinder ab 6 Monaten bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg sind zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet. Grund dafür sind die unterschiedlichen Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in Abhängigkeit vom Alter, die mangelnde Vergleichbarkeit der verfügbaren Endpunkte sowie fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Eine ausführliche Begründung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Unterstützend verweist er zudem auf die Ergebnissen aus anderen 1-armigen Studien mit älteren Kinder gleicher Indikation (12 bis < 24 Monate und ab 2 Jahren der Anwendungsgebiete E und C [6,14]). Diese sind ebenfalls nicht zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der Vergleichstherapie geeignet [7,15].

## **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)**

### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen.

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 F (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage weitere Untersuchungen damit, dass zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung in diesem Anwendungsgebiet keine RCT vorlag und dass die 1-armige Studie VX15-770-124 die Basis des Zulassungsverfahrens der EMA bildete.

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Eine ausführliche Begründung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 F (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU gemäß der Produktinformation [16] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU beschreibt die Multi-System-Organ dysfunktion von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen, bisher nicht gedeckten medizinischen Bedarf ab, den Ivacaftor adressiere. Außerdem adressiere Ivacaftor den therapeutischen Bedarf, Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose nach Diagnosestellung durch das Neugeborenen screening möglichst frühzeitig bestmöglich therapieren zu können.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Berichtsband 2012 [17] und den aktuellen Berichtsband 2017 [18] des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran. Der Berichtsband 2017 liefert Daten aus 91 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6106 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv). Für die S549N-Mutation zieht der pU den Berichtsband 2012 [17] heran.

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

- 1) Der pU zieht 6055 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs aus dem Jahr 2017 heran, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde [18]. Davon haben 208 Patientinnen und Patienten eine G551D-Mutation (3,44 %).
- 2) Aus dem Berichtsband 2012 [17] entnimmt der pU die Häufigkeit der S549N-Mutation in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen der Genotyp bestimmt wurde, da diese Information im Berichtsband 2017 nicht dargestellt wird. Unter Berücksichtigung der homozygoten Patientinnen und Patienten bestimmt er den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei dem diese Mutation in der Gruppe der getesteten Patientinnen und Patienten vorliegt mit 0,057 %. Anteile zu weiteren Mutationen im vorliegenden

Anwendungsgebiet außer G551D sind in der Tabelle 6.7 zur Mutationshäufigkeit, [17] im Berichtsband 2012 sowie im Berichtsband 2017 [18] nicht explizit aufgeführt. Um diese Unterschätzung aufzufangen, geht der pU insgesamt von 0,1 % als Obergrenze (Untergrenze: 0,057 %) aus.

- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in einem Alter zwischen 6 und < 12 Monaten. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [18] den Anteil der Patientinnen und Patienten von 0 bis < 2 Jahren (4 %). Der pU geht davon aus, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten von 6 bis < 12 Monaten etwa ein Viertel beträgt (1 %). Der pU trifft des Weiteren die Annahme, dass die Anzahl der Kinder über 6 Monaten, die weniger als 5 kg wiegen sehr gering sei.
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,6 % [19,20] geht der pU von 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das methodische Vorgehen ist insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet 6055 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung im Jahr 2017 [18]. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind sowohl Patientinnen und Patienten ohne Genotypisierung als auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [21]. Zwar liegt im Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [22] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Die Häufigkeit der S549N-Mutation lässt sich entnehmen [17], jedoch nicht die Häufigkeit der restlichen Mutationen. Somit besteht eine Unsicherheit, auch wenn der pU versucht, durch Aufrundung diese Unsicherheit aufzufangen.

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben ebenfalls ca. 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [18] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2018 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2017 im Deutschen Mukoviszidose-Register [18,23] errechnet hat.

Für die Jahre 2019 bis 2024 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [18] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich eine BSC. Dadurch fallen hierbei ebenfalls Kosten für BSC an.

Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich und können sich in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Produktinformation [16].

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Produktinformation [16].

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor 50 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2019 wieder. Da Ivacaftor 25 mg zum Zeitpunkt vom 01.12.2019 nicht gelistet ist, gibt der pU die gleichen Kosten an wie für Ivacaftor 50 mg.

Ivacaftor 25 mg ist zum 15.01.2020 zum ersten Mal gelistet. Es ist zu erwähnen, dass der Preis für Ivacaftor 50 mg zum 15.01.2020 gesunken ist. Die beiden Präparate haben zum diesem Stand die gleichen Preise.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (wie z. B. Leberfunktionstest) an, die laut Produktinformation lediglich empfohlen werden [16].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor betragen 262 263,67 € bis 262 282,34 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Ivacaftor sind in der Größenordnung plausibel.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Produktinformation [16] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Ivacaftor sind in der Größenordnung plausibel.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ivacaftor-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Kinder von 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor + BSC <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	2	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care, GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ivacaftor + BSC <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262 263,67– 262 282,34	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Ivacaftor. Diese sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
BSC <sup>b</sup>		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Vertex verfügt über ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich im Risk-Management-Plan (RMP) bezüglich der angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation Kalydeco®-Granulat zu berücksichtigen:*

##### **Anwendungsgebiete**

*Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), 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).*

##### **Dosierung und Art der Anwendung**

*Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1).*

##### **Dosierung**

*Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-17 zu behandeln.*

*Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten*

<b>Körpergewicht</b>	<b>Einzelosis</b>	<b>Tagesgesamtdosis</b>
≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

### *Versäumte Dosis*

*Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.*

### *Gleichzeitige Anwendung mit Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitoren*

*Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren.*

*Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen.*

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

*Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz.*

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

*Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.*

### **Kinder und Jugendliche**

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

***Art der Anwendung***

*Zum Einnehmen.*

*Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.*

*Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.*

*Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten.*

***Gegenanzeigen***

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are less than 24 months of age and have a CFTR gating mutation [online]. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02725567>.
4. EU Clinical Trials Register. A phase 3, 2-part, open-label study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are less than 24 months of age at treatment initiation and have a CFTR gating mutation [online]. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001997-16>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2-part, open-label study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are less than 24 months of age at treatment initiation and have a CFTR gating mutation: analysis of subjects 6 to <12 months of age (cohorts 2 and 6); study VX15-770-124; interim analysis 2 report [unveröffentlicht]. 2018.
6. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen; G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3238/2019-08-29\\_Modul4E\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3238/2019-08-29_Modul4E_Ivacaftor.pdf).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, 12 bis < 24 Monate, mit Gating-Mutationen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-69 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 843). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-69\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-69_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

8. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; 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; G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3293/2019-08-29\\_Modul4B\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3293/2019-08-29_Modul4B_Ivacaftor.pdf).
9. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3278/2019-08-29\\_Modul4A\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3278/2019-08-29_Modul4A_Ivacaftor.pdf).
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, non-G551D Gating-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-66 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 842). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-66\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-66_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-65 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 840). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-65\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-65_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
12. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. 15.08.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-432\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf).
14. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 C; Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen; G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3294/2019-08-29\\_Modul4C\\_Ivacaftor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3294/2019-08-29_Modul4C_Ivacaftor.pdf).

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 2 Jahre, mit Gating-Mutationen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-67 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 838). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-67\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-67_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
16. European Medicines Agency. Kalydeco: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 03.02.2020 [Zugriff: 06.02.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf).
17. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
18. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. 2018.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund Stand: Juli [online]. [Zugriff: 20.08.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.06.2019 [online]. [Zugriff: 24.10.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 06.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-14\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
22. Mukoviszidose Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. 04.02.2020 [Zugriff: 10.01.2020]. URL: <https://www.muko.info>.
23. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. 2017.

**Anhang A – Ergänzende Informationen zur Studie VX15-770-124**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VX15-770-124– Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX15-770-124	1-armig, offen, 2-phasige Studierendurchführung (Part A und B)	Kinder im Alter von 0 bis < 24 Monaten <sup>b</sup> mit zystischer Fibrose, mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R <sup>c</sup>	Part A <sup>d</sup> : Kohorte 1 (12 bis < 24 Monate) <sup>e</sup> Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht 7 bis < 14 kg) (N = 5) Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht 14 bis < 25 kg) (N = 2) Kohorte 2 (6 bis < 12 Monate) <sup>e</sup> Ivacaftor 25 mg (Körpergewicht 4,5 bzw. 5 <sup>f</sup> bis < 7 kg) (N = 1) Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht 7 bis < 14 kg) (N = 5) Kohorte 3 (3 bis < 6 Monate) <sup>e</sup> (N = k. A.) Kohorte 4 (0 bis < 3 Monate) <sup>e</sup> (N = k. A.) Part B <sup>d</sup> : Kohorte 5 (12 bis < 24 Monate) <sup>e</sup> Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht 7 bis < 14 kg) (N = 19) Kohorte 6 (6 bis < 12 Monate) Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht 7 bis < 14 kg) (N = 11) Kohorte 7 (0 bis < 6 Monate) <sup>e</sup> (N = k. A.)	Part A: Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Beobachtung: Follow-up-Anruf 10 Tage nach Behandlungsende, ophthalmologische Untersuchung innerhalb 8 Wochen nach Behandlungsende Part B: Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: Follow-up-Visite 4 Wochen ± 7 Tage nach Behandlungsende <sup>g</sup>	Part A: 7 Zentren in Australien, Vereinigtes Königreich und USA Part B: 13 Zentren in Australien, Kanada, Vereinigtes Königreich und USA 08/2016–laufend Interimsanalyse: 16.08.2018 (Kohorten 2 und 6)	Part A: primär: Pharmakokinetik, Laborwerte, ophthalmologische Untersuchungen, UEs sekundär: nicht definiert Part B: primär: Laborwerte, ophthalmologische Untersuchungen, UEs sekundär: Exazerbationen, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie VX15-770-124– Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Bewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. Zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>c. In Regionen, wo Ivacaftor für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einer R117H-CFTR-Mutation zugelassen ist, können diese auch eingeschlossen werden.</p> <p>d. Je nach Körpergewicht zu Studienbeginn war in allen Kohorten eine Dosierung von 25 mg (4,5 kg bis &lt; 7 kg), 50 mg (7 kg bis &lt; 14 kg) oder 75 mg (<math>\geq</math> 14 kg bis &lt; 25 kg) vorgesehen. Für jede Kohorte sind nur Dosierungen aufgeführt, die in der Studie eingesetzt wurden.</p> <p>e. Für diese Bewertung nicht relevant, wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Widersprüchliche Angaben in den Studienunterlagen.</p> <p>g. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase in die Extensionsstudie VX11-770-126 aufgenommen wurden, war kein Follow-up erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in Studie VX15-770-124 – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC

Studie	Intervention
VX15-770-124	Ivacaftor 50 mg <sup>a</sup> oral, als Granulat, alle 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit + BSC <sup>b</sup>
	<p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn</li> <li>▪ moderate oder starke CYP3A Induktoren oder Inhibitoren einschließlich pflanzlicher Medikamente, Grapefruit innerhalb 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation und während der Studie</li> </ul>
a.	In Part B hatten alle Patientinnen und Patienten zur Baseline ein Körpergewicht von 7 bis < 14 kg. Aus diesem Grund wird nur das Dosis-Stratum 50 mg dargestellt. Unterbrechungen von Ivacaftor waren bei Nebenwirkungen erlaubt.
b.	In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation 28 Tage vor Beginn der Studie bis zum Ende der Beobachtung beizubehalten.
	BSC: Best supportive Care; CYP3A: Cytochrom P450 3A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, Studie VX15-770-124 mit Ivacaftor + BSC

<b>Studie</b> <b>Charakteristika</b> <b>Kategorie</b>	<b>Ivacaftor 50 mg</b> <b>N<sup>a</sup> = 11</b>
<b>VX15-770-124 – Part B</b>	
Alter zu Baseline [Monate], MW (SD)	9,0 (1,3)
Geschlecht [w / m], %	82 / 18
Körpergewicht [kg], MW (SD)	8,9 (1,0)
Median [Min; Max]	8,6 [7,8; 10,7]
Körpergröße [cm], MW (SD)	73 (3)
Median [Min; Max]	72 [68; 78]
Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil] MW (SD)	54,7 (27,8)
Median [Min; Max]	56,7 [7; 90]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	16,8 (1,2)
fäkale Elastase-1 [µg/g] <sup>b</sup> , MW (SD)	120 (199)
Median [Min; Max]	19 [8; 500]
LCI zum Screening <sup>c</sup> MW (SD)	–
Abstammung, n (%)	
kaukasisch	11 (100,0)
andere	0 (0,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	7 (63,6)
Europa	3 (27,3)
Australien	1 (9,1)
CFTR-Genotyp, n (%)	
G551D/F508del	9 (81,8)
G551D /S108F	1 (9,1)
G178R/ F508del	1 (9,1)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)
<p>a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. n = 10</p> <p>c. Wert nur für einen Patienten / eine Patientin erfasst (n = 1).</p> <p>BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; LCI: Lung Clearance Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>	

Tabelle 12: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 15 %) in Studie VX15-770-124 – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Ivacaftor 50 mg	
	N = 11	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitbehandlung n (%)
<b>VX15-770-124 – Part B</b>		
Jegliche Medikation	11 (100)	11 (100)
Pankreatin	8 (72,7)	8 (72,7)
Natriumchlorid	6 (54,5)	7 (63,6)
Paracetamol	4 (36,4)	5 (45,5)
Flucloxacillin	3 (27,3)	3 (27,3)
Vitamine <sup>a</sup> , Zink	3 (27,3)	3 (27,3)
Vitamine <sup>b</sup>	2 (18,2)	2 (18,2)
Vitamine <sup>c</sup>	2 (18,2)	2 (18,2)
Colecalciferol	2 (18,2)	2 (18,2)
Dornase alpha	2 (18,2)	3 (27,3)
Omeprazol	2 (18,2)	3 (27,3)
Ranitidin	2 (18,2)	2 (18,2)
Salbutamol	2 (18,2)	3 (27,3)
Salbutamolsulfat	2 (18,2)	2 (18,2)
Tobramycin	2 (18,2)	1 (9,1)
Tocopherol	2 (18,2)	2 (18,2)
Grippeimpfung	1 (9,1)	3 (27,3)
Amoxicillin	1 (9,1)	5 (45,5)
Amoxicillin mit Clavulansäure	1 (9,1)	2 (18,2)
Amoxicillintrihydrat mit Kaliumclavulanat	–	2 (18,2)
Amoxicillin mit Kaliumclavulanat	–	2 (18,2)
Hepatitis A -Impfung	–	2 (18,2)
Ibuprofen	1 (9,1)	2 (18,2)
Masern-Mumps-Röteln-Impfung	–	2 (18,2)
Nystatin	1 (9,1)	2 (18,2)
a. nicht weitergehend spezifiziert		
b. Ascorbinsäure, Kalziumpantothenat, Ergocalciferol, Nicotinamid, Pyridoxinehydrochlorid, Retinol, Riboflavin, Thiaminmononitrat		
c. Betacarotin, Biotin, Kalziumpantothenat, Colecalciferol, Cyanocobalamin, DL-Selenomethionin, Folsäure, Nicotinamid, Phytomenadion, Pyridoxinhydrochlorid, Riboflavin, Natriumascorbat, Thiaminmononitrat, Tocopherol, Tocopherole gemischt, Ubidecarenon, Zinksulfat		
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

**Anhang B – Ergänzende Informationen zu Studie VX08-770-102 und Studie VX08-770-103**

Tabelle 13: Charakterisierung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose und der G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens und FEV <sub>1</sub> 40–90 % des standardisierten Normalwertes zum Zeitpunkt des Screenings	Ivacaftor (N = 84) Placebo (N = 83)	Screening: 21 Tage Run-in-Phase: 14 Tage Randomisierte, verblindete Phase: ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Extension: 24 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen ± 7 Tage <sup>b</sup>	65 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien 06/2009–01/2011	primär: Veränderung des FEV <sub>1</sub> (als % des standardisierten Normalwertes) über 24 Wochen sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	RCT, doppelblind, parallel, 2- phasige Studien- durch- führung (Part A und B)	Kinder im Alter von 6–11 Jahren mit zystischer Fibrose und der G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg und FEV <sub>1</sub> 40–105 % des standardisierten Normalwertes zum Zeitpunkt des Screenings	Part A <sup>c, d</sup> Ivacaftor Einzeldosis, 100 mg (N = 12 <sup>e</sup> )  Part B <sup>c</sup> Ivacaftor (N = 26) Placebo (N = 26)  Davon relevante Teilpopulation mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg: Ivacaftor (n = 20) Placebo (n = 18)	Part A: Screening: 27 Tage Behandlung: Einzeldosis und Pharmakokinetik-Erhebungen innerhalb von 2 Tagen Beobachtung: 8 Tage ± 2 Tage  Part B: Screening: 21 Tage Run-in-Phase: 14 Tage Randomisierte, verblindete Phase: ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Extension: 24 Wochen Nachbeobachtung: 4 Wochen ± 7 Tage <sup>b</sup>	24 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien Part A: 8/2009–11/2009 Part B: 3/2010–04/2011	primär: Veränderung des FEV <sub>1</sub> (als % des standardisierten Normalwertes) über 24 Wochen sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 13: Charakterisierung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für die Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für die Nutzenbewertung.</p> <p>b. Für Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, die nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlung in die offene Extensionsstudie VX08-770-105 aufgenommen wurden, war kein Follow-up erforderlich. Alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen und länger als 4 Wochen behandelt wurden, mussten innerhalb der 2 Jahre nach der letzten Studienmedikation Langzeit-Verlaufskontrollen absolvieren.</p> <p>c. Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen aus Part A wurde im Anschluss an die Nachbeobachtung in Part A die Gelegenheit gegeben, an Part B der Studie teilzunehmen. Bei Teilnahme konnte Part B mit der 14-tägigen Run-in-Phase begonnen werden. 7 Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus Part A haben an Part B teilgenommen.</p> <p>d. Part A der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. 3 der eingeschlossenen Teilnehmer und Teilnehmerinnen haben keine Studienmedikation erhalten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter / eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 14: Charakterisierung der Interventionen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	Ivacaftor 150 mg <sup>a</sup> oral, als Tablette, alle 12 Stunden, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit + BSC <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> oral, als Tablette, alle 12 Stunden, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit + BSC <sup>b</sup>
<p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren einschließlich bestimmte pflanzliche Präparate (z. B. Johanniskraut) und Grapefruit / Grapefruitsaft innerhalb 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase</li> <li>▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bis Studienende</li> <li>▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn</li> </ul>		
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Ivacaftor 150 mg <sup>a</sup> oral, als Tablette, alle 12 Stunden, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit + BSC <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> oral, als Tablette, alle 12 Stunden, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit + BSC <sup>b</sup>
<p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jegliche CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren einschließlich bestimmte pflanzliche Präparate (z. B. Johanniskraut) und Grapefruit / Grapefruitsaft innerhalb 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase</li> <li>▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bis Studienende</li> <li>▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn</li> </ul>		
<p>a. Dosisanpassungen von Ivacaftor waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen waren bei Auftreten von Nebenwirkungen nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt.</p> <p>b. In der Studie wurde in beiden Studienarmen zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation 6 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtung stabil zu halten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)		VX08-770-103 (6–11 Jahre)	
	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
	N <sup>a</sup> = 83	N <sup>a</sup> = 78	N <sup>b</sup> = 26	N <sup>b</sup> = 26
Alter [Jahre], MW (SD)	26 (10)	25 (9)	9 (2)	9 (2)
Altersgruppe, n (%)				
6–8 Jahre	–	–	12 (46,2)	13 (50,0)
9–11 Jahre	–	–	11 (42,3)	12 (46,2)
> 11 Jahre	–	–	3 (11,5)	1 (3,8)
< 18 Jahre	19 (22,9)	17 (21,8)	–	–
≥ 18 Jahre	64 (77,1)	61 (78,2)	–	–
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	51 / 49	65 / 35	38 / 62
Abstammung, n (%)				
weiß	81 (97,6)	77 (98,7)	22 (84,6)	23 (88,5)
andere	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	1 (3,8)
nach lokalen Richtlinien Frage nicht erlaubt	2 (2,4)	1 (1,3)	2 (7,7)	2 (7,7)
Region, n (%)				
Nordamerika	50 (60,2)	50 (64,1)	12 (46,2)	15 (57,7)
Europa	23 (27,7)	19 (24,4)	6 (23,1)	5 (19,2)
Australien	10 (12,0)	9 (11,5)	8 (30,8)	6 (23,1)
FEV <sub>1</sub> (als % des standardisierten Normalwerts) zu Baseline, n (%)				
< 70 %	49 (59,0)	45 (57,7)	4 (15,4)	8 (30,8)
≥ 70 %	34 (41,0)	33 (42,3)	–	–
≥ 70 % bis ≤ 90 %	–	–	12 (46,2)	6 (23,1)
> 90 %	–	–	10 (38,5)	12 (46,2)
Körpergröße [cm]				
MW (SD)	168 (10)	167 (10)	135 (14)	133 (12)
Median (Min; Max)	168 (143; 185)	168 (142; 190)	133 (115; 169)	131 (111; 156)
Körpergewicht [kg]				
MW (SD)	61,7 (14,3)	61,2 (13,9)	31,8 (9,9)	30,0 (7,2)
Median (Min; Max)	58,8 (30,2; 107,2)	58,7 (31,9; 109,9)	28,2 (18,8; 62,6)	29,7 (17,8; 46,3)
Gewichtskategorien, n (%)				
< 25 kg	0 (0)	0 (0)	6 (23,1 <sup>c</sup> )	8 (30,8 <sup>c</sup> )
≥ 25 kg	83 (100 <sup>c</sup> )	78 (100 <sup>c</sup> )	20 (76,9 <sup>c</sup> )	18 (69,2 <sup>c</sup> )
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	21,7 (3,7)	21,9 (3,5)	17,1 (2,6)	16,8 (1,7)
Therapieabbruch <sup>d</sup> , n (%)	6 (7,2)	10 (12,8)	0 (0)	4 (15,4)
Studienabbruch <sup>d, e</sup> , n (%)	7 (8,3 <sup>c</sup> )	15 (18,1 <sup>c</sup> )	0 (0)	4 (15,4)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)		VX08-770-103 (6–11 Jahre)	
	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
	<b>N<sup>a</sup> = 83</b>	<b>N<sup>a</sup> = 78</b>	<b>N<sup>b</sup> = 26</b>	<b>N<sup>b</sup> = 26</b>
<p>a. Randomisierte Patientinnen und Patienten: 84 (Ivacaftor + BSC) vs. 83 (Placebo + BSC)</p> <p>b. Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen aus Part B; keine Angaben zur relevanten Teilpopulation der 18 vs. 20 Patientinnen und Patienten mit ≥ 25 kg Körpergewicht</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. nach 48 Wochen</p> <p>e. Anteil Patientinnen und Patienten an randomisierten Patientinnen und Patienten</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde;</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entspricht in der Studie VX08-770-103 den Randomisierten;</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>				

**Anhang C – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103**

Tabelle 16: Definition der Exazerbationen in den Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

<b>Studie VX15-770-124 (Kinder, 6 bis &lt; 12 Monate)</b>	<b>Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)</b>
<p>Definition 1<sup>a</sup>: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein von <b>≥ 1 der Kriterien aus der Liste A oder B</b>, zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe</p> <p>Definition 2<sup>a</sup>: Die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (oral, inhalativ oder i. v.) und das Vorhandensein von <b>1 Kriterium aus der Liste A oder 2 Kriterien aus der Liste B</b>, zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe</p> <p>Liste A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sauerstoffsättigung &lt; 90 % bei Raumluft oder ≥ 5 % Abfall gegenüber Baseline</li> <li>▪ Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild</li> <li>▪ Hämoptyse (mehr als Schlieren zu mehr als 1 Gelegenheit innerhalb der letzten Woche)</li> </ul> <p>Liste B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage)</li> <li>▪ Neue oder verstärkte pathologische Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>▪ Gewichtsverlust um ≥ 5 % vom höchsten Wert oder Kreuzung eines Hauptpercentils während der zurückliegenden 6 Monate</li> <li>▪ Vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage)</li> <li>▪ Vermehrte Anstrengung beim Atmen während körperlicher Belastung (für mindestens 3 Tage)</li> <li>▪ Vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage)</li> </ul>	<p>Definition 3: Auftreten von <b>mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen</b> definiert, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung des Sputums</li> <li>▪ Neue oder verstärkte Hämoptyse</li> <li>▪ Verstärkter Husten</li> <li>▪ Verstärkte Dyspnoe</li> <li>▪ Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie</li> <li>▪ Fieber &gt; 38°C</li> <li>▪ Anorexie oder Gewichtsverlust</li> <li>▪ Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit</li> <li>▪ Veränderung des Sinusausflusses</li> <li>▪ Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums</li> <li>▪ Abnahme der Lungenfunktion um 10 %</li> <li>▪ auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung</li> </ul>
<p>a. in den Studien wurden beide Definitionen eingesetzt i. v.: intravenös</p>	

Tabelle 17: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX15-770-124 (Kinder, 6 bis < 12 Monate)		Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 48 Wochen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 48 Wochen n (%)
<b>Mortalität</b>						
Gesamt mortalität	11	0 (0)	20	0 (0)	18	0 (0)
<b>Nebenwirkungen</b>						
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>a</sup>	11	10 (90,9)	20	20 (100,0)	18	17 (94,4)
SUEs <sup>a</sup>	11	3 (27,3)	20	4 (20,0)	18	4 (22,2)
Abbruch wegen UEs	11	0 (0,0)	20	0 (0)	18	1 (5,6)
a. Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entscheiden werden kann, ob sie Symptomatik / Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung. BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 18: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX15-770-124 (Kinder, 6 bis < 12 Monate)		Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (nE / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (nE / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (nE / Patientenjahre)
<b>Morbidität</b>						
pulmonale Exazerbationen						
Definition 1 <sup>a</sup>	11	10 (1,95)		k. A.		k. A.
Definition 2 <sup>a</sup>	11	4 (0,78)		k. A.		k. A.
Definition 3 <sup>a</sup>		k. A.	20	4 (0,22 <sup>b</sup> )	18	3 (0,21 <sup>b</sup> )
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen						
Definition 1 <sup>a</sup>		k. A.		k. A.		k. A.
Definition 2 <sup>a</sup>		k. A.		k. A.		k. A.
Definition 3 <sup>a</sup>		k. A.	20	2 (0,11 <sup>b</sup> )	18	1 (0,07 <sup>b</sup> )
a. Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen in den Studien sind in Tabelle 16 aufgeführt.						
b. eigene Berechnung						
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl von Ereignissen						

Tabelle 19: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX15-770-124 (Kinder, 6 bis < 12 Monate)			Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)					
	Ivacaftor + BSC			Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC		
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende <sup>b</sup> (Woche 24) MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende <sup>b</sup> (Woche 48) MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende <sup>b</sup> (Woche 48) MW (SD)
<b>Lungenfunktionsparameter</b>									
FEV <sub>1</sub> (absolute Veränderung) <sup>c</sup>		k. A.		20	85,03 (12,86)	10,93 (14,77)	14	83,42 (19,61)	1,38 (9,51)
FEV <sub>1</sub> (relative Veränderung) <sup>c</sup>		k. A.		20	85,03 (12,86)	14,67 (19,69)	14	83,42 (19,61)	2,46 (12,34)
LCI		k. A. <sup>d</sup>						k. A. <sup>d</sup>	
<b>weitere Parameter</b>									
Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	11	0,13 (0,85)	0,26 (1,30)			k. A.			k. A.
Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße ([Perzentil] absolute Veränderung)	11	54,7 (27,8)	2,8 (38,3)			k. A.			k. A.
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)		k. A.		20	0,19 (0,99)	0,30 (0,29)	14	0,23 (0,85)	-0,10 (0,28)
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)		k. A.		20	17,64 (2,77)	1,46 (0,94)	14	17,51(1,62)	0,36 (0,81)
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Werten zu sowohl Studienbeginn als auch letztem Messzeitpunkt, die Werte zu Studienbeginn oder früherem Messzeitpunkt können auf mehr Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>b. Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.</p> <p>c. als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik</p> <p>d. Es liegen nur für 1 (Studie VX15-770-124) bzw. 2 (Studie VX08-770-103) Patientinnen oder Patienten Messwerte vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; LCI: Lung Clearance Index; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>									

## Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmitt-Grohé, Sabina	ja	nein / nein	ja / ja	ja / nein	nein	nein	ja

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?