



IQWiG-Berichte – Nr. 1055

**Ivacaftor
(zystische Fibrose, 4 bis
< 6 Monate, mit Gating-
Mutationen) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-100
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.11.2020

Interne Auftragsnummer

A20-100

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- T.O.F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater 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

- Daniela Preukschat
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Marco Knellingen
- Ana Liberman
- Min Ripoll

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	13
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 H, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 H, Abschnitt 3.3)	16
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile	17
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	18
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	19
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
5	Literatur	25
Anhang A	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie VX15-770-124	28
Anhang B	Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103.....	29
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	7
Tabelle 5: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	20
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, Studie VX15-770-124 mit Ivacaftor + BSC.....	28
Tabelle 10: Definition der Exazerbationen in den Studien VX15-770-124 und VX08-770- 103	29
Tabelle 11: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103.....	30
Tabelle 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103	31
Tabelle 13: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – Studien VX15-770-124 und VX08-770-103.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV1	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 27.11.2020 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 H, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 H, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 27.11.2020 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) in einem Alter ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht von mindestens 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: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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 ^b
a. Dargestellt ist 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.

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 4 bis < 6 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 RCTs zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder von 4 bis < 6 Monaten übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von dem Wirkmechanismus der Intervention, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Kinder von 4 bis < 6 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 4 bis < 6 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 4 bis < 6 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 4 bis < 6 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 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 4 bis < 6 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 sprach bereits für Kinder von 12 bis < 24 Monaten in der Nutzenbewertung A19-69 und auch für die etwas jüngeren Kinder von 6 bis < 12 Monaten in der Nutzenbewertung A19-105 gegen die Übertragbarkeit der Effekte. Die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder von 4 bis < 6 Monaten ist allerdings noch jünger als die Patientenpopulation in den Dossierbewertungen A19-69 und A19-105. 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 4 bis < 6 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 (FEV1) wurde in der Studie VX15-770-124 nicht erhoben und für den Lung Clearance Index (LCI) liegen in Kohorte 7 keine Daten vor (VX08-770-103: LCI erhoben bei 2 von 38 Kindern der relevanten Teilpopulation).

Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 4 bis < 6 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 4 bis < 6 Monate 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 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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</p> <p>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) in einem Alter ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht von mindestens 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: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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 ^b
<p>a. Dargestellt ist 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</p> <p>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. 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 21.09.2020)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor (letzte Suche am 22.09.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor (letzte Suche am 02.10.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (letzte Suche am 11.12.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Vorgehen des pU

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU Ergebnisse aus der 1-armigen Studie VX15-770-124 [3,4] zu Kindern von 4 bis < 6 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 sich der pU außerdem auf die Bewertungen des G-BA von 3 RCTs zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Bewertungen des G-BA auf Kinder von 4 bis < 6 Monaten übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von dem Wirkmechanismus der Intervention, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der 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 zu den Dossierbewertungen A19-69 [5] (Dossier des pU, Modul 4 E [6]) und A19-105 [7] (Dossier des pU, Modul 4 F [8]), die sich beide auf etwas ältere Kinder (12 bis < 24 Monate und ab 6 bis < 12 Monate) im gleichen Anwendungsgebiet beziehen. Für diese Bewertungen hatte der pU ebenfalls Daten aus der 1-armigen Studie VX15-770-124 mit den Ergebnissen für die entsprechend älteren Patientenkohorten 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 4 bis < 6 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist, wie bereits in den Dossierbewertungen A19-69 [5] und A19-105 [7] dargestellt, die konkrete Umsetzung der Übertragung nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 4 bis < 6 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 gemäß Fachinformation 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 7 dieses Teils der Studie wurden Kinder im Alter von 4 bis < 6 Monaten eingeschlossen. Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte in der Studie zusätzlich zur Begleittherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose. In Kohorte 7 der Studie wurden 6 Kinder eingeschlossen. In die Studie VX15-770-124 eingeschlossene Kinder wiesen die Gating-Mutation G551D auf, außerdem wurde 1 Säugling mit R117-Mutation eingeschlossen. Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Intervention finden sich in den Dossierbewertungen A19-69 [5] und A19-105 [7]. Angaben zur Patientencharakteristika für die 6 Kinder der Kohorte 7 finden sich in Anhang A.

Übertragung des Zusatznutzens von älteren Populationen 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 4 bis < 6 Monaten als gegeben an. Ziel des pU ist es, den Zusatznutzen von älteren Patientinnen und Patienten derselben Mutationen auf die Kinder von 4 bis < 6 Monaten zu übertragen. Die Daten zu der Studie VX12-770-111 und den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 liegen im Dossier vom 29.08.2019 im vorangegangenen Verfahren zu Ivacaftor vor. So legte er in Modul 4 B [9] jenes Dossiers die Studie VX12-770-111 vor und in Modul 4 A [10] die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103. Siehe hierzu auch die Dossierbewertungen zu den Aufträgen A19-66 [11] und A19-65 [12].

Studie VX12-770-111, Studien VX08-770-102 und VX08-770-103

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es 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 [11].

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich jeweils um 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 [12]. Detaillierte Angaben zur

Charakterisierung der Studien, Interventionen sowie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich entsprechend dort.

Wie bereits oben beschrieben begründete der pU die Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von dem Wirkmechanismus der Intervention, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der 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). 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 sprach bereits für Kinder von 12 bis < 24 Monaten in der Nutzenbewertung A19-69 und auch für die etwas jüngeren Kinder von 6 bis < 12 Monaten in der Nutzenbewertung A19-105 gegen die Übertragbarkeit der Effekte. Die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder von 4 bis < 6 Monaten ist allerdings noch jünger als die Patientenpopulationen in den Dossierbewertungen A19-69 und A19-105. 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 4 bis < 6 Monaten und der Studie VX08-770-103 zu Kindern von 6 bis 11 Jahren findet sich in Anhang B.

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 im Vergleich zur Studie VX11-770-103 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 10 in Anhang B. 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 4 bis < 6 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 (FEV1) wurde in der Studie VX15-770-124 nicht erhoben und für den Lung Clearance Index (LCI) liegen in Kohorte 7 keine Daten vor (VX08-770-103: LCI erhoben bei 2 von 38 Kindern der relevanten Teilpopulation).
- Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC
 - Der pU legt für Kinder von 4 bis < 6 Monaten keine Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC 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.

Zusammenfassung

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. Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der Studie VX08-770-102 zeigen sich bereits im Vergleich zu Kindern von 6 bis 11 Jahren in der Studie VX08-770-103 unterschiedliche Effekte, sodass eine Übertragung der Ergebnisse auf noch jüngere Kinder im Alter von 4 bis < 6 Monaten als nicht geeignet angesehen wird. Die Übertragbarkeit der Evidenz von Kindern von 6 bis 11 Jahren aus der Studie VX08-770-103 ist aufgrund

unzureichend vorliegender Daten nicht sachgerecht beurteilbar. 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 [12]).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 Monate, die eine Gating-Mutation aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der 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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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</p> <p>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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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 H, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 H (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 Fachinformation [13] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 Monate ab 5 kg, bei denen eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bestimmt der pU sowohl Patientinnen und Patienten mit einer der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R als auch solche mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.

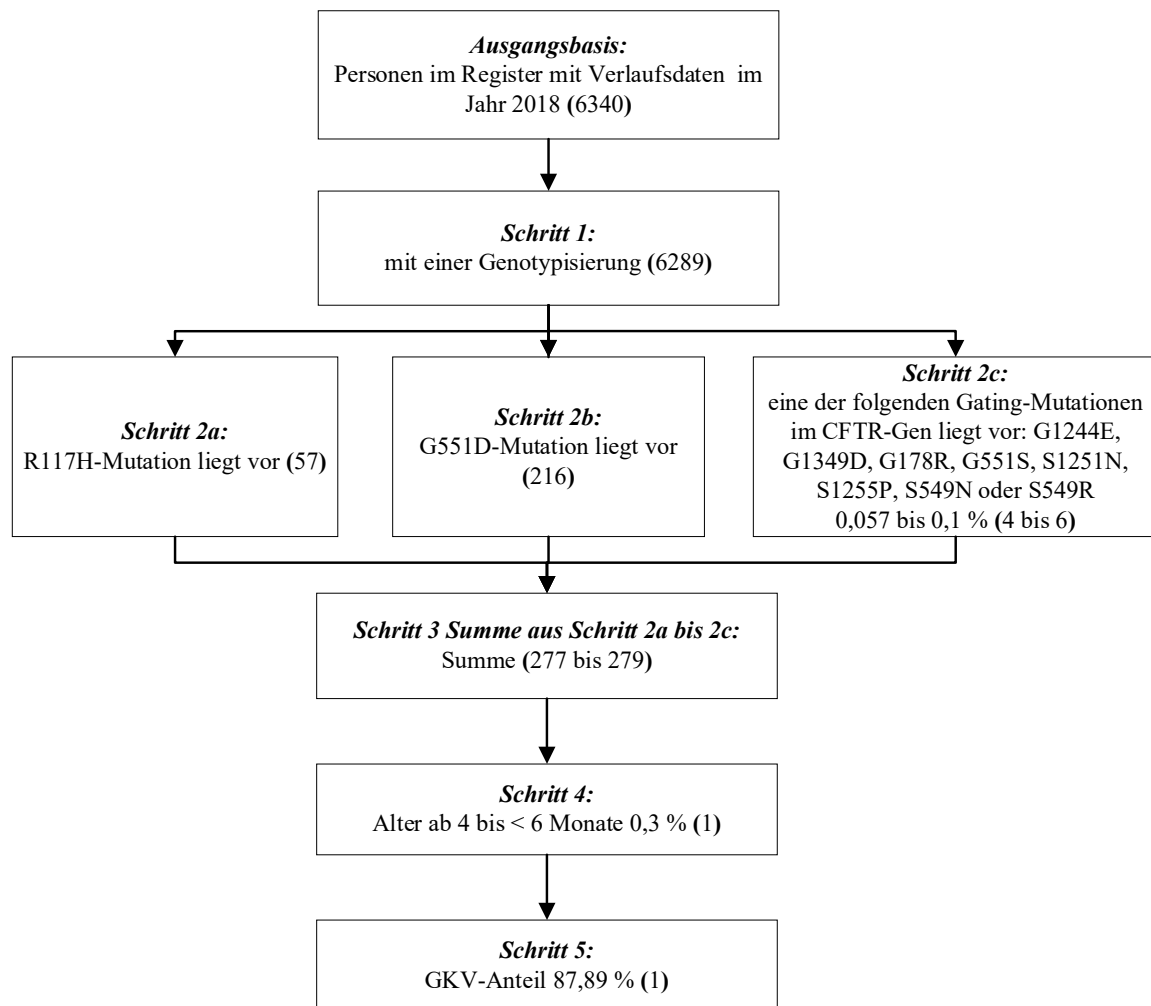
Es liegen keine separaten Angaben darüber vor, wie viele GKV-Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate es gibt, bei denen eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Abbildung 1):



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

Abbildung 1: Schema zum Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [14]. Der Berichtsband 2018 liefert Daten aus 90 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6340 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

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

- 1) Der pU zieht 6289 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs heran, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde [14].

- 2) Davon haben 57 Patientinnen und Patienten eine R117H-Mutation [14]. Dies entspricht einem Anteil von 0,91 %. 216 Patientinnen und Patienten haben eine G551D-Mutation. Aus dem Berichtsband 2012 [15] 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 2018 nicht dargestellt wird. Unter Ausschluss 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 sind in der Tabelle 6.7 zur Mutationshäufigkeit, [15] im Berichtsband 2012 sowie im Berichtsband 2018 [14] 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 im Alter ab 4 bis < 6 Monate. Hierzu liest der pU einen Anteilswert von 0,3 % anhand der Abbildung 2 im Berichtsband 2018 [14] ab.
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,89 % [16,17] geht der pU von 1 Patientin oder Patienten ab 4 bis < 6 Monate in der GKV-Zielpopulation aus, bei der bzw. bei dem eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, auch wenn das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat ist:

Der pU verwendet 6289 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung, aktueller Einwilligungserklärung und Verlaufsdaten im Jahr 2018 [14]. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebenden oder im Referenzjahr verstorbenen 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 zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeten und noch lebenden Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [18]. Aufgrund dieser zusätzlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen, ist von einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [19].

Die Häufigkeit der S549N-Mutation lässt sich aus dem Berichtsband 2012 entnehmen [15], jedoch nicht die Häufigkeit der restlichen Mutationen im Anwendungsgebiet. Somit besteht

eine Unsicherheit, auch wenn der pU versucht, diese Unsicherheit durch Aufrundung (Obergrenze: 0,1 %) aufzufangen.

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für alle vom pU berücksichtigten Mutationen ergeben ebenfalls ca. 1 Patientin oder Patient. Darunter ca. 1 Patientin oder Patient, bei der bzw. bei dem eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer 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 [14] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [14,20] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU von einer konstanten Prävalenz wie im Jahr 2019 aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [14] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 H (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor behandelt werden, wird davon ausgegangen, dass diese zusätzlich auch BSC erhalten. Es ist daher möglich, dass hierbei ebenfalls Kosten für BSC anfallen. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [13].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [13].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020 – mit der Ausnahme vom Mehrwertsteuersatz – wieder. Die Angaben des pU beinhalten den seit 01.01.2021 wieder geltenden Mehrwertsteuersatz von 19 %.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor betragen 201 955,67 € und dies ist nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten.

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 Fachinformation [13] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die Bewertung von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab 6 bis < 12 Monate erfolgte bereits in der Nutzenbewertung A19-105 [7] und ab 12 bis < 24 Monate in A19-69 [5]. Noch ältere Populationen wurden in weiteren Nutzenbewertungen untersucht. Vorliegende Bewertung bezieht sich daher auf Patientinnen und Patienten von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Bewertung bei Patientinnen und Patienten von 4 bis < 6 Monaten, die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen, erfolgt in der Nutzenbewertung A20-99 [21].

Ivacaftor-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist 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 ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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	1	Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die hier zu berücksichtigenden Mutationen ergeben ca. 1 Patientin oder Patient, bei der bzw. bei dem eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.
<p>a. Angabe des pU. Der pU geht von 1 Patientin oder Patienten ab 4 bis < 6 Monate in der GKV-Zielpopulation aus, bei der bzw. bei dem eine R117H-Mutation im CFTR-Gen oder eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Es liegen keine separaten Angaben darüber vor, wie viele GKV-Patientinnen und Patienten ab 4 bis < 6 Monate es gibt, bei denen eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ivacaftor ^b	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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	201 955,67	0	0	201 955,67	Die vom pU für Ivacaftor angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
BSC	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 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	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	Die Angaben des pU sind plausibel.

a. Angaben des pU
b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Fachinformationen von Kalydeco®-Granulat zu berücksichtigen:

Kalydeco®-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Säuglinge ab 4 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-13 zu behandeln.

Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten

Alter	Körpergewicht	Einzel dosis	Tagesgesamt dosis
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥5 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
6 Monate und älter	≥ 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco-Tabletten	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. 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 CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine gleichzeitige Behandlung mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel mit 25 mg Granulat zweimal wöchentlich oder weniger häufig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der

Fachinformation). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

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 ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten ab 6 Monaten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 6 Monaten mit 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 Ivacaftor bei Patienten ab 6 Monaten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Ivacaftor bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel (Ivacaftor 25 mg) einmal täglich oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerechten 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 oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. 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. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3, 2-Arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacodynamics of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation [online]. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001379-21.
4. Vertex Pharmaceuticals. A Study to Evaluate the Safety of Long-term Ivacaftor Treatment in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have an Approved Ivacaftor-Responsive Mutation [online]. 2020 [Zugriff: 21.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03277196>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, 12 bis < 24 Monate, mit Gating-Mutationen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-69_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4E [online]. 2019 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: 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, 6 bis < 12 Monate, mit Gating-Mutationen): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 18.03.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-105_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4F [online]. 2019 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3463/2019-12-12_Modul4F_Ivacaftor.pdf.
9. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4B [online]. 2019 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3293/2019-08-29_Modul4B_Ivacaftor.pdf.

10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3278/2019-08-29_Modul4A_Ivacaftor.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, non-G551D Gating-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-66_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-65_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 2020.
14. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 18.09.2020]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
15. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 [online]. 2013. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF20 Bund Stand: Juli [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 _Bevölkerungsstand zum 30.06.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 25.09.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 18.03.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.

20. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit R117H-CFTR-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2020: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-99.html>].

Anhang A Charakterisierung der Studienpopulation der Studie VX15-770-124

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, Studie VX15-770-124 mit Ivacaftor + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Ivacaftor 25 mg N^a = 6
VX15-770-124 – Part B (Kinder, 4 bis < 6 Monate)	
Alter zu Baseline [Monate], MW (SD)	4,5 (0,5)
Geschlecht [w / m], %	17 / 83
Körpergewicht [kg], MW (SD)	6,9 (0,7)
Median [Min; Max]	6,9 [5,9; 7,9]
Körpergröße [cm], MW (SD)	65 (3)
Median [Min; Max]	64 [61; 70]
Körpergewicht zu Körpergröße [Perzentil] MW (SD)	30,7 (28,7)
Median [Min; Max]	25,4 [4; 81]
BMI [kg/m ²], MW (SD)	16,2 (1,2)
fäkale Elastase-1 [$\mu\text{g/g}$] ^b , MW (SD)	184 (191)
Median [Min; Max]	k. A.
LCI zum Screening MW (SD)	–
Abstammung, n (%)	
kaukasisch	6 (100,0)
andere	0 (0,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	4 (66,7)
Europa	2 (33,3)
CFTR-Genotyp, n (%)	
G551D/F508del	4 (66,7)
G551D /N130K	1 (16,7)
G178R/ F508del	1 (16,7)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	0 (0)
a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.	
b. N = 5	
BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; LCI: Lung Clearance Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich	

Anhang B Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Tabelle 10: Definition der Exazerbationen in den Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

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

Tabelle 11: 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, 4 bis < 6 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 (%)
Mortalität						
Gesamt mortalität	6	0 (0)	20	0 (0)	18	0 (0)
Nebenwirkungen						
UEs (ergänzend dargestellt) ^a	6	6 (100)	20	20 (100,0)	18	17 (94,4)
SUEs ^a	6	1 (16,7)	20	4 (20,0)	18	4 (22,2)
Abbruch wegen UEs	6	0 (0,0)	20	0 (0)	18	1 (5,6)
a. Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden 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 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom) – Gegenüberstellung der Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX15-770-124 (Kinder, 4 bis < 6 Monate)		Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)
Morbidität						
pulmonale Exazerbationen						
Definition 1 ^a	6	2 (0,73)		k. A.		k. A.
Definition 2 ^a		1 (.A.).		k. A.		k. A.
Definition 3 ^a		k. A.	20	4 (0,22 ^b)	18	3 (0,21 ^b)
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen						
Definition 1 ^a	6	1(0,37)		k. A.		k. A.
Definition 2 ^a		k. A.		k. A.		k. A.
Definition 3 ^a		k. A.	20	2 (0,11 ^b)	18	1 (0,07 ^b)
a. Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen in den Studien sind in Tabelle 10 aufgeführt.						
b. eigene Berechnung						
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n _E : Anzahl von Ereignissen						

Tabelle 13: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – Studien VX15-770-124 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX15-770-124 (Kinder, 4 bis < 6 Monate)			Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)					
	Ivacaftor + BSC			Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC		
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b (Woche 24) MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b (Woche 48) MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b (Woche 48) MW (SD)
Lungenfunktionsparameter									
FEV1 (absolute Veränderung) ^c		k. A.		20	85,03 (12,86)	10,93 (14,77)	14	83,42 (19,61)	1,38 (9,51)
FEV1 (relative Veränderung) ^c		k. A.		20	85,03 (12,86)	14,67 (19,69)	14	83,42 (19,61)	2,46 (12,34)
LCI		k. A.						k. A. ^d	
weitere Parameter									
Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	6	-0,66 (0,97)	0,68 (1,12)			k. A.			k. A.
Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße ([Perzentil] absolute Veränderung)	6	k. A.	k. A.			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 ²] 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 2 Patientinnen oder Patienten Messwerte vor.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV1: 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 C Offenlegung von Beziehungen (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 dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, T.O.F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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