



IQWiG-Berichte – Nr. 838

**Ivacaftor**  
**(zystische Fibrose, ab 2 Jahre,**  
**mit Gating-Mutationen) –**  
**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-67  
Version: 1.0  
Stand: 28.11.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 2 Jahre, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.08.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-67

**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:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

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

- Kirsten Janke
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Marco Knellingen
- Ulrike Mikulić
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz

**Schlagwörter:** Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, NCT01705145, NCT01946412, NCT02742519, NCT00909532, NCT00909727

**Keywords:** Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child – Preschool, Benefit Assessment, NCT01705145, NCT01946412, NCT02742519, NCT00909532, NCT00909727

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</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>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>13</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>13</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>14</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	14
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C).....	14
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4) .....	15
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	15
2.7.3.2 Studienpool .....	16
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C) .....	17
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C).....	17
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C) .....	17
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C).....	17
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C).....	18
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	18
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	18

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4) .....	19
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	19
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	19
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	20
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	20
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>21</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	21
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	21
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>23</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	23
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.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile .....	24
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>25</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>33</b>
	<b>Anhang A – Ergänzende Informationen zu den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109.....</b>	<b>36</b>
	<b>Anhang B – Ergänzende Informationen zu Studie VX08-770-102 und Studie VX08-770-103.....</b>	<b>45</b>

<b>Anhang C – Gegenüberstellung der Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 .....</b>	<b>50</b>
<b>Anhang D – Ergänzende Informationen zur Studie VX15-770-123 .....</b>	<b>55</b>
<b>Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>60</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor .....	4
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor .....	8
Tabelle 5: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 6: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	26
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109).....	36
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109).....	38
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109) .....	39
Tabelle 12: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-108) .....	41
Tabelle 13: Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-109) .....	43
Tabelle 14: Charakterisierung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	45
Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	47
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	48
Tabelle 17: Definition der Exazerbationen in den Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 .....	50
Tabelle 18: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom): Gegenüberstellung der Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 .....	51
Tabelle 19: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom): Gegenüberstellung der Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 .....	52
Tabelle 20: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig): Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 .....	53
Tabelle 21: Charakterisierung der Studie VX15-770-123 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	55
Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention der Studie VX15-770-123 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	56

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX15-770-123) .....	57
Tabelle 24: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC, ergänzende Darstellung (Studie VX15-770-123) .....	58
Tabelle 25: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC, ergänzende Darstellung (Studie VX15-770-123) .....	59



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medicines 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 28.08.2019 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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 C (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 C, 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 Dossievorlagen 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 28.08.2019 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 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 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, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>
<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.

#### 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 den beiden 1-armigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 (Folgestudie von Studie VX11-770-108) vor, in die Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer

Fibrose und einer der folgenden CFTR-Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G970R, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Studie VX11-770-108 bestand dabei aus 2 Teilen (Part A und B), wobei der Part B 24 Wochen dauerte. Dieser Teil der Studie und die Folgestudie VX11-770-109 wurden vom pU für die Nutzenbewertung betrachtet. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 lediglich um 1-armige Studien 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) herangezogen werden. Die Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sind Gegenstand der 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 vorliegende Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 es 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 noch jüngere Kinder, nämlich ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg), zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg).

- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 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 VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen vor. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 den Studien zu Kindern von 2 bis 5 Jahren für einen zu geringen Anteil der Kinder erhoben, um interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Der Lung Clearance Index (LCI) wurde in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 gar nicht und in Studie VX08-770-103 bei nur 2 von 38 Kindern erhoben.

Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder ab 2 Jahre (7 kg bis < 25 kg) 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 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 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	BSC <sup>b</sup>	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.

### **Ergänzender Hinweis**

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sonder-situation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.



## 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 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 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, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC <sup>b</sup>
<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:

- Studienlisten zu Ivacaftor (Stand zum 04.06.2019)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor (Stand zum 04.06.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (Stand zum 04.06.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT für den Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet. Zwar stellt der pU im Dossier die RCT VX15-770-123 [3-6] ergänzend dar, zieht diese aber für seine Bewertung nicht heran, da sie vorzeitig abgebrochen wurde und die geplante Studiengröße nicht erreicht wurde. Bei dieser Studie handelt sich um eine randomisierte Cross-over-Studie, die mit einer geplanten Behandlungsdauer von 8 Wochen zu kurz ist, um in die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose eingeschlossen zu werden (siehe hierzu Abschnitt 2.7.3.2 und Anhang D).

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU Ergebnisse aus den beiden 1-armigen Studien VX11-770-108 [7-11] und VX11-770-109 (Folgestudie von VX11-770-108) [12-16] zu Kindern von 2 bis 5 Jahren vor. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 lediglich um 1-armige Studien 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) und Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Eine Aufarbeitung dieser aus seiner Sicht für die Übertragung der Ergebnisse relevanten Daten liefert der pU nicht.

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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### **1-armige Studien mit Ivacaftor (VX11-770-108 und VX11-770-109)**

Bei der Studie VX11-770-108 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie mit Ivacaftor, in die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR-Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G970R, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Die Studierendurchführung erfolgte in 2 Teilen (Part A und Part B). 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. Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte in der Studie zusätzlich zur Begleittherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose. Anschließend an die Studie VX11-770-108 konnten die Kinder in die Folgestudie VX11-770-

109 wechseln und Ivacaftor für weitere 84 Wochen erhalten oder auch ohne eine Behandlung mit Ivacaftor an der Studie teilnehmen. Von den 34 in die Studie VX11-770-108 eingeschlossenen Kindern wechselten 33 in den Ivacaftor-Arm der Folgestudie VX11-770-109. In die Studie VX11-770-108 eingeschlossene Kinder wiesen von den Gating-Mutationen ausschließlich die Mutationen G551D und S549R auf (G551D: 32 Kinder, S549R: 2 Kinder). Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studien, der Interventionen, der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Begleittherapie finden sich in Tabelle 9 bis Tabelle 13 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. Dabei sieht der pU eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus diesen 3 Studien auf die Zielpopulation der Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) als gegeben an. Ziel des pU ist es, den Zusatznutzen von älteren Patientinnen und Patienten derselben Mutationen auf die Kinder ab 2 Jahre (7 kg bis < 25 kg) 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, legt er im Dossier ebenfalls in Modul 4 B (VX12-770-111) und in Modul 4 A (VX08-770-102 und VX08-770-103) vor.

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 [17].

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 sind Gegenstand der Dossierbewertung zum Auftrag A19-65 [18]. Angaben zur Charakterisierung der Studien, der Interventionen sowie der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich zu diesen Studien in Tabelle 14 bis Tabelle 16 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 [18]). 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 diesen Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Studienpopulation aus Studie VX08-770-102 auf noch jüngere Kinder, nämlich ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg), zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg).

- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 mit der Studie VX08-770-103

Eine Darstellung der Ergebnisse aus den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 zu Kindern von 2 bis 5 Jahren und der Studie VX08-770-103 zu Kindern von 6 bis 11 Jahren findet sich in Tabelle 18 bis Tabelle 20 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 den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 zu Kindern von 2 bis 5 Jahren 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 17 in Anhang C. Der pU liefert zu diesem Endpunkt keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen für alle 3 Studien. In den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 werden jeweils 2 Operationalisierungen eingesetzt, die jeweils innerhalb einer Studie bereits zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen. Es ist daher nicht beurteilbar, worauf die Unterschiede in den Ergebnissen zwischen allen 3 Studien bei diesem Endpunkt zurückzuführen sind. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 den Studien zu Kindern von 2 bis 5 Jahren für einen zu geringen Anteil der Kinder erhoben, um interpretierbare Ergebnisse zu liefern (zu Studienbeginn von Studie VX11-770-108 bei 20 von 34 Kindern [ca. 59 %]). Der Lung Clearance Index (LCI) wurde in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 gar nicht und in Studie VX08-770-103 bei nur 2 von 38 Kindern der relevanten Teilpopulation erhoben.
- Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC
  - Der pU legt für Kinder von 2 bis 5 Jahren 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 Recherche 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).

#### **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 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	BSC <sup>b</sup>	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>		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

## 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 C, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (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 C)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 C (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 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, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Bewertung solle anhand der patientenrelevanten Nutzen-dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität 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 VX11-770-108 und deren Extensionsstudie VX11-770-109 heranzuziehen.

Die Fragestellung des pU entspricht grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Das Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzen auf Basis der 1-armigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 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 2 bis 5 Jahren 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 RCTs 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 eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Das Vorgehen des pU ist widersprüchlich zu seinem Vorgehen in Modul 4 A desselben Dossiers [19], wo er unter Berufung auf eine Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [20] selbst eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen heranzieht.

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 C (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 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 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 A, 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 C (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 Studie VX11-770-108 und deren Folgestudie VX11-770-109, beide 1-armig, sowie die RCT VX15-770-123, die er lediglich ergänzend darstellt. Bei dieser Studie handelt sich um eine randomisierte Cross-

over-Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. Zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ivacaftor stützt sich der pU auf die 1-armigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109. Da es sich bei den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 lediglich um 1-armige Studien handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCTs 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) als gegeben an.

Weitere Angaben zum Design und zu den Ergebnissen der Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 sowie zur vom pU angestrebten Übertragung der Ergebnisse sind Abschnitt 2.3 sowie Anhang A und Anhang C der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Bei der Studie VX15-770-123, die der pU lediglich ergänzend darstellt, handelt es sich zwar um eine RCT mit der pädiatrischen Zielpopulation, der pU stellt die Ergebnisse der Studie VX15-770-123 im Dossier lediglich ergänzend dar, da sie vorzeitig abgebrochen wurde, als Ivacaftor die Indikationserweiterung für 2- bis 5-Jährige erhielt und somit für diese Patientengruppe kommerziell verfügbar wurde. Da die Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen ohnehin zu kurz für eine chronische Erkrankung ist, die eine lebenslange Behandlung erfordert, bleibt das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Weitere Informationen und Ergebnisse zu dieser Studie finden sich in Anhang D.

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

Im Dossier des pU wurden keine RCTs, die Ivacaftor in der Zielpopulation der Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 C)**

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 C)**

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 C)**

Der pU legt unter weitere Untersuchungen die beiden 1-armigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 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 2 bis 5 Jahren 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 C)**

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

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

Der pU bezieht seine Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die 1-armige Studie VX11-770-108 und die Extensionsstudie VX11-770-109, sowie auf eine Übertragbarkeit von Ergebnissen aus RCTs, in denen Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren eingeschlossen waren. Die RCT VX15-770-123 wird im Dossier lediglich ergänzend dargestellt.

Aus Sicht des pU weisen die beiden 1-armigen Studien aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotenzial auf, stellen 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 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Ivacaftor aufgrund fehlender Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes ab. Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens macht er keine Angaben.

Die Argumentation des pU zum Zusatznutzen basiert neben den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 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.

Die Daten der beiden 1-armigen Studien und die Übertragung der Ergebnisse älterer Patientinnen und Patienten auf Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg sind jedoch 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.

## **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 C (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage weitere Untersuchungen damit, dass die RCT VX15-770-123 aufgrund des frühzeitigen Abbruchs keine adäquaten Ergebnisse liefere und die 1-armige Studie VX11-770-108 die Basis des Zulassungsverfahrens der EMA bildete. Außerdem sei die Studie VX11-770-108 vor der Studie VX15-770-123 geplant und durchgeführt worden und stelle somit die bestverfügbare Evidenz dar.

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 C (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 C, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (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 [21] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose 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.

##### **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**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Berichtsband 2012 [22] und den aktuellen Berichtsband 2017 [23] 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 [22] 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 [23]. Davon haben 208 Patientinnen und Patienten eine G551D-Mutation.
- 2) Aus dem Berichtsband 2012 [22] 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, [22, S.40] im Berichtsband

2012 sowie im Berichtsband 2017 [23] nicht explizit aufgeführt. Um diese Unterschätzung aufzufangen, geht der pU zusätzlich von 0,1 % als Obergrenze (Untergrenze: 0,057 %) aus.

- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in einem Alter von 2 bis 5 Jahren. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [23] den Anteil der Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren (8,4 %). Der pU trifft des Weiteren die Annahme, dass die Anzahl der Kinder über 2 Jahren, die weniger als 7 kg wiegen und der Kinder  $\geq 6$  Jahren, die weniger als 25 kg wiegen sehr gering ist und somit in den Berechnungen nicht weiter zu berücksichtigen ist.
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 87,2 % [24,25] geht der pU von 15 bis 16 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 [23]. 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 [26]. 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) [27] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Des Weiteren gibt der pU 208 Patientinnen und Patienten mit einer G551D-Mutation an. Tatsächlich handelt es sich um 208 Allele mit einer G551D-Mutation. Die dadurch entstandene Abweichung ist jedoch als vernachlässigbar anzusehen.

Die Häufigkeit der S549N-Mutation lässt sich entnehmen [22], jedoch nicht die Häufigkeit der restlichen Mutationen. Somit besteht eine Unsicherheit, auch wenn der pU versucht, durch Aufrundung diese Unsicherheit aufzufangen.

Die vom pU errechnete Anzahl von 15 bis 16 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind dennoch in der Größenordnung plausibel. Im Rahmen der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] im gleichen Anwendungsgebiet wurden auf Basis einer spezifischen Anfrage an das Deutsche Mukoviszidose-Registers und präziseren Angaben zu

den Mutationsanteilen und der Altersverteilung eine Anzahl von 15 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berichtet.

### **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 [23] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2019 bis 2021 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5,2 % 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 [23,29] errechnet hat.

Für die Jahre 2021 bis 2023 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2021 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [23] 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 C, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. 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[21].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [21].

#### **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 15.08.2019 wieder.



### **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 Fachinformation lediglich empfohlen werden [21].

### **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 Fachinformation [21] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU errechnete Anzahl von 15 bis 16 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] im gleichen Anwendungsgebiet lassen sich auf Basis präziserer Angaben zu den Mutationsanteilen und der Altersverteilung 15 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen.

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 12 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.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Kinder ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 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	BSC <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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	15–16	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind in der Größenordnung plausibel. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] im gleichen Anwendungsgebiet lassen sich 15 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen, in der präzisere Angaben über Mutationen und Zielalter vorlagen.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 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	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angabe des pU BSC: Best supportive Care; 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 Kalydeco-Tabletten und Granulat zu berücksichtigen:*

##### ***Kalydeco-Tabletten (Anwendungsgebiete A, B und D)***

###### ***Anwendungsgebiete***

*Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.*

*Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt*

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

*Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.*

###### ***Dosierung***

###### ***Kalydeco-Monotherapie***

*Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg beträgt eine Tablette Kalydeco 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.*

###### ***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*

##### *Kalydeco-Monotherapie*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itracozazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patienten*

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1-23). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie 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 (siehe Tabelle 1-23).

*Tabelle 1-23: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie*

	<b>Kalydeco-Monotherapie</b>
<b>Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)</b>	Keine Dosisanpassung
<b>Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)</b>	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
<b>Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)</b>	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 12 Monaten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.*

*Die Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Patienten unter 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.*

**Art der Anwendung**

*Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden.*

*Kalydeco-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.*

*Auf Speisen oder Getränke, 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.*

***Kalydeco-Granulat (Anwendungsgebiete C und E)******Anwendungsgebiete***

*Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 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.*

***Dosierung und Art der Anwendung***

*Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF 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.*

***Dosierung***

*Kinder ab 12 Monate, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln (siehe Tabelle 1-24).*

*Tabelle 1-24: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten*

<b>Körpergewicht</b>	<b>Einzelndosis</b>	<b>Tagesgesamtdosis</b>
≥ 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 CYP3A-Inhibitoren***

*Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab 12 Monate mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg auf 75 mg 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 bei Patienten ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und 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 12 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3b, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study with a long-term open-label period to investigate ivacaftor in subjects with cystic fibrosis aged 3 through 5 years WHO have a specified CFTR gating mutation: study VX15-770-123; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
4. A study to evaluate efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis aged 3 through 5 years who have a specified CFTR gating mutation [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742519>.
5. A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long-term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation [online]. In: International Clinical Trials Registry Plattform. 2017 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001267-39-FR>.
6. A phase 3b, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study with a long term open-label period to investigate ivacaftor in subjects with cystic fibrosis aged 3 through 5 years who have a specified CFTR gating mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001267-39-FR>.
7. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects 2 through 5 years of age with a CFTR gating mutation [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705145>.
8. A phase 3, 2 part, open-label study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are 2 through 5 years of age and have a CFTR gating mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000204-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15).
9. 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 2 through 5 years of age and have a CFTR-gating mutation: study VX11-770-108; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

10. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects 2 through 5 years of age with a CFTR gating mutation [online]. In: International Clinical Trials Registry Plattform. 2017 [Zugriff: 20.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705145>.
11. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 107-115.
12. Roll-over study of ivacaftor in cystic fibrosis pediatric subjects with a CF transmembrane conductance regulator gene (CFTR) gating mutation [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946412>.
13. A phase 3, 2-arm, roll-over study to evaluate the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor treatment in pediatric subjects with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-000386-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20).
14. A phase 3, 2-arm, roll-over study to evaluate the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor treatment in pediatric subjects with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation [online]. In: International Clinical Trials Registry Plattform. 2015 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>.
15. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2-arm, roll-over study to evaluate the long-term safety and pharmacodynamics of ivacaftor treatment in pediatric subjects with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation: study VX11-770-109; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
16. Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelmann WE, Sawicki GS et al. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5years (KLIMB). *J Cyst Fibros* 30.04.2019 [Epub ahead of print].
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit non-G551D-Gating-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-66. Köln: IQWiG; 2019.
18. 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. Köln: IQWiG; 2019.
19. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A: 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. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431>].

20. 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).
21. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 50 mg/75 mg Granulat im Beutel. 04.2019.
22. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut; 2013. URL: [http://muko.info/fileadmin/redaktion/files\\_gruppen/muko\\_institut/Qualitaetsversicherung\\_Internet\\_2012.pdf](http://muko.info/fileadmin/redaktion/files_gruppen/muko_institut/Qualitaetsversicherung_Internet_2012.pdf).
23. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. 2018.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund [online]. 06.2018 [Zugriff: 07.06.2019]. 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).
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2017 [online]. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
26. 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).
27. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 06.09.2019]. URL: <https://www.muko.info>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-13 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 371). URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-13\\_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-13_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
29. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. 2017.

**Anhang A – Ergänzende Informationen zu den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX11-770-108	1-armige offene, 2-phasige Studien-durchführung (Part A und B)	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren <sup>b</sup> mit bestätigter zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR Gating-Mutation auf mindestens 1 Allel: G551D, G970R, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R	Part A <sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg) (N = 4)</li> <li>▪ Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg) (N = 5)</li> </ul> Part B <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg) (N = 10)</li> <li>▪ Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg) (N = 24)</li> </ul>	Part A <sup>c</sup> Screening: 28 Tage Behandlung: 4 Tage Beobachtung: ca. 13 Wochen □ ophthalmologische Untersuchung 12 Wochen nach der letzten Dosis  Part B Screening: 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	15 Zentren in Kanada, USA und Vereinigtes Königreich  01/2013–03/2014	Part A <sup>c</sup> primär: Sicherheit <sup>d</sup> , Pharmakokinetik sekundär: Schmackhaftigkeit / Akzeptanz von Ivacaftor Minitabletten  Part B primär: Sicherheit <sup>d</sup> sekundär: Pharmakokinetik, Körpergewicht, Statur, BMI

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX11-770-109	2-armige Non-RCT (Extensionsstudie der VX11-770-108), offen	Patientinnen und Patienten aus Studie VX11-770-108, die mindestens 1 Dosis Ivacaftor erhalten hatten	Interventionsarm <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ivacaftor 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg) (N = 9)</li> <li>▪ Ivacaftor 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg) (N = 24)</li> <li>▪ Ivacaftor 150 mg (Alter ≥ 6 Jahre)<sup>e</sup> (N = 1)</li> </ul> Beobachtungsarm <sup>f</sup> Beobachtung ohne Studienmedikation	Interventionsarm Behandlung: 84 Wochen Beobachtung: Follow-up-Visite 4 Wochen nach Gabe der letzten Dosis  Beobachtungsarm <sup>f</sup> 24 Wochen nach Erhalt der letzten Dosis in Studie VX11-770-108	15 Zentren in Kanada, USA und Vereinigtes Königreich  12/2013–12/2015	primär: Sicherheit <sup>d</sup> sekundär: Körpergewicht, Statur, BMI
<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: Mit Amendment 01 durften Patientinnen und Patienten, die Part A abgeschlossen hatten und bei Screening oder Tag 1 des Part B älter als 5 Jahre waren, auch eingeschlossen werden.</p> <p>c: Part A wird vom pU im Dossier Modul 4 C nicht berücksichtigt und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: erhoben anhand der UEs, der klinischen Laborwerte, des EKG, der Vitalwerte und der ophthalmologischen Untersuchung</p> <p>e: Im Interventionsarm wurde 1 Teilnehmerin oder 1 Teilnehmer mit einer Dosierung von 150 mg eingeschlossen. Die Ergebnisse zur Dosierung von 150 mg werden aufgrund des deutschen Zulassungsstatus von Ivacaftor, der nur eine Zulassung von 50 mg und 75 mg für das vorliegende Kollektiv vorsieht, in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f: Kein Einschluss, da es keine Patientinnen und Patienten in der Studie VX11-770-108 gab, die die Kriterien für diesen Arm erfüllt haben.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; EKG: Elektrokardiogramm; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109)

Studie	Intervention
VX11-770-108	<p>Part B: Ivacaftor<sup>a</sup> oral als Granulat alle 12 Stunden zu einer fettreichen Mahlzeit, über 24 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg)</li> <li>▪ 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg)</li> </ul> <p>+ BSC<sup>b</sup></p> <p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <p>Beibehaltung der Vortherapie</p> <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ moderate und starke<sup>c</sup> Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A (einschließlich pflanzlicher Medikamente und Grapefruit / Grapefruitsaft) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Behandlung</li> <li>▪ Organtransplantation oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn</li> </ul>
VX11-770-109	<p>Interventionsarm<sup>d</sup>: Ivacaftor<sup>e</sup> oral alle 12 Stunden mit einer fettreichen Mahlzeit, über 84 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg als Granulat (Alter 2 bis &lt; 6 Jahre und Körpergewicht &lt; 14 kg)</li> <li>▪ 75 mg als Granulat (Alter 2 bis &lt; 6 Jahre Körpergewicht ≥ 14 kg)</li> </ul> <p>+ BSC<sup>b</sup></p> <p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <p>Beibehaltung der Vortherapie</p> <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ moderate und starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A (einschließlich pflanzlicher Medikamente und Grapefruit / Grapefruitsaft)</li> </ul>
<p>a: Dosisanpassungen von Ivacaftor waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen von Ivacaftor mussten mit dem medizinischen Monitor von Fall zu Fall abgestimmt werden.</p> <p>b: In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation 4 Wochen vor Beginn der Studie VX11-770-108 bis zum Ende der Beobachtung beizubehalten.</p> <p>c: Änderung mit Amendment 04; vorher waren alle Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A verboten</p> <p>d: In den Beobachtungsarm der Studie wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen.</p> <p>e: Zu jeder Studienvisite wurde die Ivacaftor-Dosis überprüft und gegebenenfalls angepasst. Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen mussten mit dem medizinischen Monitor von Fall zu Fall abgestimmt werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CYP3A: Cytochrom P450 3A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109)

Studie Charakteristika Kategorie	VX11-770-108, Part B		VX11-770-109	
	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg
	N <sup>a</sup> = 10	N <sup>a</sup> = 24	N <sup>a</sup> = 5	N <sup>a</sup> = 27
Alter [Jahre], MW (SD)	2 (0,5)	4 (0,8)	2 (0,6)	4 (0,9)
Alter [Jahre], n (%)				
2	7 (70,0)	2 (8,3)	3 (60,0)	1 (3,7)
3	3 (30,0)	8 (33,3)	2 (40,0)	8 (29,6)
4-5	0 (0,0)	14 (58,3)	0 (0,0)	18 (66,7) <sup>b</sup>
6	–	–	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	8 / 92	k. A	k. A
Körpergewicht [kg]				
MW (SD)	12,5 (1,0)	16,8 (1,8)	12,8 (0,8)	17,5 (2,0)
Median [Min; Max]	12,8 [10,7; 13,8]	16,3 [14,0; 21,0]	12,6 [11,8; 13,9]	17,1 [14,1; 22,1]
Körpergröße [cm]				
MW (SD)	89,0 (4,1)	102,3 (6,4)	88,6 (3,0)	103,6 (6,2)
Median [Min; Max]	89,5 [84; 95]	102,0 [88; 119]	89,7 [85,0; 92,1]	103,2 [91,5; 116,1]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	15,8 (0,7)	16,1 (1,1)	16,3 (0,6)	16,3 (1,1)
Abstammung, n (%)				
weiß	10 (100,0)	24 (100,0)	5 (100,0)	27 (100,0)
Region, n (%)				
Nordamerika	9 (90,0)	17 (70,8)	k. A	k. A
Europa	1 (10,0)	7 (29,2)	k. A	k. A
CFTR-Genotyp, n (%)				
G551D/F508del	7 (70,0)	19 (79,2)	k. A	k. A
G551D/1471DELA	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
G551D/1717-1G>A	1 (10,0)	0 (0,0)	k. A	k. A
G551D/3905INST	1 (10,0)	0 (0,0)	k. A	k. A
G551D/394DELTT	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
G551D/G551D	1 (10,0)	0 (0,0)	k. A	k. A
G551D/R117H	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
S549N/F508del	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
S549N/R553X	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup> , n (%)				
< 70 %	0 (0,0)	2 (8,3)	k. A	k. A
≥ 70 % bis ≤ 90 %	1 (10,0)	8 (33,3)	k. A	k. A
> 90 %	2 (20,0)	7 (29,2)	k. A	k. A
unbekannt / nicht gemessen	7 (70,0)	7 (29,2)	k. A	k. A

(Fortsetzung)



Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studien VX11-770-108 und VX11-770-109) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	VX11-770-108, Part B		VX11-770-109	
	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg
	N <sup>a</sup> = 10	N <sup>a</sup> = 24	N <sup>a</sup> = 5	N <sup>a</sup> = 27
fäkale Elastase-1 [ $\mu\text{g/g}$ ], n (%)				
< 200	5 (50,0)	21 (87,5)	k. A	k. A
$\geq$ 200	0 (0,0)	1 (4,2)	k. A	k. A
unbekannt	5 (50,0)	2 (8,3)	k. A	k. A
Therapieabbruch, n (%)	1 (10, 0)	0 (0)		4 (12,5) <sup>b</sup>
Studienabbruch, n (%)	1 (10, 0)	0 (0)		4 (12,5) <sup>b</sup>
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b: eigene Berechnung				
c: als % vom standardisierten Normalwert				
BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Tabelle 12: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-108)

Studie	Ivacaftor 50 mg		Ivacaftor 75 mg	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitbehandlung n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitbehandlung n (%)
<b>VX11-770-108, Part B</b>	<b>N = 10</b>	<b>N = 10</b>	<b>N = 24</b>	<b>N = 24</b>
<b>Medikamentöse Behandlung</b>				
Vitamine <sup>a</sup> mit Zink	5 (50)	6 (60)	6 (25)	9 (37,5)
Multivitamine mit Mineralien	2 (20)	2 (20)	7 (29,2)	7 (29,2)
Vitamine <sup>a</sup>	3 (30)	3 (30)	6 (25)	6 (25)
Tocopherol	2 (20)	1 (10)	5 (20,8)	5 (20,8)
Vitacitrol	2 (20)	2 (20)	0 (0)	0 (0)
Pankreatin	5 (50)	5 (50)	20 (83,3)	20 (83,3)
Pancrelipase	5 (50)	5 (50)	3 (12,5)	4 (16,7)
Natriumchlorid	4 (40)	4 (40)	13 (54,2)	14 (58,3)
Macrogol	2 (20)	2 (20)	5 (20,8)	8 (33,3)
Omeprazol	4 (40)	4 (40)	6 (25,0)	6 (25,0)
Lanzoprazol	1 (10)	1 (10)	5 (20,8)	5 (20,8)
Ursodeoxycholsäure	2 (20)	2 (20)	2 (8,3)	2 (8,3)
Tobramycin	2 (20)	3 (30)	3 (12,5)	1 (4,2)
Ciprofloxacin	2 (20)	-	0 (0)	-
Salbutamol	8 (80)	8 (80)	14 (58,3)	14 (58,3)
Fluticasonpropionat	0 (0)	0 (0)	7 (29,2)	8 (33,3)
Dornase alfa	5 (50)	5 (50)	14 (58,3)	15 (62,5)
Cetirizin Dihydrochlorid	1 (10)	1 (10)	4 (16,7)	4 (16,7)
Flucloxacillin	0 (0)	0 (0)	5 (20,8)	6 (25,0)
Colistinsulfat	-	3 (30)	-	1 (4,2)
Prednison	-	2 (20)	-	0 (0)
Amoxicillin	-	6 (60)	-	4 (16,7)
Amoxi-Clavulanico	-	1 (10,0)	-	6 (25,0)
Bactrim	-	3 (30)	-	6 (25,0)
Cefalexin	-	3 (30)	-	1 (4,2)
Ceftazidim	-	2 (20)	-	2 (8,3)
Grippeimpfung	-	2 (20)	-	4 (16,7)
Paracetamol	-	6 (60)	-	6 (25,0)
Ibuprofen	-	2 (20)	-	3 (12,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-108) (Fortsetzung)

Studie	Ivacaftor 50 mg		Ivacaftor 75 mg	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitbehandlung n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitbehandlung n (%)
<b>VX11-770-108, Part B</b>	<b>N = 10</b>	<b>N = 10</b>	<b>N = 24</b>	<b>N = 24</b>
<b>Nicht Medikamentöse Behandlung</b>				
Physiotherapie Brustkorb	10 (100)	10 (100)	19 (79,2)	19 (79,2)
a: nicht anderweitig spezifiziert n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 13: Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$  in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-109)

Studie	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg
	Begleitbehandlung n (%)	Begleitbehandlung n (%)
<b>VX11-770-109, Interventionsarm</b>	<b>N = 9</b>	<b>N = 24</b>
<b>Medikamentöse Behandlung</b>		
Salbutamol	8 (88,9)	18 (75,0)
Pankreatin	6 (66,7)	19 (79,2)
Dornase alfa	5 (55,6)	16 (66,7)
Natriumchlorid	5 (55,6)	15 (62,5)
Amoxicillin mit Clavulansäure	5 (55,6)	12 (50,0)
Vitamine <sup>a</sup> mit Zink	4 (44,4)	10 (41,7)
Amoxicillin	5 (55,6)	8 (33,3)
Paracetamol	5 (55,6)	8 (33,3)
Bactrim	2 (22,2)	10 (41,7)
Omeprazol	3 (33,3)	8 (33,3)
Pancrelipase	5 (55,6)	5 (20,8)
Azithromycin	2 (22,2)	7 (29,2)
Ciprofloxacin	3 (33,3)	6 (25,0)
Macrogol 3350	2 (22,2)	7 (29,2)
Vitamine <sup>a</sup>	3 (33,3)	6 (25,0)
Fluticasonpropionat	0 (0,0)	8 (33,3)
Lanzoprazol	1 (11,1)	7 (29,2)
Tobramycin	2 (22,2)	6 (25,0)
Tocopherol	2 (22,2)	6 (25,0)
Amoxicillin mit Kaliumclavulanat	1 (11,1)	5 (20,8)
Kohlenhydrate <sup>a</sup> mit Fetten <sup>a</sup> und Mineralien	2 (22,2)	4 (16,7)
Ibuprofen	4 (44,4)	2 (8,3)
Ivacaftor	1 (11,1)	5 (20,8)
Loratadin	1 (11,1)	5 (20,8)
Multivitamine mit Mineralien	1 (11,1)	5 (20,8)
Ursodeoxylcholsäure	3 (33,3)	3 (12,5)
Cefdinir	3 (33,3)	2 (8,3)
Ceftazidim	2 (22,2)	3 (12,5)
Cetirizin Dihydrochlorid	0 (0,0)	5 (20,8)
Colecalciferol	1 (11,1)	4 (16,7)
Flucloxacillin	1 (11,1)	4 (16,7)
Vitamin D <sup>a</sup>	1 (11,1)	4 (16,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Begleitbehandlung ( $\geq 15\%$  in mindestens 1 Studienarm) – Non-RCT mit Ivacaftor + BSC (Studie VX11-770-109) (Fortsetzung)

Studie	Ivacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg
	Begleitbehandlung n (%)	Begleitbehandlung n (%)
<b>VX11-770-109, Interventionsarm</b>	<b>N = 9</b>	<b>N = 24</b>
<b>Nicht Medikamentöse Behandlung</b>		
Physiotherapie Brustkorb	9 (100,0)	21 (87,5)
a: nicht anderweitig spezifiziert n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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

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

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 1 Allel des CFTR-Gens und FEV <sub>1</sub> 40–90 % des standardisierten Normalwerts 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 Normalwerts) über 24 Wochen sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
VX08-770-103 (6-11 Jahre)	RCT, doppelblind, parallel, 2-phasige Studierendurchführung (Part A und B)	Kinder im Alter von 6–11 Jahren mit zystischer Fibrose und der G551D-Mutation in mindestens 1 Allel des CFTR-Gens mit einem Körpergewicht von ≥ 15 kg und FEV <sub>1</sub> 40–105 % des standardisierten Normalwerts 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 Normalwerts) über 24 Wochen sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Charakterisierung der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für die Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für die Nutzenbewertung.

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.

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.

d: Part A der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

e: 3 der eingeschlossenen Teilnehmer und Teilnehmerinnen haben keine Studienmedikation erhalten.

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

Tabelle 15: 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> nicht erlaubt:</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 1. Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase</li> <li>▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor 1. 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> nicht erlaubt:</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 1. Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase</li> <li>▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor 1. 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. 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. BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		



Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

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> )

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

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
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)
<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 1 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 VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103

Tabelle 17: Definition der Exazerbationen in den Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103

Studie VX11-770-108 Extensionsstudie VX11-770-109 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)	Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)
<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>▪ Abnahme in FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) ≥ 10 % vom höchsten Wert innerhalb von 6 Monaten vor Verabreichung der 1. Dosis, ohne Ansprechen auf Salbutamol (falls zutreffend)</li> <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 Anstrengung 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 Hauptperzentils 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 FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; i. v.: intravenös</p>	

Tabelle 18: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom): Gegenüberstellung der Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)		Extensionsstudie Studie VX11-770-109 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)		Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis nach 84 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	34	0 (0)	33 <sup>a</sup>	0 (0)	20	0 (0)	18	0 (0)
<b>Nebenwirkungen</b>								
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>b</sup>	34	33 (97,1)	33 <sup>a</sup>	33 (100)	20	20 (100,0)	18	17 (94,4)
SUEs <sup>b</sup>	34	6 (17,6)	33 <sup>a</sup>	11 (33,3)	20	4 (20,0)	18	4 (22,2)
Abbruch wegen UEs	34	1 (2,9)	33 <sup>a</sup>	1 (3,0)	20	0 (0)	18	1 (5,6)
<p>a: 1 Patient oder 1 Patientin mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 150 mg enthalten</p> <p>b: 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.</p> <p>BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;</p> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle 19: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, dichotom): Gegenüberstellung der Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)		Extensionsstudie Studie VX11-770-109 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)		Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> / Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse (n <sub>E</sub> / Patientenjahre)
<b>Morbidität</b>								
pulmonale Exazerbationen								
Definition 1 <sup>a</sup>	34	35 (2,27 <sup>b</sup> )	33 <sup>c</sup>	40 (0,75 <sup>b</sup> )		k. A.		k. A.
Definition 2 <sup>a</sup>	34	6 (0,39 <sup>b</sup> )	33 <sup>c</sup>	9 (0,17 <sup>b</sup> )		k. A.		k. A.
Definition 3 <sup>a</sup>		k. A.		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>	34	4 (0,26 <sup>b</sup> )	33 <sup>c</sup>	9 (0,17 <sup>b</sup> )		k. A.		k. A.
Definition 2 <sup>a</sup>	34	0 (0)	33 <sup>c</sup>	4 (0,07 <sup>b</sup> )		k. A.		k. A.
Definition 3 <sup>a</sup>		k. A.		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 17 aufgeführt.								
b: eigene Berechnung								
c: 1 Patient oder 1 Patientin mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 150 mg enthalten								
BSC: Best supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n <sub>E</sub> : Anzahl von Ereignissen								

Tabelle 20: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig): Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie VX11-770-108 (Kinder, 2 bis 5 Jahre)			Extensionsstudie Studie VX11-770-109 (Kinder, 2 bis 5 Jahre) (Werte bezogen auf Studienbeginn von Studie VX11-770-108)				Studie VX08-770-103 (Kinder, 6 bis 11 Jahre)					
	Ivacaftor + BSC			Ivacaftor + BSC				Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC		
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> (Woche 24) MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn (VX11- 770-108) MW (SD)	Änderung Woche 24 (insg. 48 Wochen) <sup>c</sup> MW (SD)	Änderung Studienende (Woche 84, [insg. 108 Wochen]) <sup>c</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> (Woche 48) MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> (Woche 48) MW (SD)
<b>Lungenfunktionsparameter</b>													
FEV <sub>1</sub> (absolute Veränderung) <sup>d</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				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>d</sup>	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>			keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>				20	85,03 (12,86)	14,67 (19,69)	14	83,42 (19,61)	2,46 (12,34)
LCI <sub>2,5</sub>	k. A.			k. A.				k. A. <sup>f</sup>					
<b>weitere Parameter</b>													
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	32	0,13 (0,80)	0,37 (0,42)	28 <sup>g</sup>	0,13 (0,81)	0,18 (0,60)	0,27 (0,64)	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)	32	15,98 (1,03)	0,32 (0,54)	28 <sup>g</sup>	15,97 (1,04)	0,00 (0,83)	0,14 (0,97)	20	17,64 (2,77)	1,46 (0,94)	14	17,51 (1,62)	0,36 (0,81)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig): Studien VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 (Fortsetzung)

<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: bezieht sich auf den Unterschied zwischen Messzeitpunkt in der Studie VX11-770-109 (Woche 24 oder Woche 84) und Studienbeginn der Studie VX11-770-108, sodass sich insgesamt eine Dauer von 48 bzw. 108 Wochen ergibt.</p> <p>d: als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik</p> <p>e: In der Studie VX11-770-108 lagen für diesen Endpunkt bereits zu Studienbeginn nur für ca. 59 % der Patientinnen und Patienten Daten vor.</p> <p>f: k. A., FEV<sub>1</sub> wurde allerdings nur für 2 von 38 Kindern erhoben</p> <p>g: unklar, ob 1 Patient oder 1 Patientin mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 150 mg enthalten ist</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; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung</p>
--

**Anhang D – Ergänzende Informationen zur Studie VX15-770-123**

Tabelle 21: Charakterisierung der Studie VX15-770-123 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX15-770-123	RCT, doppelblind, 2-phasige Studien-durchführung (Cross-over mit 2 randomisierten Behandlungsphasen [Part 1] und anschließender offener Behandlung [Part 2] <sup>b</sup> )	Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren mit bestätigter zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR-Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, mit einem Körpergewicht von $\geq 8$ kg bis $< 25$ kg zu Studienbeginn	Part 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ivacaftor (50 mg oder 75 mg)<sup>c</sup> – Washout – Placebo (N = 8)</li> <li>▪ Placebo – Washout – Ivacaftor (50 mg oder 75 mg)<sup>c</sup> (N = 6)</li> </ul> Part 2 <sup>b</sup> Ivacaftor (50 mg, 75 mg oder 150 mg) <sup>c</sup> (N = 10)	Screening: 28 Tage Part 1 (randomisiert) Behandlungsphase 1: 8 Wochen Washout-Phase: 8 Wochen Behandlungsphase 2: 8 Wochen Part 2 <sup>b</sup> (offen, ohne Washout nach Part 1) Behandlung: 120 Wochen Follow-up-Telefonkontakt nach 4 Wochen	7 Zentren in Australien, Kanada, Vereinigtes Königreich 05/2016–08/2017	primär: absolute Veränderung LCI <sub>2,5</sub> über 8 Wochen sekundär: Symptomatik, UEs
<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: Part 2 wurde frühzeitig abgebrochen, da im Studienverlauf Ivacaftor im Rahmen der Indikationserweiterung die Zulassung für 2- bis 5-jährige Kinder erhielt. Der pU stellt keine Ergebnisse dar.</p> <p>c: abhängig vom Körpergewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Körpergewicht <math>&lt; 14</math> kg an Tag 1: 50 mg</li> <li>▫ Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg und <math>&lt; 25</math> kg an Tag 1: 75 mg</li> <li>▫ Körpergewicht <math>\geq 25</math> kg an Tag 1: 150 mg</li> </ul> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; LCI: Lung Clearance Index; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						



Tabelle 22: Charakterisierung der Intervention der Studie VX15-770-123 – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX15-770-123		
Part 1 (randomisiert)	Behandlungsphase 1 (Tag 1 bis Woche 8)	
	Ivacaftor <sup>a</sup> , oral als Granulat, alle 12 Stunden mit einer fettreichen Mahlzeit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg)</li> <li>▪ 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg und &lt; 25 kg)</li> </ul> + BSC <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> , oral, alle 12 Stunden
	Washout-Phase Woche 8 bis Woche 16 ± 5 Tage	
	Behandlungsphase 2 (Woche 16 bis Woche 24)	
	Placebo <sup>a</sup> , oral, alle 12 Stunden	Ivacaftor <sup>a</sup> als Granulat, oral, alle 12 Stunden mit einer fettreichen Mahlzeit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg)</li> <li>▪ 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg und &lt; 25 kg)</li> </ul> + BSC <sup>b</sup>
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>		
Beibehaltung der Vortherapie nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ moderate und starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A (einschließlich pflanzlicher Medikamente und Grapefruit / Grapefruitsaft) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Behandlung</li> <li>▪ Organtransplantation oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn</li> </ul>		
Part 2 <sup>c</sup> (offen)	Ivacaftor <sup>d</sup> , oral als Granulat <sup>e</sup> , alle 12 Stunden mit einer fettreichen Mahlzeit, über 120 Wochen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg (Körpergewicht &lt; 14 kg)</li> <li>▪ 75 mg (Körpergewicht ≥ 14 kg und &lt; 25 kg)</li> <li>▪ 150 mg (Körpergewicht ≥ 25 kg)</li> </ul> + BSC <sup>b</sup>	
<b>Vor- und Begleitbehandlung</b>		
Siehe Part 1		
<p>a: Zu Beginn der Behandlungsphase 2 konnte die Dosis von Ivacaftor gewichtsabhängig angepasst werden. Dosisanpassungen aufgrund von Toxizität waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen mussten mit dem medizinischen Monitor von Fall zu Fall abgestimmt werden.</p> <p>b: In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation ab Beginn der Studie bis zum Ende der Beobachtung beizubehalten.</p> <p>c: Offene Behandlungsphase ohne Washout-Phase nach Part 1. Dieser Part wurde, laut pU, aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor nicht abgeschlossen und der pU stellt keine Ergebnisse dar.</p> <p>d: Die Dosis von Ivacaftor konnte während der gesamten Studiendauer gewichtsabhängig angepasst werden.</p> <p>e: Die 150-mg-Dosis konnte auch in Form einer Tablette verabreicht werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CYP3A: Cytochrom P450 3A; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ULN: obere Grenze des Normalbereichs</p>		

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX15-770-123)

<b>Studie Charakteristika Kategorie</b>	<b>Placebo + BSC / Washout / Ivacaftor + BSC</b>	<b>Ivacaftor + BSC / Washout / Placebo + BSC</b>
<b>VX15-770-123, Part 1</b>	N <sup>a</sup> = 6	N <sup>a</sup> = 8
Alter zu Baseline [Jahre], MW (SD)	4 (1)	4 (1)
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	50 / 50
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	17,5 (0,9)	16,9 (2,9)
Median [Min; Max]	17,2 [16,7; 18,6]	16,1 [14,5; 22,9]
Körpergröße [cm]		
MW (SD)	106,5 (2,9)	101,0 (6,9)
Median [Min; Max]	105,8 [103,0; 111,7]	99,6 [93,6; 113,5]
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	15,5 (0,7)	16,5 (1,0)
Abstammung, n (%)		
weiß	6 (100,0)	8 (100,0)
Region, n (%)		
Australien	3 (50,0)	3 (37,5)
Kanada	1 (16,7)	0
Vereinigtes Königreich	2 (33,3)	5 (62,5)
CFTR-Genotyp, n (%)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch <sup>b</sup> , n (%)	1 (16,7)	1 (12,5)
Studienabbruch <sup>b</sup> , n (%)	1 (16,7)	1 (12,5)
	<b>Ivacaftor + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
	N <sup>c</sup> = 13	N <sup>c</sup> = 13
LCI <sub>2,5</sub> zu Baseline		
MW (SD)	8,7 (0,9)	8,6 (1,0)
fäkale Elastase-1 zu Baseline [µg/g]		
MW (SD)	78 (169)	78 (169)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: In beiden Armen hat jeweils 1 Patientin oder 1 Patient in der 2. Behandlungsphase wegen kommerzieller Verfügbarkeit des Medikaments die Therapie und auch die Studie abgebrochen.		
c: Full Analysis Set		
BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; MW: Mittelwert; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; LCI: Lung Clearance Index; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 24: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC, ergänzende Darstellung (Studie VX15-770-123)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>VX15-770-123</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	13	0 (0,0)	13	0 (0,0)	n. b.
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen					
Definition 1 <sup>b</sup>	13	8 (61,5)	13	6 (46,2)	k. A.
Definition 2 <sup>b</sup>	13	8 (61,5)	13	5 (38,5)	k. A.
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	13	1 (7,7)	13	0 (0,0)	k. A.
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	13	11 (84,6)	13	11 (84,6)	–
SUEs	13	0 (0,0)	13	0 (0,0)	n. b.
Abbruch wegen UEs	13	0 (0,0)	13	0 (0,0)	n. b.
<p>a: In Part 1 der Studie brachen 2 Kinder (jeweils 1 Kind pro Studienarm) während der 2. Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Kinder nur Werte für die 1. Behandlungsphase vorliegen. Kinder, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS bzw. Safety Set beinhaltet demnach nur 13 Kinder je Studienarm.</p> <p>b: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen entsprechen denen in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109, siehe Tabelle 17. Das Kriterium zum FEV<sub>1</sub> ist dabei in Liste A für Studie VX15-770-123 nicht enthalten.</p> <p>BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 25: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC, ergänzende Darstellung (Studie VX15-770-123)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 8 <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 8 <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>VX15-770-123</b>							
<b>Lungenfunktions- parameter</b>							
LCI <sub>2,5</sub> (absolute Veränderung)	12	8,68 (0,92) <sup>c</sup>	-0,54 (1,60) <sup>d</sup>	11	8,61 (0,95) <sup>c</sup>	-0,11 (0,88) <sup>d</sup>	k. A.; 0,212 <sup>e</sup>
<b>Weitere Parameter</b>							
BMI z-score (absolute Veränderung)	13	0,43 (0,69)	0,23 (0,39)	13	0,38 (0,72)	0,09 (0,62)	k. A.
BMI (absolute Veränderung)	13	16,12 (1,05)	0,32 (0,59)	13	16,10 (1,07)	0,13 (0,79)	k. A.
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Änderung zu Woche 8 und der Berechnung des p-Werts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn basieren auf 13 Patientinnen und Patienten unter Ivacaftor und 13 unter Placebo. In Part 1 der Studie brachen 2 Kinder (jeweils 1 Kind pro Studienarm während der 2. Behandlungsphase die Studie aufgrund von kommerziell verfügbarem Ivacaftor ab, sodass für diese Kinder nur Werte für die 1. Behandlungsphase vorliegen. Kinder, die die Studie abgebrochen haben, wurden nicht ersetzt und fehlende Werte nicht imputiert. Das FAS beinhaltet demnach nur 13 Kinder je Studienarm.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c: Die Werte zu Beginn der Behandlungsphase waren für Ivacaftor + BSC (N = 13): 8,70 (1,46) und für Placebo + BSC (N = 12): 8,61 (0,55). Es gehen Werte von Beginn beider Ivacaftor + BSC-Behandlungsphasen ein.</p> <p>d: Die Änderung Woche 8 in Bezug auf Beginn der Behandlungsphase betrug für Ivacaftor + BSC (N = 12): -0,56 (1,95) und für Placebo + BSC (N = 10): 0,05 (0,84). Es gehen Werte von Beginn beider Placebo + BSC-Behandlungsphasen ein.</p> <p>e: t-Test für verbundene Stichproben, der die Differenzen von Messzeitpunkt zu Studienbeginn, über alle Messzeitpunkte nach Studienbeginn hinweg gemittelt, zwischen den Patientinnen und Patienten unter Ivacaftor + BSC und den gleichen Patientinnen und Patienten unter Placebo + BSC vergleicht. p-Wert bei zugrunde liegenden Behandlungsphasen-Baselinewerten: 0,157</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

#### **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.

<b>Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
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)?