



IQWiG-Berichte – Nr. 972

**Ivacaftor
(zystische Fibrose,
6 Monate bis < 18 Jahre,
mit R117H-Mutation) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-52
Version: 1.0
Stand: 29.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 Monate bis < 18 Jahre, mit R117H-Mutation) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.06.2020

Interne Auftragsnummer

A20-52

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O.F. Wagner, Frankfurter Referenzzentrum für seltene Erkrankungen (FRZSE), Universitätsklinikum Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Vanessa Voelskow
- Katharina Biester
- Katharina Hirsch
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT01614457

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Benefit Assessment, NCT01614457

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung.....	9
2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	11
2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ab 6 Monate bis < 6 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	13
2.4.1 Studienpool.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	14
2.5.1 Studienpool.....	14
2.5.2 Studiencharakteristika	14
2.5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.5.3.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.5.3.2 Verzerrungspotenzial	24
2.5.3.3 Ergebnisse	25
2.5.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	32
2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	34
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	34
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	36
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 G, Abschnitt 3.2)	36
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	36

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	36
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 G, Abschnitt 3.3).....	39
3.2.1	Behandlungsdauer	39
3.2.2	Verbrauch	39
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	39
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	39
3.2.6	Versorgungsanteile	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	41
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	41
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	42
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
5	Literatur	48
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2: Population von 6 bis < 18 Jahre).....		51
Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI z-Score (Fragestellung 2: Population von 6 bis < 18 Jahre)		55
Anhang C – Ergänzende Informationen zur Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) aus der Studie VX11-770-110		56
Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		63

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor	9
Tabelle 5: Studienpool (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 9: Bestehende Behandlung bei Studienbeginn und Begleitbehandlung (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ...	21
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	27
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	28
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	33
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC	34
Tabelle 18: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 19: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	37
Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	41
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	42

Tabelle 23: Häufige UEs (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	52
Tabelle 24: Häufige SUEs (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	54
Tabelle 25: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI z-Score (stetig) (Population von 6 bis < 18 Jahre), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	55
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	56
Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	58
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	59
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	60
Tabelle 30: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert, stetig) und BMI (stetig) (≥ 18 Jahre), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
FEV1	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 25.06.2020 übermittelt.

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 G (Abschnitt 3.1) und Modul 4 G des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen vorliegt.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt		
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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 entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Übertragung der Ergebnisse der Studie VX11-770-110 von Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten < 18 Jahren nicht möglich

Der pU gibt an, ausschließlich die RCT VX11-770-110 für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Den Zusatznutzen von Ivacaftor leitet er unter Berücksichtigung der Ergebnisse der erwachsenen Patientinnen und Patienten ab, ohne dabei nach den Fragestellungen der vorliegenden Bewertung zu unterscheiden. Dabei geht er von einer Übertragbarkeit der

Ergebnisse von der Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren aus.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf die für die vorliegende Bewertung relevante Population von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) zu übertragen ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet, weder für die Übertragung auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) noch auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren (Fragestellung 2). Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus den Daten der Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 für keine der beiden Populationen übertragen. Dies wird nachfolgend begründet.

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.

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der RCT VX11-770-110 für Erwachsene und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zeigen sich – wie bei einer progredienten Erkrankung zu erwarten – Unterschiede in den klinischen Charakteristika der Populationen. So haben etwas mehr als die Hälfte der Erwachsenen ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von < 70 %, während das keinen der 6- bis < 18-Jährigen betrifft. Außerdem sind deutlich mehr der Erwachsenen von *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion betroffen (ca. 64 %) als bei den ab 6- bis < 18-Jährigen (ca. 11 %). Bei den Ergebnissen zu Endpunkten zeigen sich zudem nicht gleichgerichtete Ergebnisse in der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Während sich bei Erwachsenen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ivacaftor + BSC zeigt, zeigt sich für Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (zudem mit gegenläufigem Effektschätzer). Der ergänzend dargestellte Endpunkt FEV₁ zeigt gegenläufige Effekte in beiden Populationen. Außerdem zeigen sich bei einer qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Erwachsenen und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren nicht gleichgerichtete Ergebnisse bei einzelnen Domänen.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten und aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose sowie des hohen Altersunterschieds zwischen den Teilpopulationen der RCT VX11-770-110 davon auszugehen, dass sich die Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Erwachsenen, die im Mittel ca. 40 Jahre alt waren. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zu übertragen. Zudem ist es daher auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Erwachsenen auf noch jüngere Kinder, nämlich von 6 Monaten bis < 6 Jahren, zu übertragen. Die oben beschriebenen Daten sprechen gegen die Übertragbarkeit der Effekte von den Erwachsenen aus der Studie

VX11-770-110 auf Kinder ab 6 Monaten bis < 6 Jahren sowie auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahre.

Darüber hinaus legt der pU für Kinder von 6 Monaten bis < 6 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 Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ab 6 Monate bis < 6 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, legt der pU keine relevanten Daten vor. Es gibt daher für diese Altersgruppe keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die RCT VX11-770-110 eingeschlossen, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten randomisiert. Für die Fragestellung 2 wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren betrachtet.

Die Behandlung mit Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 1 Tablette Ivacaftor 150 mg gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war das (FEV₁, als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der Studie VX11-770-110 wurde empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die in den 4 Wochen vor Studienbeginn auf eine stabile Medikation der zystischen Fibrose eingestellt

waren, bis zum Studienende auf dieser Medikation verbleiben sollten. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose wie z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war für Patientinnen und Patienten grundsätzlich möglich. Jedoch bestanden in der Studie VX11-770-110 gravierende Einschränkungen für Begleittherapie mit inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung. Diese war innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation bis kurz vor Studienende nicht erlaubt bzw. musste vor Studienbeginn zur Aufnahme in die Studie abgesetzt werden. Kurz vor Studienende gab es eine Protokolländerung, welche die Einnahme von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung ermöglichte (Studienbeginn: 03.07.2012; Protokolländerung vom 11.06.2013; Studienende am 25.10.2013). Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist daher davon auszugehen, dass es für sie nicht möglich war, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung eingeschlossen wurden, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Alter von 6 bis < 18 Jahren in den 4 Wochen vor Studienbeginn und im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 G zwar nach Art der Therapie für die Gruppen Antibiotika, inhalative Medikation und Physiotherapie vor. Aufgeschlüsselte Angaben nach Wirkstoffen und solchen zu Pankreasenzymen sowie Vitaminpräparaten sind allerdings ausschließlich für die gesamte Studienpopulation verfügbar. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass in der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren zu Studienbeginn besonders häufig eine Behandlung mit inhalativer Medikation und Physiotherapie bestand. Den vorliegenden Daten ist nicht zu entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Studienverlauf, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend stellt die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose, bis kurz vor Studienende. Die genannten Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie VX11-770-110 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft.

Wie oben beschrieben wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht davon ausgegangen, dass die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne von BSC darstellt. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung daher reduziert. Auf Basis der Studie VX11-70-110 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Es traten keine pulmonalen Exazerbationen, und dementsprechend auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, im Studienverlauf auf. Es ergibt sich daraus für diese beiden Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R, Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

Für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R zur Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung – erhoben mit dem CFQ-R

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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:

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Damit gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt			
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX11-770-110 wurden nur 2 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen vorliegt. Dabei soll Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und < 25 kg als Granulat angewendet werden. Bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg ist eine Anwendung als Tabletten vorgesehen [2,3].

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt		
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Allerdings unterscheidet der pU nicht nach den dargestellten Fragestellungen (siehe auch Abschnitt 2.3.1). Die vorliegende Bewertung erfolgt den gemäß Altersgruppen getrennten Fragestellungen 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 entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben gemeinsam für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor (Stand zum 05.05.2020)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor (letzte Suche am 05.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor (letzte Suche am 08.06.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor (letzte Suche am 05.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor (letzte Suche am 16.07.2020)

Durch die Überprüfung wurde neben der auch vom pU für die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT VX11-770-110 keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU stellt außerdem neben der RCT VX11-770-110 noch weitere Untersuchungen ergänzend dar. Für diese weiteren Untersuchungen führt der pU weder für die Intervention noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Informationsbeschaffung durch. Er begründet das Vorlegen dieser weiteren Untersuchungen damit, dass diese von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Zulassung herangezogen worden seien. Es handelt sich dabei um Daten aus den beiden Studien VX12-770-112 und VX15-770-122, die der pU ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzustreben deskriptiv darstellt. Der pU gibt an, die Ergebnisse dieser Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Sein Studienpool zur Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor umfasst ausschließlich die oben genannte RCT VX11-770-110.

Bei der Studie VX12-770-112 [4,5] handelt es sich um eine offene nicht randomisierte Extensionsstudie mit 2 Armen, die der pU bereits in seinem Dossier zu Ivacaftor bei Erwachsenen mit der gleichen Genmutation A19-68 [6,7] ergänzend vorgelegt hatte. In den Interventionsarm der Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor in der RCT VX11-770-110 oder 2 weiteren Interventionsstudien Ivacaftor als Intervention erhielten. Außerdem gab es einen Beobachtungsarm (ohne Intervention), in den Patientinnen und Patienten aufgenommen werden konnten, die vorangehend mindestens 4 Wochen Ivacaftor erhalten und sich in der Extensionsstudie gegen eine Aufnahme in den Ivacaftor-Arm entschieden haben. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Aus dieser Extensionsstudie stellt der pU die Daten der Patientinnen und Patienten < 18 Jahren ergänzend dar, die vorher in der Studie VX11-770-110 eingeschlossen waren.

Die Studie VX15-770-122 [4] ist eine registerbasierte Beobachtungsstudie, wobei der pU für das zugrunde liegende Register der verantwortliche Sponsor ist. Der pU gibt an, dass in der Studie verfügbare Daten aus dem Versorgungsalltag von entsprechenden Patientinnen und Patienten aus dem US-amerikanischen (Cystic Fibrosis Foundation)CFF-Register [8] erfasst wurden. Die Studie besteht aus insgesamt 2 Kohorten mit Patientinnen und Patienten mit R117H-Mutation im Alter zwischen 2 Jahre bis < 18 Jahre. In einer Kohorte wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine Behandlung mit Ivacaftor zwischen 2015 und 2016 initiiert worden war und für die 36 Monate vor und nach dem Therapiebeginn Daten gesammelt wurden. Die Erfassung der Daten vor Therapiebeginn erfolgte retrospektiv. Nach dem Studieneinschluss wurden die Patientinnen und Patienten prospektiv weiter beobachtet. In einer historischen Kohorte wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im CFF-Patientenregister erfasst waren und zwischen 2009 und 2011 keine Behandlung mit

Ivacaftor erhielten. In seinem Dossier stellt der pU deskriptiv die Daten für 36 Monate vor und nach Therapiebeginn mit Ivacaftor, ohne einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzustreben, ergänzend dar.

Insgesamt besteht, wie bereits oben beschrieben, der Studienpool des pU zur Nutzenbewertung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet aus der RCT VX11-770-110. Die vom pU im Dossier ergänzend dargestellten Daten der beiden Studien VX12-770-112 und VX15-770-122, werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da sich aufgrund des fehlenden Vergleichs keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen. Darüber hinaus ist die Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung für die Intervention und für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sichergestellt.

2.3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor liegt für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren) keine relevante Studie vor. Für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren) wird die RCT VX11-770-110 herangezogen, in die Kinder ab 6 Jahren eingeschlossen wurden. Dabei sind für Fragestellung 2 die Daten der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren relevant (siehe Abschnitt 2.5).

Übertragung der Ergebnisse der Studie VX11-770-110 von Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten < 18 Jahren nicht möglich

Der pU gibt an, ausschließlich die RCT VX11-770-110 für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Den Zusatznutzen von Ivacaftor leitet er unter Berücksichtigung der Ergebnisse der erwachsenen Patientinnen und Patienten ab, ohne dabei nach den Fragestellungen der vorliegenden Bewertung zu unterscheiden. Dabei geht er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren aus. Er begründet dies mit einer ausreichenden Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus der Intervention, Erscheinungsbild der Erkrankung sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Erwachsene (≥ 18 Jahre) und Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf die für die vorliegende Bewertung relevante Population von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet, weder für die Übertragung auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) noch auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren (Fragestellung 2). Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus den Daten der Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 für keine der beiden Populationen übertragen. Dies wird nachfolgend begründet.

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.

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der RCT VX11-770-110 für Erwachsene und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zeigen sich – wie bei einer progredienten Erkrankung zu erwarten – Unterschiede in den klinischen Charakteristika der Populationen (siehe Tabelle 8 und Tabelle 26). So haben etwas mehr als die Hälfte der Erwachsenen einen FEV₁ von < 70 %, während das bei den 6- bis < 18-Jährigen keine der Patientinnen und Patienten betrifft. Außerdem sind deutlich mehr der Erwachsenen von *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion betroffen (ca. 64 %) als bei den ab 6- bis < 18-Jährigen (ca. 11 %). Auch die Ergebnisse zu den Endpunkten für die beiden Altersgruppen unterscheiden sich deutlich voneinander (siehe hierzu die Ergebnisse zu 6- bis < 18-Jährigen in Tabelle 15 und zu den Erwachsenen in Tabelle 29). Insbesondere zeigen sich nicht gleichgerichtete Ergebnisse in der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Während sich bei Erwachsenen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ivacaftor + BSC zeigt, zeigt sich für Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied. Dabei ist der Effektschätzer zudem gegenläufig zum Ergebnis bei den Erwachsenen. Auch ein weiterer Parameter zur Lungenfunktion, der ergänzend dargestellte Endpunkt FEV₁, zeigt gegenläufige Effekte. Außerdem zeigen sich bei einer qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Erwachsenen und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren nicht gleichgerichtete Ergebnisse bei den Endpunkten körperliches Wohlbefinden und Körperbild.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten und aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose sowie des hohen Altersunterschieds zwischen den Teilpopulationen der RCT VX11-770-110 davon auszugehen, dass sich die Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren (relevante Teilpopulation für Fragestellung 2) in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Erwachsenen, die im Mittel ca. 40 Jahre alt waren. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zu übertragen. Zudem ist es daher auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Erwachsenen auf noch jüngere Kinder, nämlich von 6 Monaten bis < 6 Jahren, zu übertragen. Die oben beschriebenen Daten sprechen gegen die Übertragbarkeit der Effekte von den Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 auf Kinder ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung) sowie auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahre (Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung).

Darüber hinaus legt der pU für Kinder von 6 Monaten bis < 6 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 Informationsbeschaffung zur Intervention oder zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.

2.4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ab 6 Monate bis < 6 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

2.4.1 Studienpool

Wie bereits in Abschnitt 2.3 beschrieben legt der pU keine geeigneten Daten vor zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 6 Monaten bis < 6 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, legt der pU keine relevanten Daten vor. Es gibt daher für diese Altersgruppe keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für diese Altersgruppe nicht belegt.

2.5 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

2.5.1 Studienpool

Für die Fragestellung 2 wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
VX11-770-110	ja	ja	nein	nein ^d	ja [9-11]	ja [4,6]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Fragestellung 2 wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren der Studie VX11-770-110 betrachtet. Diese Studie ist bereits aus der Bewertung von Ivacaftor bei Erwachsenen mit der gleichen Genmutation bekannt. Damals wurde aus dieser Studie die Teilpopulation der Erwachsenen für die Bewertung herangezogen.

Der pU stellt in seinem aktuellen Dossier die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren der Studie VX11-770-110 dar.

2.5.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Population von 6 bis < 18 Jahre) – 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 ^a
VX11-770-110	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen und FEV ₁ von 40–105 % bzw. 40–90 % zum Zeitpunkt des Screenings ^b	Ivacaftor (N = 34) Placebo (N = 36 ^c) davon relevante Teilpopulation (< 18 Jahre): Ivacaftor (n = 10) Placebo (n = 10 ^c)	Screening und Run-in ^d bis zu 35 Tage Behandlung: 24 Wochen ^e Nachbeobachtung ^f : maximal 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation	27 Zentren in Vereinigtes Königreich und USA 07/2012–10/2013	primär: FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert): 40 bis 105 % bei Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren; 40 bis 90 % bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren c. 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt. d. Fortsetzung der Begleitbehandlung in stabiler Dosis ab 4 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation e. Die Studie wurde vor Behandlungsende aller Patientinnen und Patienten beendet; der pU begründet dies damit, dass die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Dadurch haben 3 Patientinnen und Patienten in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (2 im Ivacaftor- und 1 im Vergleichsarm) nicht die ganze Behandlungsphase durchlaufen. f. Im Anschluss an die Nachbeobachtung bestand die Möglichkeit der Teilnahme an der offenen Extensionsstudie VX12-770-112 (Behandlung mit Ivacaftor oder Beobachtung ohne Ivacaftorbehandlung); für Details siehe Abschnitt 2.3. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX11-770-110	Ivacaftor 150 mg, oral als Tablette, alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ^a + BSC ^b	Placebo, oral, alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ^a + BSC ^b
Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u> ▪ jegliche CYP3A Induktoren oder Inhibitoren einschließlich bestimmter pflanzlicher Präparate (z. B. Johanniskraut), Grapefruit innerhalb von 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase ▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb von 4 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bis Studienende^c ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn		
a. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen waren nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt. b. Zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo sollte die Basismedikation in stabiler Dosierung von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtung weitergenommen werden. c. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine inhalative, hypertone Kochsalzlösung erhielten, mussten sich zur Aufnahme in die Studie einer 4-wöchigen Auswasch-Phase unterziehen. Mit Protokolländerung vom 11.06.2013 war eine über den Studienzeitraum stabile Begleitmedikation mit inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung erlaubt, falls diese schon bei Studienbeginn angewendet wurde. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung eingeschlossen wurden. BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die Studie VX11-770-110 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Als Einschlusskriterium zur Definition der zystischen Fibrose mussten folgende Kriterien erfüllt sein: eine chronische sinopulmonale Erkrankung und entweder ein Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische Fibrose-verursachende Mutationen.

Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (6 bis 11, 12 bis 17, ≥ 18 Jahre) und dem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) als Anteil am standardisierten Normalwert in Prozent (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %).

Die Behandlung mit Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie (siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten).

Die Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 1 Tablette Ivacaftor 150 mg (Tagesgesamtdosis: 300 mg). Dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht ≥ 25 kg den Vorgaben der Fachinformation für Filmtabletten [2]. In die Studie VX11-770-110 konnten auch Patientinnen und Patienten ab einem Gewicht von 15 kg

eingeschlossen werden. Bei einem Gewicht zwischen 5 kg bis 24 kg soll Ivacaftor gemäß Zulassung in Form von Granulat angewendet werden [3]. Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der RCT VX11-770-110 ein Gewicht < 25 kg hatten. Anhand der verfügbaren Angaben wird jedoch nicht angenommen, dass dies eine Konsequenz für die Bewertung hat.

Primärer Endpunkt der Studie war FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Im Anschluss an die Nachbeobachtung bestand die Möglichkeit der Teilnahme an der unverblindeten Extensionsstudie VX12-770-112. Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie Ivacaftor. Aber auch Patientinnen und Patienten, die der Teilnahme an der Studie im Ivacaftor-Arm nicht zustimmten, hatten die Möglichkeit an der Studie in einem Beobachtungsarm (ohne Ivacaftorgabe) teilzunehmen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulation von Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivacaftor + BSC N ^a = 10	Placebo + BSC N ^a = 9
VX11-770-110		
Alter [Jahre], MW (SD)	9 (2)	10 (3)
Altersgruppen [Jahre], n (%)		
6 bis 11	9 (90 ^b)	8 (89 ^b)
12 bis 17	1 (10 ^b)	1 (11 ^b)
Geschlecht [w / m], %	60 / 40	44 / 56
Körpergewicht [kg]		
MW (SD)	37,8 (20,0)	37,1 (12,6)
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Körpergröße [cm]		
MW (SD)	137,6 (17,6)	142,9 (12,8)
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
BMI z-Score		
MW (SD)	0,4 (1,0)	0,0 (0,9)
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
fäkale Elastase [µg/g]		
< 200	0 (0)	0 (0)
≥ 200	10 (100)	8 (88,9)
nicht angegeben	0 (0)	1 (11,1)
LCI, MW (SD)	k. A.	k. A.
Abstammung, weiß n (%)	10 (100)	9 (100)
Region, n (%)		
Europa	2 (20,0)	0 (0)
Nordamerika	8 (80,0)	9 (100)
Genotyp, n (%)		
R117H / F508del	9 (90,0)	6 (66,7)
R117H / R117H	0 (0)	1 (11,1)
R117H / W1282X	0 (0)	1 (11,1)
R117H / 2184insA	0 (0)	1 (11,1)
R117H / S489X	1 (10,0)	0 (0)
Poly-T-Status auf R117H-Allel, n (%)		
5T	4 (40,0)	6 (66,6)
7T	6 (60,0)	3 (33,3)
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert), n (%)		
< 70 %	0 (0)	0 (0)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	4 (40,0)	3 (33,3)
> 90 %	6 (60,0)	6 (66,7)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivacaftor + BSC N ^a = 10	Placebo + BSC N ^a = 9
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD) ^c	61,9 (22,2) ^d	74,7 (26,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion, n (%)	1 (10,0)	1 (11,1)
Therapieabbruch ^e , n (%)	1 (10,0)	0 (0)
Studienabbruch ^e , n (%)	1 (10,0)	0 (0)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnungen c. Gemäß Einschlusskriterien konnten auch Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchlorid-Konzentration < 60 mmol/l eingeschlossen werden, wenn – zusätzlich zu einer chronischen sinopulmonalen Erkrankung – 2 zystische Fibrose verursachende Mutationen vorlagen. d. Bei 1 Patientin / Patienten im Ivacaftor + BSC-Arm fehlen Angaben zur Schweißchlorid-Konzentration. e. Die Studie wurde vor Behandlungsende aller Patientinnen und Patienten beendet; der pU begründet dies damit, dass die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Dadurch haben 3 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (2 im Ivacaftor- und 1 im Vergleichsarm) nicht die ganze Behandlungsphase durchlaufen. BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, k. A.: keine Angabe; LCI: Lung Clearance Index; Max: maximal; Min: minimal; MW: Mittelwert; 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		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren nahezu alle im Alter von 6 Jahren bis 11 Jahren. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn eine normale Lungenfunktion (FEV₁: > 90 %), gemessen über den FEV₁ als % vom standardisierten Normalwert, auf. Auch der mittlere Body-Mass-Index(BMI) z-Score zeigt zu Studienbeginn keine relevante Abweichung von einem alters- und geschlechtsspezifischen Normalgewicht an.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass alle in die Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten erhielten und daher die eingesetzten Behandlungen die klinische Versorgungspraxis der BSC abbilden.

In der Studie VX11-770-110 wurde empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die in den 4 Wochen vor Studienbeginn auf eine stabile Medikation der zystischen Fibrose eingestellt waren, bis zum Studienende auf dieser Medikation verbleiben sollten. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose wie z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war für Patientinnen und Patienten grundsätzlich möglich. Jedoch bestanden in der Studie VX11-770-110 gravierende Einschränkungen für Begleittherapie mit inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung. Diese war innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation bis kurz vor Studienende nicht erlaubt bzw. musste vor Studienbeginn zur Aufnahme in die Studie abgesetzt werden. Kurz vor Studienende gab es eine Protokolländerung, welche die Einnahme von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung ermöglichte (Studienbeginn: 03.07.2012; Protokolländerung vom 11.06.2013; Studienende am 25.10.2013). Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist daher davon auszugehen, dass es für sie nicht möglich war, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (Population von 6 bis < 18 Jahre) ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung eingeschlossen wurden, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Alter von 6 bis < 18 Jahren in den 4 Wochen vor Studienbeginn und im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 G zwar nach Art der Therapie für die Gruppen Antibiotika, inhalative Medikation und Physiotherapie vor. Aufgeschlüsselte Angaben nach Wirkstoffen und solchen zu Pankreasenzymen sowie Vitaminpräparaten sind allerdings ausschließlich für die gesamte Studienpopulation verfügbar (siehe die Dossierbewertung A19-68).

Tabelle 9 zeigt die Arten der Therapien der relevanten Teilpopulation im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die als Vor- bzw. Begleitbehandlungen in der eingeschlossenen Studie verabreicht wurden.

Tabelle 9: Bestehende Behandlung bei Studienbeginn und Begleitbehandlung (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Art der Therapie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC		
	Bestehende Behandlung bei Studienbeginn n (%)	Begleitbehandlung n (%)		Bestehende Behandlung bei Studienbeginn n (%)	Begleitbehandlung n (%)	
		Initiiert ^a	Gesamt ^b		Initiiert ^a	Gesamt ^b
VX11-770-110	N = 10	N = 10	N = 10	N = 9	N = 9	N = 9
Medikamentöse Behandlung						
Antibiotika (insgesamt)	3 (30,0)	4 (40,0)	7 (70,0)	4 (44,4)	3 (33,3)	7 (77,8)
Antibiotika (i. v.)	0 (0)	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inhalative Medikation ^c (insgesamt)	9 (90,0)	0 (0)	9 (90,0) ^d	7 (77,8)	1 (11,1)	8 (88,9) ^d
Inhalative Mukolytika	5 (50,0)	0 (0)	5 (50,0) ^d	6 (66,7)	0 (0)	6 (66,7) ^d
Broncho- dilatatoren	9 (90,0)	0 (0)	9 (90,0) ^d	7 (77,8)	1 (11,1)	8 (88,9) ^d
Nicht medikamentöse Behandlung						
Physiotherapie	6 (60,0)	0 (0)	6 (60,0) ^d	8 (88,9)	0 (0)	8 (88,9) ^d
a. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine solche Therapie erhielten b. Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Zeitpunkt des Beginns der Medikation c. unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Anwendung inhalativer Kochsalzlösung unter den Patientinnen und Patienten mit inhalativer Medikation ist d. eigene Berechnung BSC: Best supportive Care; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass in der relevanten Teilpopulation zu Studienbeginn besonders häufig eine Behandlung mit inhalativer Medikation und Physiotherapie bestand. Den vorliegenden Daten ist nicht zu entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Studienverlauf, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Die Daten der Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110 zeigen, dass die Patientinnen und Patienten insgesamt als Begleitmedikation die regelhaft verwendeten Medikamente für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben (siehe Tabelle 22 in Anhang A der Dossierbewertung A19-68). Diese umfasste in der Gesamtpopulation unter anderem Dornase alfa, Antibiotika, Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Schmerzmittel, Vitaminpräparate und physiotherapeutische Maßnahmen. Es ist jedoch fraglich inwiefern diese Aussage über die Begleitmedikation der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren übertragbar ist.

Zusammenfassend stellt die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose [12], bis kurz vor Studienende. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleitmedikation nach Wirkstoffen für die relevante Teilpopulation sowie Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf. Diese Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.5.3.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX11-770-110 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 G) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Über die patientenrelevanten Endpunkte hinausgehend werden folgende Endpunkte ergänzend in Anhang B und dargestellt:

- Lungenfunktion mittels FEV₁

Der Endpunkt FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV₁

verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.

Der pU betrachtet wie in Modul 4 D zur Bewertung von Ivacaftor bei Erwachsenen mit derselben Genmutation den FEV₁ sowohl als patientenrelevanten Endpunkt als auch als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität [7]. Dabei wurde in den vom pU zitierten Quellen die Surrogatvalidität des FEV₁ nicht vorgebracht. In seinem aktuellen Dossier benennt der pU keine neuen Aspekte. Für eine ausführliche Begründung, warum der Endpunkt FEV₁ nicht als valider Surrogatendpunkt für die Mortalität betrachtet werden kann, siehe die Dossierbewertung A19-68 zum Wirkstoff Ivacaftor bei Erwachsenen mit einer R117H-Mutation, Abschnitt 2.7.4.32.

- Alters- und geschlechtsabhängiger BMI z-Score

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI z-Score hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI z-Score als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI z-Score als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI z-Score der relevanten Teilpopulation in der Studie VX11-770-110 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI z-Score ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

2.5.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Studienebene	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX11-770-110	N	N	N	N	N	N	N	N
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht davon ausgegangen, dass die im Vergleichsarm der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne von BSC darstellt (siehe Abschnitt 2.5.1). Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose, bis kurz vor Studienende. Darüber hinaus sind die Angaben zur Vor- und Begleitmedikation für die relevante Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) nicht umfassend. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Studie VX11-70-110 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.5.3.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
VX11-770-110					
Mortalität					
Gesamtmortalität	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Nebenwirkungen^a					
UEs (ergänzend dargestellt)	10	8 (80,0)	9	9 (100,0)	–
SUEs	10	1 (10,0) ^b	9	0 (0)	2,73 [0,12; 59,57]; 0,523 ^c
Abbruch wegen UEs	10	0 (0)	9	0 (0)	–
a. Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; Für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektioese pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor. b. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dem im Ivacaftor + BSC-Arm aufgetretenen Ereignis (PT „Obstipation“) um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt (siehe Tabelle 24). c. eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch) (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen); p-Wert mittels unbedingtem exaktem Test [CSZ-Methode nach [13]) BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
VX11-770-110					
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	–
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	–
a. hergeleitet auf Basis der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; der pU beschreibt in seinem Dossier, dass er keine Analysen zur Anzahl pulmonaler Exazerbationen darstellt, da keine Ereignisse aufgetreten sind					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n _E : Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig)
(Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
VX11-770-110							
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^{d, e}							
Atmungssystem	9	93,52 (6,94)	-1,39 (8,19)	8	89,93 (7,99)	3,57 (9,45)	-4,87 [-14,76; 5,01]; 0,303
gastrointestinale Symptome	8	77,78 (33,33)	16,67 (27,89)	8	87,50 (17,25)	4,76 (12,60)	0,49 [-6,88; 7,86]; 0,885
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität) ^{d, e}							
körperliches Wohlbefinden	9	88,89 (11,78)	-6,48 (32,09)	8	83,51 (12,78)	2,98 (13,14)	-11,73 [-29,63; 6,16]; 0,180
Gefühlslage	9	81,94 (6,91)	6,25 (9,77)	8	79,17 (16,06)	3,21 (9,83)	3,15 [-4,09; 10,40]; 0,365
soziale Einschränkungen	9	64,29 (17,66)	10,32 (13,27)	8	64,48 (22,46)	4,08 (17,59)	7,13 [-3,24; 17,50]; 0,162
Körperbild	9	91,36 (10,80)	-3,70 (15,18)	8	90,28 (12,51)	6,35 (12,60)	-11,06 [-23,55; 1,43]; 0,078
Essstörungen	9	87,65 (23,20)	-5,56 (9,30)	8	75,00 (23,57)	12,70 (21,69)	13,74 [-4,46; 31,94]; 0,127
Therapiebelastung	9	71,61 (24,29)	11,11 (12,17)	8	58,33 (20,36)	14,29 (17,82)	-2,41 [-19,81; 15,00]; 0,768
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patientin oder Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und dem jeweiligen CFQ-R-Domänen-Score; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. d. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. e. Die Domänen Gewichtsprobleme (Symptomatik) sowie Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sind ausschließlich in den Fragebogen für Patientinnen und Patienten ≥ 14 Jahre enthalten; in der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) lagen nur für 1 Patientin bzw. Patienten Daten vor; daher erfolgte durch den pU keine Darstellung der Ergebnisse zu diesen Domänen. BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung							

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist wie in Abschnitt 2.5.3.2 dargestellt reduziert. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird der Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation abgeleitet. Dies weicht vom pU insofern ab, als dass er den Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Teilpopulation der Erwachsenen bewertet. Er äußert sich daher nicht zum Zusatznutzen von Ivacaftor auf der Ebene der Endpunkte in der relevanten Teilpopulation für Fragestellung 2. Im Folgenden wird daher die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen bei einzelnen Endpunkten nicht angegeben.

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Operationalisierung

In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- neue oder verstärkte Hämoptyse
- verstärkter Husten
- verstärkte Dyspnoe
- Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen:

- pulmonale Exazerbationen
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse und die Ereignisrate (Anzahl der Ereignisse / Patientenjahre) herangezogen, um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bildet dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

Ergebnisse

Es traten keine pulmonalen Exazerbationen, und dementsprechend auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf auf. Es ergibt sich daraus für diese beiden Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

Operationalisierung

Das in der Studie VX11-770-110 verwendete krankheitsspezifische patientenberichtete Instrument CFQ-R zur Erfassung der Symptomatik umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern- / Betreuer-Version (siehe für eine Beschreibung der Fragebogen bspw. [14]). In der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation waren fast alle Patientinnen und Patienten zwischen 6 bis 11 Jahren alt (jeweils 1 in den Studienarmen war zwischen 12 und 17 Jahren alt). Für diese wurde die entsprechende Version für die Altersgruppe der 6- bis 11-Jährigen verwendet und per Interview durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt oder eine Vertreterin bzw. einen Vertreter gemeinsam mit den Kindern ausgefüllt. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren füllten den der Altersgruppe entsprechenden Fragebogen eigenständig aus.

Da in der Altersgruppe von 12 bis < 18 Jahren Daten ausschließlich für 1 Patientin bzw. Patienten vorliegen, wertet der pU ausschließlich die in den Fragebogen-Versionen für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren enthaltenen Domänen aus. Dadurch geht die Domäne Gewichtsprobleme nicht in Auswertung der Symptomatik ein. Es liegen somit zur Symptomatik für die vorliegende Nutzenbewertung Informationen zur Domäne Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R vor.

Ergebnisse

Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

Für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R zur Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde wie die Symptomatik über die beschriebenen Versionen des CFQ-R erhoben. Analog dem Vorgehen bei der Symptomatik wurden vom pU auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Domänen aus der Version für 6- bis 11-Jährige ausgewertet. Dies sind Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R vor.

Ergebnisse

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 wurden Ereignisse der Grunderkrankung der zystischen Fibrose mit erfasst. Der pU adressiert in seinem aktuellen Dossier die Kritik aus der Dossierbewertung A19-68 und legt Auswertungen der UEs vor, in denen das Ereignis der Grunderkrankung „Infektioese pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (Preferred Term [PT]) nicht enthalten ist. Dies ist sachgerecht. Bei dem einzigen in der Studie aufgetretenen SUE „PT Obstipation“ (im Ivacaftor + BSC-Arm; siehe Tabelle 24) kann es sich sowohl um ein UE als auch um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt.

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Im Studienverlauf traten keine Abbrüche wegen UEs auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.5.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen. Diese Voraussetzungen sind aufgrund der wenigen Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation (Ivacaftor: N = 10; Placebo: N = 9) nicht erfüllt. Analog dem Vorgehen des pU werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: -1,39 vs. 3,57 MD: -4,87 [-14,76; 5,01] p = 0,303	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: 16,67 vs. 4,76 MD: 0,49 [-6,88; 7,86] p = 0,885	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: -6,48 vs. 2,98 MD: -11,73 [-29,63; 6,16] p = 0,180	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	mittlere Veränderung: 6,25 vs. 3,21 MD: 3,15 [-4,09; 10,40] p = 0,365	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen	mittlere Veränderung: 10,32 vs. 4,08 MD: 7,13 [-3,24; 17,50] p = 0,162	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: -3,70 vs. 6,35 MD: -11,06 [-23,55; 1,43] p = 0,078	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: -5,56 vs. 12,70 MD: 13,74 [-4,46; 31,94] p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 11,11 vs. 14,29 MD: -2,41 [-19,81; 15,00] p = 0,768	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Population 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	10,0 % vs. 0 % RR: 2,73 [0,12; 59,57] p = 0,523	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 %	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
BSC: Best supportive Care	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Es gibt daher für diese Altersgruppe keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt			
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX11-770-110 wurden nur 2 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unter Berücksichtigung der Studienergebnisse für die Teilpopulation der Erwachsenen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet, ohne Angaben zu dessen Wahrscheinlichkeit zu machen.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 G (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 [16] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Die Zielpopulation unterteilt sich (siehe Tabelle 4) in

- Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 6 bis < 18 Jahren (Fragestellung 2).

Gemäß der Fachinformation [16] ist zusätzlich die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab 5 kg Körpergewicht zu berücksichtigen. Außerdem ist bei Patientinnen und Patienten ab 25 kg Körpergewicht die Zulassung auf das Alter ab 6 Jahren beschränkt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsstörung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen, bisher nicht gedeckten medizinischen Bedarf ab, den Ivacaftor adressiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [17]. Der Berichtsband 2018 liefert Daten aus 90 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6340 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Tabelle 19):

Tabelle 19: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs	6340
	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs mit einer Genotypisierung	6289
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation	57
2	ab 6 Monaten bis < 18 Jahren: 40,7 %	23
3	GKV-Anteil: 87,9 %	20
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

1) Der pU zieht 6289 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs heran, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde. Auf Basis der für dieses Kollektiv angegebenen Anzahl von 57 Allelen mit R117H-Mutation [17] geht der pU von der gleichen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation aus. Dies entspricht 0,91 % (= 57 / 6289).

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren. Hierzu berechnet der pU aus der Grafik zur Altersstruktur des Register-Auswertungskollektivs im oben genannten Berichtsband 2018 [17] den Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren (40,7 %). Der pU trifft des Weiteren die Annahme, dass die Anzahl der Kinder über 6 Monaten, die weniger als 5 kg wiegen, sehr gering ist und somit in den Berechnungen nicht weiter zu berücksichtigen ist.

3) Mit einem GKV-Anteil von 87,9 % [18,19] geht der pU von 20 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine R117H-Mutation aufweisen und im Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren sind. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation getrennt nach Fragestellung legt der pU nicht vor.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 20 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet eine Anzahl von 6289 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung im Jahr 2018 [17]. 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 Einwilligungs-

erklärungen vorliegen. Dies hat der pU für ein früheres 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 [20]. Zwar liegt im Berichtsband 2018 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) [21] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Außerdem gibt der pU 57 Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation an. Tatsächlich handelt es sich um 57 Allele mit einer R117H-Mutation. Die dadurch entstandene Abweichung ist jedoch als vernachlässigbar anzusehen.

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die R117H-Mutation und für die Patientengruppe im Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren ergeben 26 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Bei Annahme der gleichen Altersverteilung wie im gesamten Register-Auswertungskollektiv (ca. 29 % im Alter ab 6 bis < 18 Jahren auf Basis des Berichtsbands 2018 [17]) ergibt sich folgende Aufteilung:

- 7 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 1 und
- 19 Patientinnen und Patienten in der Fragestellung 2.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [17] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [17,22] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU von der gleichen Prävalenz wie für das Jahr 2019 aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [17] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 G (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat für beide Fragestellungen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich eine BSC. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

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

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 01.04.2020 wieder.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [5]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass für Ivacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor betragen 201 955,67 €. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und sind plausibel. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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 [16] ergeben, sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Anwendungsgebiete, wobei das Teilanwendungsgebiet der Erwachsenen nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist.

- Ivacaftor-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.
- Ivacaftor-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt			
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX11-770-110 wurden nur 2 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, davon	20	Die vom pU errechnete Anzahl von 20 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus eigenen Berechnungen lassen sich 26 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten (7 Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 6 Monaten bis < 6 Jahren und 19 Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 6 bis < 18 Jahren).
	ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	k. A.	
	ab 6 bis < 18 Jahren	k. A.	
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: 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 € ^a	Kommentar
Ivacaftor + BSC	Patientinnen und Patienten mit	201 955,67 ^b + Kosten für BSC	Die Angabe ist plausibel.
BSC	zystischer Fibrose in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a. Angaben des pU b. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

1.8.1 Kalydeco®-Granulat

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

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 (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Säuglinge ab 6 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1-13 zu behandeln.

Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Monaten

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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese

Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

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

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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

Gegenanzeigen

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

1.8.2 Kalydeco®-Tabletten

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit CF, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette Kalydeco 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit (siehe Art der Anwendung).

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*Kalydeco-Monotherapie*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren 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 ≤ 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 1-14). 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 1-14).

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Kalydeco-Monotherapie
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)	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 6 Monaten 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.

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

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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 150 mg Filmtabletten. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kalydeco 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022332>.
4. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(7): 524-533.
5. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil 1* 2020; (31): 1512-1516.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren mit R117H-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-68 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 837). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-68_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/>.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry [online]. [Zugriff: 20.08.2020]. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry>.
9. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the R117H-CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000387-19/results>.
10. Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis (CF) who have the R117H-CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation (KONDUCT) (KONDUCT): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.02.2015 [Zugriff: 23.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01614457>.

11. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the R117H-CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 23.07.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19.
12. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17(2): 153-178.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 844). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
16. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 03.02.2020 [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200609148313/anx_148313_de.pdf.
17. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018 [online]. [Zugriff: 18.02.2020]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF19 Bund; Stand: März [online]. [Zugriff: 31.03.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2020Bund_Maerz_2020.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 8. Januar [online]. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
20. 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: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

21. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose? [online]. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.

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

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2: Population von 6 bis < 18 Jahre)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. Es sind jedoch keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten.

Tabelle 23: Häufige UEs^a (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
	N = 10	N = 9
VX11-770-110		
Gesamtrate UEs^c	8 (80,0)	9 (100,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (20,0)	5 (55,6)
Husten	1 (10,0)	2 (22,2)
Schmerzen im Oropharynx	1 (10,0)	2 (22,2)
Rhinorrhoe	1 (10,0)	1 (11,1)
Nasenverstopfung	0 (0)	1 (11,1)
Lungenrasseln	0 (0)	1 (11,1)
Nasenödeme	1 (10,0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (40,0)	4 (44,4)
Sinusitis	1 (10,0)	2 (22,2)
Träger einer bakteriellen Erkrankung	2 (20,0)	0 (0)
Grippe	0 (0)	1 (11,1)
Lippeninfektion	0 (0)	1 (11,1)
Otitis media	0 (0)	1 (11,1)
virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	1 (11,1)
Bronchitis	1 (10,0)	0 (0)
Ohreninfektion	1 (10,0)	0 (0)
Scharlach	1 (10,0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (10,0)	0 (0)
Windpocken	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (40,0)	3 (33,3)
Schmerzen Oberbauch	1 (10,0)	2 (22,2)
Abdominalschmerz	2 (20,0)	0 (0)
Obstipation	1 (10,0)	1 (11,1)
Diarrhoe	1 (10,0)	1 (11,1)
Erbrechen	1 (10,0)	1 (11,1)
Übelkeit	1 (10,0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (20,0)	3 (33,3)
Fieber	1 (10,0)	3 (33,3)
grippeähnliche Erkrankung	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	3 (33,3)
Kontaktdermatitis	0 (0)	1 (11,1)
Ekzem	0 (0)	1 (11,1)
einwachsender Nagel	0 (0)	1 (11,1)

Tabelle 23: Häufige UEs^a (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 10	Placebo + BSC N = 9
Erkrankungen des Nervensystems	2 (20,0)	2 (22,2)
Kopfschmerz	2 (20,0)	2 (22,2)
Untersuchungen	1 (10,0)	2 (22,2)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (11,1)
Bilirubin im Blut erhöht	0 (0)	1 (11,1)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	1 (10,0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (22,2)
Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung	0 (0)	2 (22,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (10,0)	1 (11,1)
Periorbitale Blutung	0 (0)	1 (11,1)
Bänderzerrung	1 (10,0)	0 (0)
Muskelzerrung	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (11,1)
Ohrschmerzen	0 (0)	1 (11,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (11,1)
Arthralgie	0 (0)	1 (11,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	0 (0)	1 (11,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (10,0)	0 (0)
Eisenmangel	1 (10,0)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektioese pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a (Population von 6 bis < 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 10	Placebo + BSC N = 9
VX11-770-110		
Gesamtrate SUEs^c	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (10,0)	0 (0)
Obstipation	1 (10,0)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektioese pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI z-Score (Fragestellung 2: Population von 6 bis < 18 Jahre)

Tabelle 25: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI z-Score (stetig) (Population von 6 bis < 18 Jahre), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wer ^c
VX11-770-110							
FEV ₁ ^d (absolute Veränderung) ^e	10	96,50 (8,69)	-3,02 (2,45)	9	93,39 (8,02)	4,71 (5,75)	-5,78 [-11,10; -0,45]; 0,035
FEV ₁ ^d (relative Veränderung) ^e	10	96,50 (8,69)	-2,97 (2,30)	9	93,39 (8,02)	5,24 (6,69)	-6,17 [-12,22; -0,12]; 0,046
BMI z-Score ^f (absolute Veränderung) ^g	10	0,35 (0,99)	0,05 (0,43)	9	0,04 (0,89)	0,03 (0,39)	-0,07 [-0,26; 0,13]; 0,474
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patientin oder Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) sowie beim Endpunkt BMI z-Score nach BMI z-Score zu Studienbeginn; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. d. als % vom standardisierten Normalwert e. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. f. für Alter und Geschlecht adjustierter BMI g. Höhere Werte bedeuten ein höheres Gewicht pro Quadratmeter; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung							

Anhang C – Ergänzende Informationen zur Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) aus der Studie VX11-770-110

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivacaftor + BSC N ^a = 24	Placebo + BSC N ^a = 26
VX11-770-110		
Alter [Jahre], MW (SD)	38 (12)	41 (13)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	62 / 38
BMI [kg/m ²], MW (SD)	26,9 (5,2)	24,9 (5,7)
Abstammung, weiß, n (%)	24 (100,0)	26 (100,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	16 (66,7)	21 (80,8)
Europa	8 (33,3)	5 (19,2)
Genotyp, n (%)		
R117H / F508del	19 (79,2)	19 (73,1)
R117H / R117H	1 (4,2)	0 (0)
R117H / andere Mutation	4 (16,7) ^b	6 (23,1) ^b
R117H / unbekannt	0 (0)	1 (3,8)
Poly-T-Status auf R117H-Allel		
5T	17 (70,8)	21 (80,8)
7T	6 (25,0)	4 (15,4)
unbekannt	1 (4,2)	1 (3,8)
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert), n (%)		
< 70 %	13 (54,2)	15 (57,5)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	10 (41,7)	11 (42,3)
> 90 %	1 (4,2)	0 (0)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD) ^c	69,3 (24,1)	73,0 (17,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion, n (%)	14 (58,3)	18 (69,2)
Pankreasinsuffizienz (Elastase-1 im Stuhl < 200 µg/g)	2 (8,3)	5 (19,2)
Therapieabbruch ^d , n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
Studienabbruch ^d , n (%)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ivacaftor + BSC N ^a = 24	Placebo + BSC N ^a = 26
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten in der für A19-68 relevanten Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) aus der RCT VX11-770-110 [13] Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. Gemäß Einschlusskriterien konnten auch Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchlorid-Konzentration < 60 mmol/l eingeschlossen werden, wenn – zusätzlich zu einer chronischen sinopulmonalen Erkrankung – 2 zystische Fibrose verursachende Mutationen vorlagen. d. Die Studie wurde vor Behandlungsende aller Patientinnen und Patienten beendet; der pU begründet dies damit, dass die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Dadurch haben 4 Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation der Erwachsenen (2 im Ivacaftor- und 2 im Vergleichsarm) nicht die ganze Behandlungsphase durchlaufen. e. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der für die Nutzenbewertung A19-68 relevanten Teilpopulation der Erwachsenen liegen nicht vor; Angaben für die Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110: Therapieabbruch: 2 (5,9 %) im Ivacaftor- und 0 (0 %) im Placeboarm BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV₁: 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 27: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
VX11-770-110					
Mortalität					
Gesamtmortalität	24	0 (0)	26	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	24	23 (95,8)	26	26 (100)	–
SUEs ^a	24	2 (8,3)	26	6 (23,1)	0,36 [0,08; 1,62]; 0,160
Abbruch wegen UEs	24	0 (0)	26	0 (0)	–
a. darunter sind auch Ereignisse der Grunderkrankung erfasst (PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“); ohne Erfassung dieser Ereignisse zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (es verbleibt 1 Patientin oder Patient mit SUE Zellulitis (PT) im Ivacaftor-Arm versus 0 Patientinnen und Patienten mit SUEs im Vergleichsarm) b. eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse n_E (n_E /Patienten- jahre) ^a	N	Anzahl Ereignisse n_E (n_E /Patienten- jahre) ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^b
VX11-770-110					
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	24	13 (1,23 ^c)	26	17 (1,51 ^c)	0,74 [0,35; 1,56]; 0,434
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	24	2 (0,19 ^c)	26	7 (0,62 ^c)	0,33 [0,07; 1,61]; 0,171
a. Die Ereignisrate (n_E/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten) b. Negativ-Binomialmodell: Behandlung als fester Effekt, adjustiert nach kontinuierlichem Wert zu Studienbeginn von FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und log(Studienzeit) als „Offset“ c. eigene Berechnung BSC: Best supportive Care; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
VX11-770-110							
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^d							
Atmungssystem	24	68,43 (19,12)	14,66 (20,37)	26	59,19 (23,20)	-0,72 (21,27)	12,10 [4,52; 19,68]; 0,002 Hedges' g: 0,91 [0,32; 1,50]
gastrointestinale Symptome	24	90,28 (15,48)	-2,12 (13,89)	26	83,76 (20,90)	-4,83 (11,02)	0,95 [-4,13; 6,03]; 0,708
Gewichtsprobleme	24	93,06 (19,61)	0,00 (21,08)	26	88,46 (22,98)	-4,35 (23,15)	2,10 [-4,99; 9,20]; 0,554
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität) ^d							
körperliches Wohlbefinden	24	71,01 (27,84)	10,52 (24,67)	26	60,90 (32,96)	-3,62 (25,42)	10,42 [2,10; 18,75]; 0,015 Hedges' g: 0,71 [0,13; 1,29]
Gefühlslage	24	90,00 (11,96)	2,54 (9,30)	26	79,23 (21,44)	-2,61 (11,32)	6,04 [1,88; 10,20]; 0,005 Hedges' g: 0,83 [0,25; 1,42]
Vitalität	24	63,89 (18,17)	11,11 (21,14)	26	53,21 (22,37)	-4,35 (19,60)	12,59 [3,76; 21,41]; 0,006 Hedges' g: 0,82 [0,23; 1,40]
soziale Einschränkungen	24	73,15 (16,44)	5,82 (18,30)	26	66,24 (21,77)	0,48 (10,45)	6,61 [0,45; 12,76]; 0,036 Hedges' g: 0,61 [0,04; 1,18]
Rollenfunktion	24	90,97 (11,50)	3,57 (12,79)	26	78,85 (20,44)	-6,52 (19,62)	2,76 [-4,16; 9,68]; 0,425
Körperbild	24	89,81 (15,69)	3,17 (12,24)	26	86,32 (16,12)	-3,38 (13,16)	3,39 [-0,99; 7,77]; 0,126
Essstörungen	24	92,13 (15,18)	2,65 (15,68)	26	92,74 (11,31)	-6,76 (19,17)	5,04 [0,69; 9,39]; 0,024 Hedges' g: 0,66 [0,08; 1,23]
Therapiebelastung	24	75,00 (20,79)	1,06 (7,78)	26	61,11 (21,60)	5,80 (12,02)	-3,28 [-9,74; 3,18]; 0,312

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende ^b MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
subjektive Gesundheits-einschätzung	24	74,07 (16,60)	8,99 (18,80)	26	59,40 (25,52)	-1,45 (16,17)	6,22 [-2,47; 14,90]; 0,157

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

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

c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patientin oder Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und jeweiligem CFQ-R Domänen-Score; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.

d. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

Tabelle 30: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert, stetig) und BMI (stetig) (≥ 18 Jahre), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^b MW (SD)	
VX11-770-110							
FEV ₁ ^d (absolute Veränderung) ^e	24	67,03 (15,37)	7,43 (6,88)	26	62,21 (14,41)	0,72 (6,10)	5,47 [1,05; 9,89]; 0,017
FEV ₁ ^d (relative Veränderung) ^e	24	67,03 (15,37)	12,03 (12,45)	26	62,21 (14,41)	0,36 (11,89)	10,85 [2,78; 18,92]; 0,010
BMI (absolute Veränderung)	24	26,89 (5,23)	0,60 (0,82)	26	24,95 (5,71)	0,25 (0,74)	0,32 [-0,17; 0,80]; 0,192
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patientin oder Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) sowie beim Endpunkt BMI nach BMI zu Studienbeginn; es bleibt unklar, ob sich das Ergebnis auf den Effekt über alle Messzeitpunkte oder auf die Differenz zum Zeitpunkt 24 Wochen bezieht. d. als % vom standardisierten Normalwert e. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + BSC. BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung							

Anhang D – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose Institut gGmbH	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

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

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

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