



IQWiG-Berichte – Nr. 837

Ivacaftor
(zystische Fibrose, ab 18 Jahren
mit R117H-Mutation) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-68
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-68

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:

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Regine Potthast
- Min Ripoll

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Nutzenbewertung, NCT01614457

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Benefit Assessment, NCT01614457

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	38
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	39
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	41
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1).....	41
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)	41
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)	41
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	42
2.7.3.2 Studienpool	43
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)	43
2.7.4.1 Studiendesign und Population	43
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	44
2.7.4.3 Ergebnisse.....	44
2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	44

2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	46
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	50
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	50
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D)	51
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)	52
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D).....	52
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D).....	52
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	53
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D)	53
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	54
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	54
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	54
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	58

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	66
	Anhang A – Begleitmedikation in der Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110.....	69
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	70
	Anhang C – Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI.....	73
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	4
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	14
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	16
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	25
Tabelle 15: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC	38
Tabelle 18: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	59
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	60
Tabelle 22: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) von Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	69
Tabelle 23: Häufige UEs– RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	71

Tabelle 24: Häufige SUEs– RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC ..	72
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	72
Tabelle 26: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert, stetig) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV ₁	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
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
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 28.08.2019 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen vorliegt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC
a: Dargestellt ist 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.

Studienpool

In die Nutzenbewertung wird die RCT VX11-770-110 eingeschlossen, 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. Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre relevant (50 Patientinnen und Patienten).

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 forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (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.

Gemäß Studienprotokoll 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. Gravierende Einschränkungen für bestimmte Begleittherapien bestanden dabei für die inhalative, hypertone 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). Ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung wurden jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (8,0 %) der relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll lagen keine weiteren Einschränkungen vor. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war mit Ausnahme der hypertonen Kochsalzlösung für Patientinnen und Patienten somit nicht ausgeschlossen.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (71,4 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation) in den 4 Wochen vor Studienbeginn als auch im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Es liegen lediglich Angaben für die gesamte Studienpopulation vor. Für diese Population zeigt sich, dass die Patientinnen und Patienten als Begleitmedikation die regelhaft verwendeten Medikamente für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb in der Gesamtpopulation vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Nur einzelne Patientinnen und Patienten begannen eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation. Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich zum Beispiel für die Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin und Tobramycin) und die Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Es fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, 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 bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 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 der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik gemessen anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R), gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des CFQ-R, Abbruch wegen UEs und Schmerzen im Oropharynx (bevorzugter Begriff, PT) wird als niedrig eingestuft. Bei der Erfassung der schwerwiegenden UEs (SUEs) wurden die Ereignisse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs, ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial für SUEs als hoch 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

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben.

- Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

- Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

- Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

In den Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen

In den Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das jeweilige

95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen Gefühlslage, Vitalität und soziale Einschränkungen

In den Domänen Gefühlslage Vitalität und soziale Einschränkungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen Gefühlslage und Vitalität dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Für die Domäne soziale Einschränkungen liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Für alle 3 Domänen liegen jedoch Effektmodifikationen durch das Merkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* (Domäne Gefühlslage) oder durch das Merkmal Geschlecht (Domäne Vitalität und soziale Einschränkungen) vor.

Für die Domäne Gefühlslage ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit positivem Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit negativem Infektionsstaus zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Für die Domänen Vitalität und soziale Einschränkungen ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

In der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation miterfasst. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Ohne Erfassung dieser Ereignisse ergibt sich 1 Patientin oder Patient mit SUEs im Ivacaftor-Arm und keine Patientin oder Patient mit SUEs im Vergleichsarm. Weder mit noch ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt 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.

Spezifische UEs

- Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)

Für den Endpunkt Schmerzen im Oropharynx zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

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:

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Morbidität (Domäne Atmungssystem des CFQ-R) sowie in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Frauen (Domänen Vitalität, soziale Einschränkung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und für Patientinnen und Patienten mit positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionsstatus (Domäne Gefühlslage). Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes auf Basis eines spezifischen UEs (Schmerzen im Oropharynx).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen vorliegt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC
a: Dargestellt ist 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.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VX11-770-110	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Für die Nutzenbewertung wird in Übereinstimmung mit dem pU die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie VX11-770-110 betrachtet.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – 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 40–90 % bzw. 40–105 % zum Zeitpunkt des Screenings ^b	Ivacaftor (N = 34) Placebo (N = 36 ^c) davon relevante Teilpopulation (≥ 18 Jahre): Ivacaftor (n = 24) Placebo (n = 26)	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
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>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</p> <p>c: 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm erhielt keine Studienmedikation und wurde in den Auswertungen nicht berücksichtigt.</p> <p>d: Stabilisierung der Begleitbehandlung während der 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>e: Die Studie wurde durch den pU vor Behandlungsende aller Patientinnen und Patienten beendet, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Dadurch haben 4 Patientinnen und Patienten in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten, erwachsenen Teilpopulation (2 im Ivacaftor- und 2 im Vergleichsarm) nicht die ganze Behandlungsphase durchlaufen.</p> <p>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); Details siehe Abschnitt 2.7.7</p> <p>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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – 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
<p>Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche CYP3A Induktoren oder Inhibitoren einschließlich bestimmte pflanzliche Präparate (z. B. Johanniskraut), Grapefruit innerhalb von 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlungsphase ▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bis Studienende^c ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn 		
<p>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. Ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung wurden jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (8,0 %) der relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die von der Medikation hätten profitieren können. BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation [3].

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 Patientinnen und Patienten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre) der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
VX11-770-110	N ^a = 24	N ^a = 26
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)
Ethnie, 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 [nmol/L], MW (SD) ^c	69,3 (24,1)	73,0 (17,3)
Pseudomonas aeruginosa-Infektion, n (%)	14 (58,3)	18 (69,2)
Pankreasinsuffizienz (Elastase-1 im Stuhl < 200 μ g/g)	2 (8,3)	5 (19,2)
Therapieabbruch ^e , n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d
Studienabbruch ^e , n (%)	0 (0)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation (≥ 18 Jahre) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: gemäß Einschlusskriterien konnten auch Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchlorid-Konzentration < 60 nmol/L eingeschlossen werden, wenn – zusätzlich zu einer chronischen sinopulmonalen Erkrankung – 2 zystische Fibrose verursachende Mutationen vorlagen.</p> <p>d: Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der für die vorliegende Nutzenbewertung 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 Interventionsarm</p> <p>e: Die Studie wurde durch den pU vor Behandlungsende aller Patientinnen und Patienten beendet, da die prädefinierte Mindestanzahl an Studienteilnehmern erreicht war. Dadurch haben 4 Patientinnen und Patienten in der relevanten, erwachsenen Teilpopulation (2 im Ivacaftor- und 2 im Vergleichsarm) nicht die ganze Behandlungsphase durchlaufen.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, 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</p>
--

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Im Vergleichsarm ist der Anteil an Frauen und Patientinnen und Patienten aus Nordamerika höher verglichen mit dem Ivacaftor + BSC-Arm. Bei den klinischen Charakteristika zeigt sich im Vergleichsarm ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion sowie Pankreasinsuffizienz gemessen an der Elastase-1 im Stuhl. Darüber hinaus ist der Anteil mit der Poly-T-Status-Variante 5T auf dem R117H-Allel, die mit einer stärker ausgeprägten Erkrankung verglichen mit der 7T-Variante einhergeht [3], höher im Vergleichsarm.

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.

Der pU gibt im Dossier 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 der Placebo-Studienarm die klinische Versorgungspraxis der BSC abbildete.

Gemäß Studienprotokoll 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. Gravierende Einschränkungen für bestimmte Begleittherapien bestanden dabei für die inhalative, hypertone

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). Ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung wurden jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (8,0 %) der relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können. Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist gemäß Studienunterlagen davon auszugehen, dass es für sie nicht möglich war, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll lagen keine weiteren Einschränkungen vor. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war mit Ausnahme der hypertonen Kochsalzlösung für Patientinnen und Patienten somit nicht ausgeschlossen.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (71,4 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation) in den 4 Wochen vor Studienbeginn als auch im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Den Studienunterlagen sind solche Angaben lediglich für die gesamte Studienpopulation der Studie zu entnehmen.

Für die Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110 zeigt sich, dass die Patientinnen und Patienten als Begleitmedikation die regelhaft verwendeten Medikamente für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben (siehe Tabelle 22 in Anhang A). Diese umfasste in der Gesamtpopulation unter anderem Dornase alfa, Antibiotika, Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Schmerzmittel, Vitaminpräparate und physiotherapeutische Maßnahmen. Ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten erhielt zudem Natriumchlorid als Begleitbehandlung, wobei wie oben beschrieben maximal 4 Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation inhalative Kochsalzlösung erhalten haben können. Mannitol (seit 2012 bei zystischer Fibrose zugelassen) wurde nicht eingesetzt.

In der Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110 blieb der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Nur einzelne Patientinnen und Patienten begannen eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation (siehe Tabelle 22, Anhang A). Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich zum Beispiel für die Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin und Tobramycin) und die Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Es fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, 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 [4], bis kurz vor Studienende. Darüber hinaus fehlen jegliche Angaben zur Begleitmedikation in der relevanten 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 2.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Verblindung						Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung		
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- 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 UEs (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 D) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie VX11-770-110 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – 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 ^a	Abbruch wegen UEs	Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Bei Erfassung der UEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben, zum Umgang mit dem Ergebnis des Endpunkts SUEs siehe Abschnitt 2.7.4.3.2

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)
VX11-770-110	N	N	N	N	N	N	H ^a	N	N

a: Bei Erfassung der UEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt SUEs siehe Abschnitt 2.7.4.3.2
 BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; H: hoch;
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung N: niedrig;
 PT: bevorzugter Begriff nach MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (gemessen anhand des CFQ-R), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des CFQ-R) und Abbruch wegen UEs wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Schmerzen im Oropharynx (PT) wird ebenfalls als niedrig eingestuft. Der pU bewertet alle Ergebnisse der UE-Endpunkte nach SOC und PT als potenziell niedrig verzerrt.

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse pulmonaler Exazerbation der zystischen Fibrose miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs, ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.4.3). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt SUEs wird daher als potenziell hoch eingestuft. Der pU geht von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt aus.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht davon ausgegangen, dass die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne von BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose, bis kurz vor Studienende. Darüber hinaus fehlen für die relevante Teilpopulation (≥ 18 Jahre) der Studie VX11-770-110 jegliche Angaben zur Vor- und Begleitmedikation inklusive Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf. 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.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 12: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
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)	–
Spezifische UEs					
Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)	24	4 (16,7)	26	0 (0)	–; 0,033 ^b
<p>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)</p> <p>b: eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ.</p> <p>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</p>					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – 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					
Morbidity					
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
<p>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)</p> <p>b: Negativ-Binomialmodell: Behandlung als fester Effekt, adjustiert nach kontinuierlichem Wert zu Studienbeginn von FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und log(Studienzeit) als „Offset“</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>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</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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							
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]; p = 0,708
Gewichts- probleme	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]; p = 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

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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)	
	subjektive Gesundheits- einschätzung	24	74,07 (16,60)	8,99 (18,80)	26	59,40 (25,52)	

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

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist wie in Abschnitt 2.4.2 dargestellt reduziert. Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidity

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben.

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' *g* betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis von Responderanalysen keinen Zusatznutzen und auf Basis der Mittelwertdifferenzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Der pU ordnet abweichend von der vorliegenden Bewertung die Domäne Atmungssystem der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU. Der pU ordnet abweichend von der vorliegenden Bewertung die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

In den Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen

In den Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für beide Domänen jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Domänen Gefühlslage, Vitalität und soziale Einschränkungen

In den Domänen Gefühlslage, Vitalität und soziale Einschränkungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen Gefühlslage und Vitalität dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Für die Domäne soziale Einschränkungen liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Für alle 3 Domänen liegen jedoch Effektmodifikationen durch das Merkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* (Domäne Gefühlslage) oder durch das Merkmal Geschlecht (Domäne Vitalität und soziale Einschränkungen) vor.

Für die Domäne Gefühlslage ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit positivem Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit negativem Infektionsstatus zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für die Domänen Vitalität und soziale Einschränkungen ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die 3 Domänen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die gesamte Population der erwachsenen Patientinnen und Patienten ableitet.

Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

In der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor +BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Domäne keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose miterfasst. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Ohne Erfassung dieser Ereignisse ergibt sich 1 Patientin oder Patient mit SUEs im Ivacaftor-Arm und keine Patientin oder Patient mit SUEs im Vergleichsarm. Weder mit noch ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt 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.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU insofern überein, als er für den Endpunkt SUEs keinen Zusatznutzen ableitet. Den Einfluss der Miterfassung der Ereignisse der pulmonalen Exazerbationen auf das Ergebnis adressiert der pU jedoch nicht.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)

Für den Endpunkt Schmerzen im Oropharynx zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet bei seiner Betrachtung der UEs nach SOC und PT keinen höheren oder geringeren Schaden ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn
- Poly-T-Status auf R117H-Allel (5T, 7T)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Merkmal Subgruppe	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)^d							
Gefühlslage							
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa							
positiv	14	87,62 (12,77)	4,44 (9,57)	18	76,30 (21,72)	-2,22 (13,25)	8,11 [2,48; 13,73]; 0,006 Hedges' g: 1,04 [0,28; 1,80]
negativ	10	93,33 (10,42)	0,00 (8,82)	8	85,83 (20,61)	-3,33 (7,13)	1,92 [-4,82; 8,66]; 0,550
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,043
Vitalität							
Geschlecht							
Männer	11	65,91 (16,01)	8,33 (10,39)	10	51,67 (19,56)	3,70 (18,69)	1,70 [-13,61; 17,01]; 0,818
Frauen	13	62,18 (20,30)	13,64 (27,96)	16	54,17 (24,53)	-9,52 (19,02)	19,85 [7,48; 32,21]; 0,003 Hedges' g: 1,25 [0,43; 2,07]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,036
soziale Einschränkungen							
Geschlecht							
Männer	11	73,23 (16,07)	2,22 (14,63)	10	62,78 (22,69)	5,56 (9,21)	-2,43 [-12,39; 7,53]; 0,610
Frauen	13	73,08 (17,40)	9,09 (21,27)	16	68,40 (21,63)	-2,78 (10,16)	12,96 [3,66; 22,27]; p = 0,008 Hedges' g: 1,08 [0,28; 1,88]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,022

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Merkmal Subgruppe	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)^d							
subjektive Gesundheitseinschätzung							
Geschlecht							
Männer	11	73,74 (18,77)	5,56 (15,93)	10	57,78 (19,46)	7,41 (17,57)	-2,76 [-20,44; 14,91]; 0,745
Frauen	13	74,36 (15,31)	12,12 (21,35)	16	60,42 (29,25)	-7,14 (12,79)	14,22 [3,81; 24,63], 0,009
Gesamt							Hedges' g: 1,05 [0,26; 1,85]
						Interaktion:	p-Wert = 0,038
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>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.</p> <p>d: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Domäne Gefühlslage

Für die Domäne Gefühlslage des CFQ-R liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten mit positivem Infektionsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit positivem Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dagegen zeigt sich für die Domäne Gefühlslage für Patientinnen und Patienten mit negativem Infektionsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Domänen Vitalität, soziale Einschränkungen und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen Vitalität, soziale Einschränkungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R liegen jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor+ BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit werden die Effekte jeweils als relevante Effekte interpretiert.

Es ergibt sich für Frauen für die Domänen Vitalität, soziale Einschränkungen und subjektive Gesundheitseinschätzung jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dagegen zeigen sich für die Domänen Vitalität, soziale Einschränkungen und subjektive Gesundheitseinschätzung für Männer keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

2.5 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 [6].

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.

2.5.1 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).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend beschrieben.

Der pU macht keine Angaben, ob es sich bei den Angaben zur Domäne Atmungssystem des CFQ-R um schwerwiegende / schwere oder nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse

handelt. In der vorliegenden Bewertung wird die Domäne Atmungssystem des CFQ-R der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Die Zuordnung ist für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ohne Konsequenz, da sich aus dieser Domäne aus anderen Gründen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten lässt.

Bei dem spezifischen UE Schmerzen im Oropharynx handelt es sich um einen Endpunkt der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, da die in den Endpunkt eingehenden Ereignisse alle nicht schwer / nicht schwerwiegend sind.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Anzahl Ereignisse/Patientenjahre bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	keine Todesfälle	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	n _E (n _E /Patientenjahre): 13 (1,23) vs. 17 (1,51) Rate Ratio: 0,74 [0,35; 1,56]; p = 0,434;	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	n _E (n _E /Patientenjahre): 2 (0,19) vs. 7 (0,62) Rate Ratio: 0,33 [0,07; 1,61]; p = 0,171	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 14,66 vs. -0,72 MD: 12,10 [4,52; 19,68]; p = 0,002 Hedges' g: 0,91 [0,32; 1,50] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: -2,12 vs. -4,83 MD: 0,95 [-4,13; 6,03]; p = 0,708	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme	mittlere Veränderung: 0,00 vs. -4,35 MD: 2,10 [-4,99; 9,20]; p = 0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: 10,52 vs. -3,62 MD: 10,42 [2,10; 18,75]; p = 0,015 Hedges' g: 0,71 [0,13; 1,29] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		
Infektionsstatus Pseudomonas aeruginosa positiv	mittlere Veränderung: 4,44 vs. -2,22 MD: 8,11 [2,48; 13,73]; p = 0,006 Hedges' g: 1,04 [0,28; 1,80] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
negativ	mittlere Veränderung: 0,00 vs. -3,33 MD: 1,92 [-4,82; 8,66]; p = 0,550	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Anzahl Ereignisse/Patientenjahre bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
Vitalität		
Geschlecht		
Männer	mittlere Veränderung: 8,33 vs. 3,70 MD: 1,70 [-13,61; 17,01]; p = 0,818	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	mittlere Veränderung: 13,64 vs. -9,52 MD: 19,85 [7,48; 32,21]; p = 0,003 Hedges' g: 1,25 [0,43; 2,07] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
soziale Einschränkungen		
Geschlecht		
Männer	mittlere Veränderung: 2,22 vs. 5,56 MD: -2,43 [-12,39; 7,53]; p = 0,610	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	mittlere Veränderung: 9,09 vs. -2,78 MD: 12,96 [3,66; 22,27]; p = 0,008 Hedges' g: 1,08 [0,28; 1,88] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: 3,57 vs. -6,52 MD: 2,76 [-4,16; 9,68]; p = 0,425	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: 3,17 vs. -3,38 MD: 3,39 [-0,99; 7,77]; p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: 2,65 vs. -6,76 MD: 5,04 [0,69; 9,39]; p = 0,024 Hedges' g: 0,66 [0,08; 1,23]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 1,06 vs. 5,80 MD: -3,28 - 9,74; 3,18]; p = 0,312	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Anzahl Ereignisse/Patientenjahre bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
subjektive Gesundheitseinschätzung		
Geschlecht		
Männer	mittlere Veränderung: 5,56 vs. 7,41 MD: -2,76 [-20,44; 14,91]; p = 0,745	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	mittlere Veränderung: 12,12 vs. -7,14 MD: 14,22 [3,81; 24,63], p = 0,009 Hedges' g: 1,05 [0,26; 1,85] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Nebenwirkungen		
SUEs	8,3 % vs. 23,1 % RR: 0,36 [0,08; 1,62]; p = 0,160	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine Ereignisse	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)	16,7 % vs. 0,0 % -; p = 0,033 ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n_E: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 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
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▫ CFQ-R (Domäne Atmungssystem): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht: Frauen <ul style="list-style-type: none"> ▫ CFQ-R (Domänen Vitalität, soziale Einschränkung, subjektive Gesundheitseinschätzung): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Infektionsstatus <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: positiv <ul style="list-style-type: none"> ▫ CFQ-R (Domäne Gefühlslage): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ spezifische UEs: Schmerzen im Oropharynx - Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; UE: unerwünschtes Ereignis	

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Morbidität (Domäne Atmungssystem des CFQ-R) sowie in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Frauen (Domänen Vitalität, soziale Einschränkung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und für Patientinnen und Patienten mit positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionsstatus (Domäne Gefühlslage). Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes auf Basis eines spezifischen UEs (Schmerzen im Oropharynx).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis (CF) who have the R117H-CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation (KONDUCT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2015 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457>.

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: 18.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis (CF) who have the R117H-CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation (KONDUCT): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2015 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01614457?show_locs=Y.

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*. 28.06.2016 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000387-19/results>.

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: study VX11-770-110; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2013.

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: study VX11-770-110; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2013.

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: study VX11-770-110; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

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: study VX11-770-110; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2014.

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: study VX11-770-110; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU definiert für Ivacaftor zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Die Bewertung soll unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte erfolgen, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Der pU gibt in seiner Fragestellung an, den Nachweis des Zusatznutzens auf Basis der RCT VX11-770-110 und der in dieser Studie erhobenen Endpunkte zu führen. Aus seinen Einschlusskriterien geht jedoch hervor, dass der pU nach jeglichen RCTs im Anwendungsgebiet sucht. Insofern ist die in seiner Fragestellung vorgenommene Einschränkung auf die in der Dossierbewertung herangezogene RCT ohne Konsequenz.

Der Fragestellung des pU entspricht grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der pU benennt darüber hinaus in Abschnitt 4.2.1 Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind und die er im Dossier darstellt. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind sachgerecht.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Ivacaftor bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, umfasst die Studie VX11-770-110 und schließt Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren ein. Die erwachsene Studienpopulation (≥ 18 Jahre) der Studie ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie für die vorliegende Fragestellung wird zugestimmt. Einzelne Aspekte der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 kommentiert.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie VX11-770-110 sind für eine allgemeine Charakterisierung der Studie und der untersuchten Population bis auf die Auseinandersetzung des pU mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreichend. Die Kommentierung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte. Daher sei von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten und der Ergebnissicherheit befindet sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für Studie VX11-770-110 ist vollständig und adäquat beschrieben. Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial als niedrig ein. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte zur Gesamtmortalität, zu pulmonalen Exazerbationen, zur Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, zur Morbidität (CFQ-R), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) sowie zu Nebenwirkungen stuft der pU als niedrig ein. Mit Ausnahme der SUEs wird dem pU zugestimmt. Für die Ergebnisse der SUEs ergibt sich aufgrund der Miterfassung von Ereignissen der Grunderkrankung (pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Der pU verwendet zur Auswertung stetiger Variablen (CFQ-R zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität) gemischte Modelle mit wiederholten Messungen (MMRM) mit Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung \times 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. Das Ergebnis bezieht sich beim CFQ-R auf den Effekt über alle Messzeitpunkte hinweg.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf dem MMRM unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Es ist unklar, wie der pU Hedges' g berechnet. Insbesondere wird nicht erklärt, wodurch

die Schätzung der über die Behandlungsarme gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD und dem zugehörigen KI bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Dabei ergaben sich numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führten. Es werden die vom pU berechneten Werte dargestellt.

Zur Beschreibung der Ergebnisse und zur Ableitung des Zusatznutzens bei dichotomen Endpunkten verwendet der pU das Effektmaß relatives Risiko (RR) berechnet nach der Mantel-Haenszel-Methode.

Zur Auswertung der Anzahl pulmonaler Exazerbationen und der Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen verwendet der pU das Effektmaß Rate Ratio basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell adjustiert nach kontinuierlichen FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert)-Werten zu Studienbeginn und log(Studienzeit) als „Offset“.

Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Es liegen keine Sensitivitätsanalysen für die in der vorliegenden Dossierbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte vor.

Eigene Berechnungen

Der pU stellt Exazerbationsraten pro Behandlungsarm, angegeben in Ereignisse pro Patientenjahr, dar. Dabei wurden die Patientenjahre berechnet, indem die kumulierte Anzahl aller Tage, die die Patienten und Patientinnen in der Studie verbrachten, durch 168 geteilt wurde, was dem Studienzeitraum von 24 Wochen entspricht. Um die Exazerbationsrate auf dem Zeitraum von 1 Jahr zu beziehen, wurden eigene Berechnungen durchgeführt, in denen die Patientenjahre berechnet wurden, indem die kumulierte Tagesanzahl durch 365,25 geteilt wurde. Mithilfe der neu berechneten Patientenjahre wurden Exazerbationsraten bestimmt und in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

In Fällen, in denen für binäre Endpunkte eigene Berechnungen durchgeführt wurden und in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden Effekt und zugehöriges Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 Personen mit Ereignis in beiden Behandlungsarmen geschätzt.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie VX11-770-110 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Morbidität

- Lungenfunktion mittels FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert): nicht eingeschlossen

Das FEV₁ gehört zu den spirometrischen Parametern. Der Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent berechnet. Der pU betrachtet die Veränderung der Lungenfunktion gemessen über das FEV₁ als patientenrelevant, da dieser das Ausmaß der mit zystischer Fibrose assoziierten Erkrankung der Atemwege beschreibe. Zudem beschreibt der pU das FEV₁ als Surrogatendpunkt für die Mortalität.

Der Endpunkt FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Das FEV₁ ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant 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. Die Surrogatvalidität des FEV₁ wird in den vom pU zitierten Quellen nicht vorgebracht (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

Die Ergebnisse zu der im Studienprotokoll der Studie VX11-770-110 geplanten absoluten und relativen Veränderung des FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) im Vergleich zu Studienbeginn werden in Anhang C ergänzend dargestellt.

- Body-Mass-Index (BMI): nicht eingeschlossen

Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

Zur Einschätzung der Relevanz des BMI verweist der pU auf eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), in der der BMI als Endpunkt charakterisiert würde, der mit erhöhter Mortalität assoziiert sei [7]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der EMA [8].

Daten, die zeigen, dass der BMI ein validierter Surrogatendpunkt für Mortalität oder Entwicklungsstörungen sei, legt der pU nicht vor.

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. In der vorliegenden Situation ergibt sich die

Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie VX11-770-110 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

Die Ergebnisse zu der im Studienprotokoll geplanten absoluten Veränderung des BMI im Vergleich zu Studienbeginn werden im Anhang ergänzend dargestellt (Anhang C).

- Schweißchloridkonzentration: nicht eingeschlossen

Der pU schreibt dem Endpunkt Schweißchloridkonzentration eine unterstützende Rolle zur Beurteilung des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Gens zu. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration ist ein von den Patientinnen und Patienten nicht spürbarer Laborparameter und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft.

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes CFQ-R: eingeschlossen

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie VX11-770-110 das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern- / Betreuer-Version.

Für die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre wurde in der Studie entsprechend die Version für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren verwendet. Diese besteht aus 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme) und 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar; je höher der Wert, desto besser die Symptomatik beziehungsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der Fragebogen wird als valide angesehen [9].

Für alle Domänen des CFQ-R (Version für ≥ 14 Jahre) stellt der pU jeweils Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen der Punktzahl zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn mittels MMRM dar. Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R legt der pU zusätzlich Responderanalysen vor. Eine Zunahme (Verbesserung) von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem betrachtet der pU als minimale klinisch relevante Differenz [10].

Eine Responderanalyse liegt nur für eine der 12 Domänen des CFQ-R vor. Dagegen liegen für alle Domänen Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen vor, die als

primäre Analysen für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen waren. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei potenziell progredientem Verlauf der Erkrankung. In der vorliegenden Bewertung werden daher abweichend vom pU für alle Domänen des CFQ-R nur die MMRM-Analysen herangezogen.

Der pU ordnet alle Domänen des CFQ-R der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme hingegen der Morbidität und die weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

▪ pulmonale Exazerbationen: teilweise eingeschlossen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse. In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, welche 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

und legt für alle 3 Operationalisierungen folgende Auswertungen vor: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit jeweiligem Ereignis und Anzahl der jeweiligen Ereignisse innerhalb von 24 Wochen sowie Zeit bis zum ersten Ereignis innerhalb von 24 Wochen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse herangezogen. Die Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen bilden dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

Die Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen über die Gabe von intravenösen Antibiotika ist bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet und wird nicht weiter betrachtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R: eingeschlossen

Wie bereits für die Symptomatik beschrieben wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. 9 Domänen des Fragebogens messen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.

In Übereinstimmung mit dem pU wird für die genannten Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertung der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen

Der Endpunkt SUEs wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs (siehe Anhang B) wird ersichtlich, dass SUEs fast ausschließlich den bevorzugten Begriff (PT) „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ beinhalten. Diese Ereignisse sind auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts SUEs ist aber eine Auswertung der SUEs ohne Ereignisse der Grunderkrankung. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. In der vorliegenden Situation sind die Ergebnisse dennoch verwertbar, da eine

Identifizierung aller Exazerbationsereignisse in den SUEs möglich ist und sich weder mit noch ohne Exazerbationsereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

- UEs nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schweregrad: nicht eingeschlossen

Das CTCAE-Klassifikationssystem wurde für die Erfassung der Schweregrade von UEs in onkologischen Studien entwickelt. Die Einstufung der Ereignisse als \geq Grad 3 wird dabei als schweres UE gewertet. Der pU adressiert im Dossier nicht, ob die Schweregradeinteilung nach CTCAE auch auf die vorliegende Indikation zystische Fibrose anwendbar ist. Die vom pU herangezogenen UE-Endpunkte nach CTCAE-Schweregrad (≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4) werden somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU legt Ergebnisse zu UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs für ausgewählte Schwellenwerte nach SOC (Systemorganklasse) und PT gemäß Codierung über das Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vor. Gemäß pU lagen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden spezifische UEs zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurde das folgende spezifische UE ausgewählt:

- Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 D in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.20 sowie in den Fußnoten der Ergebnistabellen Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests durch Hinzunahme eines Wechselwirkungsterms in den ursprünglich verwendeten Modellen bewertet. Für UEs verwendet der pU GEE(Generalized Estimating Equations)-Modelle mit den

Faktoren Behandlung, Subgruppe und Wechselwirkung zwischen Behandlung und jeweiliger Subgruppe. Der pU geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktions-p-Werte) werden nur berichtet, falls jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Dieses Vorgehen ist insgesamt sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Von den in der Studie VX11-770-110 untersuchten Subgruppenmerkmalen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (positiv, negativ)
- Poly-T-Status auf R117H-Allel (5T, 7T)

Der pU verzichtet auf eine Auswertung des Subgruppenmerkmals Alter, da eine weitere Aufspaltung der Population der Erwachsenen in verschiedene Altersklassen in der vorliegenden Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll zu erachten sei. Bei dem in der Studie VX11-770-110 a priori geplanten Subgruppenmerkmal Alter (6 bis 11, 12 bis 17, ≥ 18 Jahre) war zudem auch keine weitere Unterteilung der Erwachsenen vorgesehen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Da nur 1 Patientin oder 1 Patient in der Population der Erwachsenen einen FEV₁-Wert von > 90 % zu Studienbeginn aufwies, wurde die in der Studie VX11-770-110 a priori geplante Kategorisierung (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %) in die Kategorien < 70 %, ≥ 70 % vom pU zusammengefasst. Das a priori geplante Subgruppenmerkmal Poly-T-Status (5T, 7T, 9T) wurde vom pU nur in den Kategorien 5T versus 7T ausgewertet, da keine Patientin oder kein Patient mit Poly-T-Status 9T im R117H-Allel identifiziert wurde. Das Vorgehen ist sachgerecht.

Alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Subgruppenmerkmale waren in der Studie VX11-770-110 a priori geplant.

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

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

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

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen.

Der pU legt in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers ergänzend die Ergebnisse einer Extensionsstudie (VX12-770-112 [11]) der in der Dossierbewertung eingeschlossenen RCT vor. Die Ergebnisse dieser Extensionsstudie zieht der pU nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Bei der Studie VX12-770-112 handelt es sich um eine nicht randomisierte Extensionsstudie mit 2 Armen, in die Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor in der Studie VX11-770-110 oder 2 weiteren Interventionsstudien mit einem Ivacaftor-Arm eingeschlossen waren. In der Extensionsstudie wurden in einen der beiden Studienarme Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Ivacaftor als Intervention erhielten. Außerdem gab es einen Beobachtungsarm (ohne Intervention), in den Patientinnen und Patienten aufgenommen werden konnten, die sich gegen eine Aufnahme im Ivacaftor-Arm entschieden haben. Ein Vergleich wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Von dieser Extensionsstudie stellt der pU die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten, die vorher in der Studie VX11-770-110 eingeschlossen waren, ergänzend dar.

Die Ergebnisse dieser Studie werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da sich aus den Ergebnissen der Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beschreibt, dass die Studie VX11-770-110 von hoher Qualität sei, ein niedriges Verzerrungspotenzial besäße und den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ermögliche.

Darüber hinaus entspräche der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der RCT dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie. Alle Endpunkte, die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen wurden, seien unmittelbar patientenrelevant.

Abweichend vom pU wird die Aussagekraft der Nachweise in der vorliegenden Bewertung als ausreichend für einen Anhaltspunkt bewertet. Dies ist in der Limitation bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie begründet (siehe Abschnitt 2.3.2).

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Studienebene) der Studie ist sachgerecht. Für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU. Diese sind in Abschnitt 2.7.4.3.2 erläutert.

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

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

Aus den vom pU dargestellten Ergebnissen der Studie VX11-770-110 leitet er zusammenfassend einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC ab. Unterstützend stellt der pU Ergebnisse der Extensionsstudie VX12-770-112 dar.

Die Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU auf die Ergebnisse der RCT VX11-770-110 zum FEV₁, zur Domäne Atmungssystem und einigen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R sowie zur Schweißchloridkonzentration. Darüber hinaus verfüge Ivacaftor über ein günstiges Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit. Die Ergebnisse der Extensionsstudie VX12-770-112 würden zudem zeigen, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte mindestens bis zu 104 Wochen anhielten.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. Die unterschiedliche Einschätzung ergibt sich maßgeblich aus einer abweichenden Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte, zum Ausmaß des Zusatznutzens einzelner Endpunkte sowie zur klinischen Relevanz von Effekten. Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 2.4 dargestellt.

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

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum FEV₁ dar. Er betrachtet das FEV₁ als patientenrelevant und gleichzeitig als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität. Zur Unterstützung seiner Einschätzung zur Surrogatvalidität verweist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [12], eine Stellungnahme des BfArM [7] und eine Reihe von Publikationen [13-17]. Der Einschätzung, dass aus diesen Publikationen auf die Surrogatvalidität des FEV₁ geschlossen werden kann, wird nicht zugestimmt. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und auf den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [18].

Die vom pU vorgelegten Studien sind ausschließlich Prognosestudien oder retrospektive Studien anhand von Beobachtungsdaten, in denen Therapieeffekte nicht berücksichtigt werden. Der Einschätzung des pU, den Endpunkt FEV₁ als validen Surrogatendpunkt für die Mortalität zu betrachten, wird daher nicht zugestimmt.

Die Patientenrelevanz des Endpunkts wird in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

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 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (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 [3] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [19]. Der Berichtsband 2017 liefert Daten aus 91 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6106 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

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

1) Der pU zieht 6055 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs heran, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde. Davon haben 52 Patientinnen und Patienten eine R117H-Mutation [19]. Dies entspricht 0,86 %.

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren. Hierzu berechnet der pU aus den Angaben zur Altersstruktur der CF-Patientengruppe im oben genannten Berichtsband 2017 [19] den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≥ 18 Jahren (58,1 %) im Register-Auswertungskollektiv.

3) Mit einem GKV-Anteil von 87,2 % [20,21] geht der pU von 26 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine R117H-Mutation aufweisen und ≥ 18 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 26 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 6055 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung im Jahr 2017 [19]. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind sowohl Patientinnen und Patienten ohne Genotypisierung als auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [22]. Zwar liegt im Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [23] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Außerdem gibt der pU 52 Patientinnen und Patienten mit einer R117H-Mutation an. Tatsächlich handelt es sich um 52 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 ≥ 18 Jahre ergeben 35 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Im Rahmen der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [24] im gleichen Anwendungsgebiet wurden auf Basis einer älteren jedoch spezifischen Anfrage an das Deutsche Mukoviszidose-Register und präziseren Angaben zu den Mutationsanteilen und der Altersverteilung eine Anzahl von 44 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berichtet. Es lässt sich somit eine Spanne von 35 bis 44 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

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 [19] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2018 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5 % aus. Diese Steigerung basiert auf der

Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2017 im Deutschen Mukoviszidose-Register [19,25] errechnet hat.

Für die Jahre 2019 bis 2024 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [19] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [3].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [3].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Leberfunktionstest) an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [3].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor betragen 262 247,00 € bis 262 249,00 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation ergeben sowie zu Therapieabbrüchen [3].

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 26 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus eigenen Berechnungen und aus vorangegangener Dossierbewertung im gleichen Anwendungsgebiet zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [24] lässt sich eine Spanne von 35 bis 44 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

Die Jahrestherapiekosten von Ivacaftor sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	26	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus eigenen Berechnungen und aus vorangegangener Dossierbewertung im gleichen Anwendungsgebiet zu Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [24] lässt sich eine Spanne von 35 bis 44 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.
<p>a: Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	262 247,00– 262 249,00	Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angabe des pU BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Kalydeco-Tabletten (Anwendungsgebiete A, B und D)

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

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

Versäumte Dosis

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

Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

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

Kalydeco-Monotherapie

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1-23). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt (siehe Tabelle 1-23).

Tabelle 1-23: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie

	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 12 Monaten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

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

Art der Anwendung

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

Kalydeco-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

Gegenanzeigen

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

Kalydeco-Granulat (Anwendungsgebiete C und E)

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden

Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Tabelle 1-24: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten

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

Versäumte Dosis

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab 12 Monate mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren.

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 12 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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

Gegenanzeigen

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco 150 mg Filmtabletten: Fachinformation. 04.2019.
4. 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.
5. 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.
6. 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>.
7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.
9. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A et al. Erratum: "Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample" (*Qual Life Res* 2012; 21(7): 1267-1278). *Qual Life Res* 2012; 21(7): 1279-1290.
10. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest* 2009; 135(6): 1610-1618.
11. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, two-arm, rollover study to evaluate the safety of long-term ivacaftor treatment in subjects 6 years of age and older with cystic fibrosis and a non-G551D CFTR mutation: study VX12-770-112; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
12. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 91).

13. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11(1): 24-29.
14. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 313-317.
15. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326(18): 1187-1191.
16. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4): 345-352.
17. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21: 1271-1287.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
19. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. 2018.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund [online]. 06.2018 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2017 [online]. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 06.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
23. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 06.09.2019]. URL: <https://www.muko.info>.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-13 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 371).

URL: https://www.iqwig.de/download/G15-13_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

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

Anhang A – Begleitmedikation in der Gesamtpopulation der Studie VX11-770-110

Tabelle 22: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) von Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ^a n (%)	Begleitbehandlung ^b n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ^a n (%)	Begleitbehandlung ^b n (%)
VX11-770-110	N = 34	N = 34	N = 35	N = 35
Medikamentöse Behandlung				
Salbutamol	21 (61,8)	22 (64,7)	27 (77,1)	28 (80,0)
Dornase alfa	20 (58,8)	21 (61,8)	22 (62,9)	23 (65,7)
Azithromycin	12 (35,3)	14 (41,2)	17 (48,6)	18 (51,4)
Multivitamin, Kombinationen	10 (29,4)	13 (38,2)	10 (28,6)	10 (28,6)
Fluticasonpropionat	9 (26,5)	9 (26,5)	10 (28,6)	10 (28,6)
Colecalciferrol	7 (20,6)	7 (20,6)	7 (20,0)	7 (20,0)
Seretide (Salmeterol / Fluticasonpropionat)	7 (20,6)	7 (20,6)	6 (17,1)	7 (20,0)
Budesonid/ Formeterolfumarat	4 (11,8)	4 (11,8)	6 (17,1)	6 (17,1)
Ibuprofen	4 (11,8)	9 (26,5)	3 (8,6)	5 (14,3)
Natriumchlorid ^c	4 (11,8)	2 (5,9)	9 (25,7)	5 (14,3)
Omeprazol	4 (11,8)	4 (11,8)	9 (25,7)	9 (25,7)
Tobramycin	4 (11,8)	7 (20,6)	6 (17,1)	9 (25,7)
Aztreonam-Lysinat	3 (8,8)	4 (11,8)	3 (8,6)	6 (17,1)
Cetirizin	3 (8,8)	3 (8,8)	8 (22,9)	9 (25,7)
Paracetamol	2 (5,9)	4 (11,8)	6 (17,1)	13 (37,1)
Ciprofloxacin	1 (2,9)	7 (20,6)	2 (5,7)	5 (14,3)
Colistin	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)	6 (17,1)
Pankreatin	1 (2,9)	1 (2,9)	7 (20,0)	7 (20,0)
Doxycyclin	0 (0)	2 (5,9)	2 (5,7)	6 (17,1)
Levofloxacin	0 (0)	2 (5,9)	0 (0)	6 (17,1)
Nicht medikamentöse Behandlung				
Physiotherapie des Brustraums	12 (35,3)	12 (35,3)	19 (54,3)	19 (54,3)
Atemphysiotherapie	3 (8,8)	3 (8,8)	8 (22,9)	8 (22,9)
<p>a: innerhalb von 28 Tagen vor erster Dosis der Studienmedikation b: nach erster Dosis der Studienmedikation c: unklar, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit inhalativer Kochsalzlösung unter den Patientinnen und Patienten mit Natriumchlorid ist BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß 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
- Gesamtraten 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.

Tabelle 23: Häufige UEs– RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 24	Placebo + BSC N = 26
VX11-770-110		
Gesamtrate UEs	23 (95,8)	26 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (66,7)	19 (73,1)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	11 (45,8)	13 (50,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8,3)	5 (19,2)
Sinusitis	1 (4,2)	3 (11,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (66,7)	14 (53,8)
Husten	9 (37,5)	7 (26,9)
Nasenverstopfung	5 (20,8)	1 (3,8)
Sputum vermehrt	5 (20,8)	4 (15,4)
Schmerzen im Oropharynx	4 (16,7)	0 (0)
Giemen	4 (16,7)	1 (3,8)
Dyspnoe	3 (12,5)	2 (7,7)
Hustensyndrom der oberen Atemwege	3 (12,5)	0 (0)
Haemoptoe	0 (0)	6 (23,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (37,5)	10 (38,5)
Diarrhoe	4 (16,7)	3 (11,5)
Erbrechen	2 (8,3)	3 (11,5)
Untersuchungen	6 (25,0)	9 (34,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (20,8)	8 (30,8)
Fieber	1 (4,2)	3 (11,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (16,7)	3 (11,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (16,7)	7 (26,9)
Kopfschmerz	4 (16,7)	3 (11,5)
Skelletmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (8,3)	7 (26,9)
Arthralgie	0 (0)	3 (11,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	3 (11,5)
a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 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– RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 24	Placebo + BSC N = 26
SOC^a		
PT^a		
VX11-770-110		
Gesamtrate SUEs	2 (8,3)	6 (23,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (8,3)	6 (23,1)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	2 (8,3)	6 (23,1)
a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen 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		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 24	Placebo + BSC N = 26
SOC^a		
PT^a		
VX11-770-110		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	0 (0)	0 (0)
a: MedDRA-Version 15.1 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		

Anhang C – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI

Tabelle 26: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert, stetig) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	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]; p = 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]; p = 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]; p = 0,192
<p>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.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>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.</p> <p>d: als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>e: höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + BSC.</p> <p>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</p>							

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

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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