



IQWiG-Berichte – Nr. 840

Ivacaftor
(zystische Fibrose, ab 6 Jahre,
mit G551D-Mutation) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-65
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-65

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:

- Kirsten Janke
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Marco Knellingen
- Petra Kohlepp
- Annette Pusch-Klein
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT00909532, NCT00909727

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT00909532, NCT00909727

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	30
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	30
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	33
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	47
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	52
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	57
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	60
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	63
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	63
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	63
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	63
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	64
2.7.3.2 Studienpool	65
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	65
2.7.4.1 Studiendesign und Population	65
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	66
2.7.4.3 Ergebnisse.....	69
2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	69

2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	71
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	78
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	78
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	79
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	79
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	79
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	79
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	79
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	80
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	81
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	81
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	81
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	81
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	81
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	83
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	83
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	83
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	83
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	83
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	85
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	85
3.2.1	Behandlungsdauer	85
3.2.2	Verbrauch	85
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	85
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	85
3.2.6	Versorgungsanteile	86

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	86
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	87
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	87
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	88
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
5	Literatur	95
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	98
	Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI	104
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung (≥ 10 % bzw. ≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT / direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	30
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT / direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	32
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	34
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	36
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	37
Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	49
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	53
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.....	58
Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	59
Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	87
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	88

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102).....	99
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102).....	100
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102)	101
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-103).....	102
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-103).....	102
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (VX08-770-103)	103
Tabelle 29: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	104

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (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	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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.

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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, 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 Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D 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 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

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

Ergebnisse

Studienpool

In die Nutzenbewertung werden die RCTs VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschlossen, in denen jeweils Ivacaftor mit Placebo verglichen wurde. Das Design der Studien ist bis auf wenige Punkte vergleichbar. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren (Studie VX08-770-102) bzw. Kinder zwischen 6 und 11 Jahren (Studie VX08-770-103) und der Gating-Mutation G551D in mindestens einem Allel des CFTR-Gens. In Studie VX08-770-102 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem forcierten

expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) von 40 % bis 90 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings eingeschlossen. Für Studie VX08-770-103 konnte das FEV_1 bei Studieneinschluss 40 % bis 105 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße betragen.

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 à 150 mg gemäß Fachinformation. Die Behandlung war in der Studie ursprünglich für 24 Wochen geplant. Eine Erweiterung der randomisierten und verblindeten Behandlungsphase von 24 auf 48 Wochen erfolgte per Amendment zum Studienprotokoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zu 48 Wochen berücksichtigt.

In Studie VX08-770-102 wurden insgesamt 167 Patientinnen und Patienten im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Das Körpergewicht lag für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor für die gesamte Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde.

In Studie VX08-770-103 wurden insgesamt 52 Kinder im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Das Körpergewicht lag allerdings nicht für alle in die Studie eingeschlossenen Kinder bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor nur für einen Teil der Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde. Die relevante Teilpopulation der Kinder mit Körpergewicht gemäß Zulassung macht insgesamt ca. 73 % der gesamten Studienpopulation aus. Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103 herangezogen.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV_1 (als % des standardisierten Normalwerts) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand (nur in Studie VX08-770-102 erhoben), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

Beim Vergleich der Daten zu den Gesamtpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika (Alter, anthropometrische Maße, FEV_1) der eingeschlossenen Populationen, die sich als Konsequenz der unterschiedlichen Ein- / Ausschlusskriterien maßgeblich zum Alter der Studienpopulationen ergeben. Da der pU keine Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation für Studie VX08-770-103 vorlegt, sondern ausschließlich Daten für die gesamte Studienpopulation, lässt sich die Vergleichbarkeit der für die Nutzenbewertung relevanten Populationen aus den beiden Studien nicht abschließend beurteilen.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus der relevanten Teilpopulation aus Studie VX08-770-

103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse für die beiden Altersgruppen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 voneinander.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Gemäß Studienprotokoll wurde für beide Studien empfohlen, dass Patientinnen und Patienten von 6 Wochen vor der 1. Studienmedikation im für die Nutzenbewertung relevanten Studienteil bis zum Studienende auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose verbleiben. Eine gravierende Einschränkung der Begleittherapie bestand dabei für die inhalative, hypertone Kochsalzlösung, die innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt war. Einschränkungen für andere Begleittherapien gab es gemäß Studienprotokoll in beiden Studien nicht.

Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien sowohl vor Studienbeginn als auch während der Studie Begleitmedikation zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben. Dabei liegen für Studie VX08-770-103 ausschließlich Angaben zur gesamten Studienpopulation vor.

Für die Gesamtpopulation beider Studien ist ersichtlich, dass eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose gegeben wurde. Zudem ist aus den Angaben zur Begleitbehandlung vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation ersichtlich, dass für einige Wirkstoffgruppen individuell Medikationen an- und abgesetzt wurden, darunter eine Vielzahl verschiedener Antibiotika und Schmerzmittel. Aus den vorliegenden Daten lässt sich für beide Studien nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Studienverlauf, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend stellt die in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des per Studiendesign vorgesehenen Ausschlusses der Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose. 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 Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über CFQ-R) wird für beide Studien als hoch eingestuft. Für Studie VX08-770-102 wird zudem das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS), Abbruch wegen UE, Ausschlag und Schwindelgefühl als hoch eingestuft. Für die Studie VX08-770-103 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE als niedrig eingestuft. Bei der Erfassung von SUE wurden in beiden Studien unter anderem pulmonale Exazerbationsereignisse unter dem PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUE ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Daten zu SUEs sind daher nicht verwertbar.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung sowohl für Aussagen zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Basis von Studie VX08-770-102 als auch für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-103 reduziert. Grund dafür ist, dass die Begleitbehandlung der Studien nicht vollständig die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC darstellt. Es liegt zu den beiden Altersgruppen jeweils nur 1 Studie vor. Unter Berücksichtigung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den Studien jeweils nicht vollständig umgesetzt wurde, können für die Altersgruppen für alle dargestellten Endpunkte jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und

Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen 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 für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme ist in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

▪ Domäne Atmungssystem

Für die Nutzenbewertung werden für Studie VX08-770-102 gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen. Für diese Studie zeigt sich in der Domäne Atmungssystem 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 für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

- Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

- Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand in Studie VX08-770-102 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Studie VX08-770-103 wurde der Endpunkt Gesundheitszustand nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des krankheitsspezifischen patientenberichteten CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung sind in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

▪ Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild

Für die Nutzenbewertung werden für Studie VX08-770-102 gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen. Für diese Studie zeigen sich in den Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild 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 für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

▪ Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung

In den Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen 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 soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

▪ Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität zeigen sich in der Gesamtpopulation der Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für beide Domänen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es liegen jedoch jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal FEV₁ zu Studienbeginn vor. Für die Domänen ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von < 70 % des standardisierten Normalwerts jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen (körperliches Wohlbefinden: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre; Vitalität: Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von ≥ 70 % des standardisierten Normalwerts zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

▪ Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich in der Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber 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. Daraus ergibt sich für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder von 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 unter anderem pulmonale Exazerbationen im PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt sind daher nicht verwertbar.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigen sich in der Studie VX08-770-102 und der Studie VX08-770-103 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. 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 UE

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt werden.

Schwindelgefühl

Für den Endpunkt Schwindelgefühl zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt werden.

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:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigen sich auf Basis der Studie VX08-770-102 mehrere positive Effekte mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dies betrifft die Morbidität im Endpunkt pulmonalen Exazerbationen, Endpunkte der Symptomatik (erhoben über die Domäne Atmungssystem des CFQ-R) aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einigen Domänen der CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung). Das Ausmaß ist für diese Effekte nur für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen quantifizierbar und wird als beträchtlich eingestuft. Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes auf Basis 1 spezifischen UE (Schwindelgefühl).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen und Symptomatik zeigen sich einige positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es bleibt allerdings eine Unsicherheit bezüglich der negativen Effekte bestehen, da für den Endpunkt SUE keine verwertbaren Daten vorliegen.

Daher gibt es zusammenfassend für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ergeben sich in der Studie VX08-770-103 weder positive noch negative Effekte von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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
Kinder mit zystischer Fibrose zwischen 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; 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.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2012 ab. Dort hatte der G-BA für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einen beträchtlichen und für Kinder von 6 bis 11 Jahren einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D 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 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden 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 werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien 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)
VX08-770-102	ja	ja	nein
VX08-770-103	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Für Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, die nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlung in die offene Extensionsstudie VX08-770-105 aufgenommen wurden, war kein Follow-up erforderlich. Alle Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen, die nicht in die Extensionsstudie aufgenommen und länger als 4 Wochen behandelt wurden, mussten innerhalb der 2 Jahre nach der letzten Studienmedikation Langzeit-Verlaufskontrollen absolvieren.
- c: Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen aus Part A wurde im Anschluss an die Nachbeobachtung in Part A die Gelegenheit gegeben, an Part B der Studie teilzunehmen. Bei Teilnahme konnte Part B mit der 14-tägigen Run-in-Phase begonnen werden. 7 Teilnehmer und Teilnehmerinnen aus Part A haben an Part B teilgenommen.
- d: Part A der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
- e: 3 der eingeschlossenen Teilnehmer und Teilnehmerinnen haben keine Studienmedikation erhalten.
- BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter / eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

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

Beschreibung des Studiendesigns

Studie VX08-770-102

Die Studie VX08-770-102 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Ivacaftor mit Placebo verglichen wurde.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren und der Gating-Mutation G551D in mindestens einem Allel des CFTR-Gens eingeschlossen. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass entweder eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien vorliegen. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten entweder einen Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l haben oder 2 zystische Fibrose verursachende Mutationen tragen. Eingeschlossen wurden außerdem nur Patientinnen und

Patienten mit einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von 40 bis 90 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings.

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings mit Mikroorganismen infiziert waren, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind, wie beispielsweise *B. cenocepacia*, *B. dolosa* und *M. abscessus*.

Insgesamt wurden 167 Patientinnen und Patienten im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Dabei wurde nach Alter (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) und FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings (< 70 %, ≥ 70 % des standardisierten Normalwerts) stratifiziert.

Die Behandlung mit Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie (siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten). Die Behandlung war in der Studie ursprünglich für 24 Wochen geplant. Eine Erweiterung der randomisierten und verblindeten Behandlungsphase von 24 auf 48 Wochen erfolgte per Amendment zum Studienprotokoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zu 48 Wochen berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation [3]. Das Körpergewicht lag für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor für die gesamte Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte wurden für 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation erhoben, bis auf pulmonale Exazerbationen, die bis zur letzten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden. Zusätzlich erfolgten zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) Langzeitverlaufskontrollen für 2 Jahre nach der letzten Studienmedikation.

Studie VX08-770-103

Studie VX08-770-103 ist eine Studie, die in 2 Teilen (Part A und B) durchgeführt wurde. Im nicht randomisierten Part A der Studie wurde die Pharmakokinetik nach Einnahme einer Einzeldosis von Ivacaftor beurteilt. Dieser Studienteil ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Im randomisierten, doppelblinden Part B der Studie wurde Ivacaftor mit Placebo verglichen. Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen aus Part A wurde die Gelegenheit gegeben, auch an Part B der Studie teilzunehmen. In diesem Fall wurde gemäß Studienplanung im Anschluss an die Nachbeobachtung in Part A mit der Run-in-Phase von Part B begonnen, sodass nach der Einzeldosis insgesamt eine Auswaschphase von mindestens 3 Wochen durchlaufen wurde. 7 der 12 in Part A eingeschlossenen Kinder haben an Part B der Studie teilgenommen.

Die Einschlusskriterien der Studie VX08-770-103 entsprechen größtenteils denen der Studie VX08-770-102. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

In beide Studienteile wurden Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses musste das Körpergewicht der Kinder mindestens 15 kg betragen und der FEV₁ musste bei 40 % bis 105 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße liegen.

In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Part B der Studie wurden insgesamt 52 Kinder im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Dabei wurde nach FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Beginn der 14-tägigen Run-in-Phase von Part B (< 70 %, 70 bis 90 %, > 90 %) stratifiziert.

Die Behandlung mit Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie (siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten). Die Behandlung war in Teil B der Studie ursprünglich für 24 Wochen geplant. Eine Erweiterung der randomisierten und verblindeten Behandlungsphase von 24 auf 48 Wochen erfolgte per Amendment zum Studienprotokoll.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Alle Endpunkte wurden bis 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation erhoben, bis auf pulmonale Exazerbationen, die bis zur letzten Gabe der Studienmedikation erhoben wurden. Zusätzlich erfolgten zur Erhebung von SUEs Langzeitverlaufskontrollen für 2 Jahre nach der letzten Studienmedikation.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103

Die Kinder im Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation [3]. Das Körpergewicht lag allerdings nicht für alle in die Studie eingeschlossenen Kinder bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor nur für einen Teil der Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde. Die relevante Teilpopulation der Kinder mit Körpergewicht gemäß Zulassung macht insgesamt ca. 73 % der gesamten Studienpopulation aus (20 von 26 Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm, 18 von 26 im Placeboarm). Der pU beschreibt dies zwar in Modul 4 A, zieht für seine Bewertung allerdings die Gesamtpopulation der Studie heran. Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103 herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.7.2).

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

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

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: randomisierte Patientinnen und Patienten: 84 (Ivacaftor + BSC) vs. 83 (Placebo + BSC) b: Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen aus Part B; keine Angaben zur relevanten Teilpopulation der 18 vs. 20 Patientinnen und Patienten mit ≥ 25 kg Körpergewicht c: eigene Berechnung d: nach 48 Wochen e: Anteil Patientinnen und Patienten an randomisierten Patientinnen und Patienten BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entspricht in der Studie VX08-770-103 den Randomisierten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>

Für Studie VX08-770-102 sind die demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Es zeigt sich allerdings ein Unterschied beim Anteil der Studienabbrecher mit etwa 10 % mehr Patientinnen und Patienten mit Abbruch im Placeboarm als im Ivacaftor-Arm.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation vor, sondern ausschließlich Daten für die gesamte Studienpopulation. Ob es in der Teilpopulation relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen gibt, lässt sich daher nicht abschließend beurteilen. Für die Gesamtpopulation der Studie zeigen sich Unterschiede im Geschlechterverhältnis mit mehr Mädchen im Ivacaftor-Arm als im Placeboarm. Außerdem wurden in den Ivacaftor-Arm weniger Kinder mit einem FEV₁ von < 70 % des standardisierten Normalwerts zu Studienbeginn eingeschlossen. Für die Studie zeigt sich in der Gesamtpopulation wie bereits für Studie VX08-770-102 ein Unterschied beim Anteil der Studienabbrecher mit etwa 15 % mehr Kindern mit Abbruch im Placeboarm als im Ivacaftor-Arm. Ob die beobachteten Unterschiede für die relevante Teilpopulation geringer, vergleichbar, oder höher sind, lässt sich nicht beurteilen, da der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vorlegt.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

Beim Vergleich der Daten zu den Gesamtpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Populationen, die sich als Konsequenz der unterschiedlichen Ein-/Ausschlusskriterien maßgeblich zum Alter der Studienpopulationen ergeben. Da der pU keine Daten zur relevanten Teilpopulation für die Studie VX08-770-103 vorlegt, lässt sich die Vergleichbarkeit der für die Nutzenbewertung relevanten Populationen nicht abschließend beurteilen.

In die Studie VX08-770-102 wurden Patientinnen und Patienten mit einem mittleren Alter von ca. 25 Jahren eingeschlossen, wobei mehr als 75 % der Patientinnen und Patienten älter als 18 Jahre waren (Maximum 53 Jahre). Im Gegensatz dazu wurden in die Studie VX08-770-103

Kinder mit einem Alter von im Mittel 9 Jahren eingeschlossen. Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen zeigen sich neben dem Alter und den damit verbundenen unterschiedlichen anthropometrischen Maßen insbesondere beim FEV₁ zu Studienbeginn. Wie bei einer progredienten Erkrankung zu erwarten, hat in der Studie VX08-770-102 zu den älteren Patientinnen und Patienten ein höherer Anteil von etwa 60 % einen FEV₁ von < 70 % des standardisierten Normalwerts. In Studie VX08-770-103 haben nur etwa 15 % bzw. 30 % der Kinder der gesamten Studienpopulation einen FEV₁ von < 70 % des standardisierten Normalwerts. Ob diese Kinder auch in der relevanten Teilpopulation der Studie enthalten sind, bleibt unklar.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus der relevanten Teilpopulation aus Studie VX08-770-103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse für die beiden Altersgruppen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 voneinander (Details hierzu in Abschnitt 2.4.3). Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keine metaanalytische Zusammenfassung der Daten vorlegt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehenden symptomatischen Therapien zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Der pU gibt im Dossier an, dass alle 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 für Studie VX08-770-102 und den relevanten Part B der Studie VX08-770-103 empfohlen, dass Patientinnen und Patienten von 6 Wochen vor der 1. Studienmedikation bis zum Studienende auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose verbleiben. Eine gravierende Einschränkung der Begleittherapie bestand dabei für die inhalative, hypertone Kochsalzlösung, die innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt war. Einschränkungen für andere Begleittherapien wie beispielsweise die Inhalation mit Dornase alfa und die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und physiotherapeutische Maßnahmen gab es gemäß Studienprotokoll in beiden Studien nicht.

Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben zur Vorbehandlung der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und nur wenige Angaben zur Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien. Aus dem Dossier geht allerdings hervor, dass alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien sowohl vor Studienbeginn als auch während der Studie Begleitmedikation zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben. Dabei liegen für Studie VX08-770-103 ausschließlich Angaben zur gesamten Studienpopulation vor und keine Angaben zur relevanten Teilpopulation.

Tabelle 9 zeigt die Vor- und Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie PT	VX08-770-102 ^a (≥ 12 Jahre)				VX08-770-103 ^b (6–11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)
	N = 83	N = 83	N = 78	N = 78	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26
Medikamentöse Behandlung^e								
Pancrelipase	73 (88,0)	74 (89,2)	72 (92,3)	74 (94,9)	25 (96,2)	25 (96,2)	25 (96,2)	25 (96,2)
Dornase alfa	54 (65,1)	57 (68,7)	57 (73,1)	57 (73,1)	18 (69,2)	18 (69,2)	22 (84,6)	22 (84,6)
Azithromycin	51 (61,4)	57 (68,7)	50 (64,1)	55 (70,5)	12 (46,2)	15 (57,7)	12 (46,2)	14 (53,8)
Adeks (Nahrungs- ergänzungsmittel)	42 (50,6)	45 (54,2)	45 (57,7)	46 (59,0)	10 (38,5)	11 (42,3)	14 (53,8)	14 (53,8)
Salbutamol	35 (42,2)	38 (45,8)	42 (53,8)	43 (55,1)	11 (42,3)	12 (46,2)	11 (42,3)	12 (46,2)
Tobramycin	28 (33,7)	41 (49,4)	35 (44,9)	54 (69,2)	5 (19,2)	13 (50,0)	5 (19,2)	13 (50,0)
Seretide (Salmeterol / Fluticasonpropionat)	23 (27,7)	24 (28,9)	32 (41,0)	36 (46,2)	3 (11,5)	5 (19,2)	5 (19,2)	7 (26,9)
Omeprazol	23 (27,7)	27 (32,5)	17 (21,8)	20 (25,6)	–	5 (19,2)	–	5 (19,2)
Salbutamolsulfat	18 (21,7)	19 (22,9)	14 (17,9)	17 (21,8)	4 (15,4)	6 (23,1)	5 (19,2)	5 (19,2)
Tocopherol	20 (24,1)	20 (24,1)	11 (14,1)	12 (15,4)	–	–	–	–
Natriumchlorid ^f	17 (20,5)	27 (32,5)	9 (11,5)	16 (20,5)	5 (19,2)	8 (30,8)	7 (26,9)	9 (34,6)
Vitamin D ^g	15 (18,1)	20 (24,1)	11 (14,1)	12 (15,4)	–	–	–	–
Multivitaminpräparat	15 (18,1)	16 (19,3)	10 (12,8)	12 (15,4)	–	–	–	–
Ibuprofen	14 (16,9)	25 (30,1)	9 (11,5)	22 (28,2)	–	8 (30,8)	–	5 (19,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie PT	VX08-770-102 ^a (≥ 12 Jahre)				VX08-770-103 ^b (6–11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)
	N = 83	N = 83	N = 78	N = 78	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26
Fluticasonpropionat	10 (12,0)	13 (15,7)	11 (14,1)	14 (17,9)	2 (7,7)	2 (7,7)	5 (19,2)	5 (19,2)
Hypertone Lösung ^f	8 (9,6)	–	12 (15,4)	–	0 (0)	–	4 (15,4)	–
Paracetamol	10 (12,0)	30 (36,1)	10 (12,8)	22 (28,2)	–	14 (53,8)	–	7 (26,9)
Macrogol	7 (8,4)	8 (9,6)	12 (15,4)	13 (16,7)	4 (15,4)	5 (19,2)	2 (7,7)	4 (15,4)
Montelukast-Natrium	5 (6,0)	6 (7,2)	13 (16,7)	13 (16,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	4 (15,4)	4 (15,4)
Vitamin K ^g	10 (12,0)	12 (14,5)	8 (10,3)	11 (14,1)	–	–	–	–
Ciprofloxacin	10 (12,0)	31 (37,3)	6 (7,7)	43 (55,1)	–	6 (23,1)	–	8 (30,8)
Lansoprazol	7 (8,4)	8 (9,6)	9 (11,5)	9 (11,5)	5 (19,2)	5 (19,2)	4 (15,4)	5 (19,2)
Mometasonfuroat	6 (7,2)	7 (8,4)	10 (12,8)	9 (11,5)	2 (7,7)	4 (15,4)	5 (19,2)	6 (23,1)
Ursodeoxycholsäure	7 (8,4)	8 (9,6)	9 (11,5)	10 (12,8)	3 (11,5)	3 (11,5)	4 (15,4)	4 (15,4)
Monovalenter Influenza Vakzine	7 (8,4)	8 (9,6)	8 (10,3)	9 (11,5)	–	–	–	–
Acetylcystein	9 (10,8)	9 (10,8)	5 (6,4)	5 (6,4)	–	–	–	–
Ascorbinsäure	10 (12,0)	10 (12,0)	4 (5,1)	6 (7,7)	–	–	–	–
Budesonid	9 (10,8)	9 (10,8)	5 (6,4)	7 (9,0)	–	–	–	–
Colistin	9 (10,8)	10 (12,0)	5 (6,4)	9 (11,5)	3 (11,5)	3 (11,5)	6 (23,1)	5 (19,2)
Esomeprazol-Magnesium	5 (6,0)	5 (6,0)	9 (11,5)	9 (11,5)	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie PT	VX08-770-102 ^a (≥ 12 Jahre)				VX08-770-103 ^b (6–11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)
	N = 83	N = 83	N = 78	N = 78	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26
Budesonid / Formoterolfumarat	4 (4,8)	6 (7,2)	9 (11,5)	11 (14,1)	–	–	–	–
Calciumcarbonat	1 (1,2)	2 (2,4)	8 (10,3)	9 (11,5)	–	–	–	–
Minocyclin	0 (0)	0 (0)	8 (10,3)	14 (17,9)	–	–	–	–
Influenza Vakzine	–	19 (22,9)	–	20 (25,6)	–	3 (11,5)	–	6 (23,1)
Bactrim (Trimethoprim / Sulfamethoxazol)	–	17 (20,5)	–	18 (23,1)	–	2 (7,7)	–	9 (34,6)
Levofloxacin	–	13 (15,7)	–	14 (17,9)	–	–	–	–
Ceftazidim	–	8 (9,6)	–	17 (21,8)	–	–	–	–
Meropenem	–	7 (8,4)	–	16 (20,5)	–	–	–	–
Aztreonam	–	8 (9,6)	–	13 (16,7)	–	–	–	–
Colecalciferol	–	13 (15,7)	–	8 (10,3)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)	4 (15,4)
Cotrimoxazol	–	7 (8,4)	–	13 (16,7)	–	6 (23,1)	–	5 (19,2)
Prednison	–	6 (7,2)	–	14 (17,9)	–	–	–	–
Doxycyclin	–	11 (13,3)	–	8 (10,3)	–	–	–	–
Augmentin (Amoxicillin / Clavulansäure)	–	8 (9,6)	–	8 (10,3)	–	5 (19,2)	–	6 (23,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie PT	VX08-770-102 ^a (≥ 12 Jahre)				VX08-770-103 ^b (6–11 Jahre)			
	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)	Behandlung vor der 1. Gabe der Studien- medikation ^c n (%)	Begleit- behandlung ^d n (%)
	N = 83	N = 83	N = 78	N = 78	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26
Cetirizinhydrochlorid	–	7 (8,4)	–	8 (10,3)	–	4 (15,4)	–	6 (23,1)
Diphenhydramin- hydrochlorid	–	6 (7,2)	–	8 (10,3)	–	–	–	–
Heparin	–	3 (3,6)	–	9 (11,5)	–	–	–	–
Amoxicillin mit Kaliumclavulanat	–	–	–	–	–	6 (23,1)	–	5 (19,2)
Fette/Kohlenhydrate/Prote- ine/Mineralien/Vitamine	–	–	–	–	2 (7,7)	2 (7,7)	6 (23,1)	6 (23,1)
Timentin (Ticarcillin / Clavulansäure)	–	–	–	–	–	3 (11,5)	–	5 (19,2)
Flucloxacillin	–	–	–	–	–	4 (15,4)	–	2 (7,7)
Ranitidinhydrochlorid	–	–	–	–	4 (15,4)	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
Ondansetron	–	–	–	–	–	0 (0)	–	4 (15,4)
Nicht medikamentöse Behandlung^h								
Physiotherapie des Brustraums	40 (48,2)	43 (51,8)	51 (65,4)	52 (66,7)	19 (73,1)	19 (73,1)	18 (69,2)	18 (69,2)
Physiotherapie	–	10 (12,0)	–	8 (10,3)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)	3 (11,5)
Kinesiotherapie	11 (13,3)	13 (15,7)	7 (9,0)	7 (9,0)	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung ($\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre (Studie VX08-770-102) und Kinder von 6 bis 11 Jahre (Studie VX08-770-103), direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

– nicht dargestellt, da nicht $\geq 10\%$ bzw. $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm

a: dargestellt werden $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm

b: Daten der relevanten Teilpopulation liegen nicht vor, Angaben bezogen auf die Gesamtpopulation (dargestellt werden $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm)

c: innerhalb von 30 Tagen vor der Screeningvisite bis zur 1. Dosis der Studienmedikation

d: nach erster Dosis der Studienmedikation

e: PT, kodiert nach WHODD, Dezember 2007

f: Inhalation hypertoner Kochsalzlösung war während der Studie und innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation nicht erlaubt

g: nicht anderweitig spezifiziert

h: PT, kodiert nach MedDRA, Version 12

BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe mindestens einer Medikation bzw. nicht medikamentösen Behandlung innerhalb eines PT; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary

Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass in beiden Studien eine Vielzahl an symptomatischen Therapien der zystischen Fibrose angewandt wurden, darunter Pankreasenzyme, Dornase alfa, Bronchodilatoren, Antibiotika, Schmerzmittel, Vitaminpräparate und physiotherapeutische Maßnahmen. Das bei zystischer Fibrose seit 2012 zugelassene Mannitol wurde nicht als Begleitbehandlung eingesetzt. Darüber hinaus zeigt sich ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten mit hypertoner Lösung in der Vorbehandlung. Da diese Behandlung nicht als Begleitbehandlung aufgeführt ist, handelt es sich dabei vermutlich um die inhalative, hypertone Kochsalzlösung, die in beiden Studien gemäß Einschlusskriterien ab 4 Wochen vor der 1. Studienmedikation nicht erlaubt war.

Aus den Angaben zur Begleitbehandlung vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation ist für die Gesamtpopulation beider Studien ersichtlich, dass für einige Wirkstoffgruppen individuell Medikationen an- und abgesetzt wurden, darunter eine Vielzahl verschiedener Antibiotika (beispielsweise Azithromycin, Tobramycin, Ciprofloxacin, Bactrim und Cotrimoxazol) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol).

Darüber hinaus zeigen sich in beiden Studien für einige der Wirkstoffe sowohl in der Einnahme der Medikation vor der 1. Einnahme der Studienmedikation als auch nach der 1. Einnahme der Studienmedikation Unterschiede von über 10 % der behandelten Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen. Für Studie VX08-770-102 betrifft dies die Antibiotika Tobramycin und Minocyclin, Seretide (Salmeterol / Fluticasonpropionat), sowie die nicht medikamentöse Physiotherapie des Brustraums. Für die Gesamtpopulation der Studie VX08-770-103 liegen solche Unterschiede für Dornase alfa, das Antihistaminikum Ranitidinhydrochlorid, einige Nahrungsergänzungsmittel und das Glukokortikoid Fluticasonpropionat vor. Aus den vorliegenden Daten lässt sich für beide Studien nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Studienverlauf, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde. Für Studie VX08-770-103 sind die Daten insgesamt nicht abschließend zu beurteilen, da Angaben zur Vor und Begleittherapie für die relevante Teilpopulation fehlen.

Zusammenfassend stellt die in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des per Studiendesign vorgesehenen Ausschlusses der Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose [4]. Darüber hinaus fehlen für Studie VX08-770-103 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 Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu 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 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien 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
 - Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instruments CFQ-R

- Nebenwirkungen
 - 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 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs	Ausschlag (PT, UE)	Schwindelgefühl (PT, UE)
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^c	nein ^c

a: Bei Erfassung der UEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse über den PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt SUE siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.
b: Endpunkt nicht erhoben
c: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; 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; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT / direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienhöhe	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Ausschlag ^a (PT, UE)	Schwindelgefühl ^a (PT, UE)
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	N	N	H ^b	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	– ^e	H ^f	H ^b	H ^b
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	N	N	H ^b	H ^b	H ^c	– ^g	H ^c	– ^e	N	– ^h	– ^h

a: kodiert nach MedDRA-Version 12
b: unvollständige Beobachtungen (aus potenziell informativen Gründen)
c: großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.
d: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; Anteil > 10 % plausibel.
e: keine verwertbaren Daten vorhanden
f: Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können
g: Endpunkt nicht erhoben
h: keine Daten (für die relevante Teilpopulation) vorhanden
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; 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; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – für beide Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über CFQ-R) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über CFQ-R) wird für beide Studien als hoch eingestuft. Der pU geht für diese Endpunkte für beide Studien von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS) wird das Verzerrungspotenzial für Studie VX08-770-102 ebenfalls als hoch eingeschätzt. Der pU geht für den Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Bei der Erfassung von SUE wurden in beiden Studien unter anderem pulmonale Exazerbationsereignisse unter dem PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUE ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.4.3). Die Daten zu SUEs sind daher nicht verwertbar. Der pU geht für den Endpunkt SUE von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wird das Verzerrungspotenzial für die Studie VX08-770-102 als hoch eingeschätzt, da ein großer Anteil von Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Der pU geht für den Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Für die Studie VX08-770-103 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft. Hier ist aus den vorliegenden Daten ersichtlich, dass in der Studie keine Ereignisse aufgetreten sind, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

Für die Endpunkte Ausschlag und Schwindelgefühl wird das Verzerrungspotenzial für Studie VX08-770-102 als hoch eingestuft. Der pU geht für diese Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.4.2.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nicht davon ausgegangen, dass die in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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, die während der Studien nicht erlaubt war. Darüber hinaus fehlen für beide Studien Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf und für die relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103 jegliche Angaben zur Vor- und Begleitmedikation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher sowohl für Aussagen zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-102 als auch für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-103 reduziert. Es liegt zu den beiden Altersgruppen jeweils nur 1 Studie vor. Unter Berücksichtigung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den Studien jeweils nicht vollständig umgesetzt wurde, können für die Altersgruppen für alle dargestellten Endpunkte jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + BSC mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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 (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	84	0 (0)	83	0 (0)	–
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	0 (0)	18	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	82 (98,8)	78	78 (100,0)	–
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	20 (100,0)	18	17 (94,4)	–
SUEs ^a					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)				nicht verwertbar ^b	
VX08-770-103 (6–11 Jahre)				nicht verwertbar ^c	
Abbruch wegen UEs					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	1 (1,2)	78	4 (5,1)	0,23 [0,03; 2,06]; 0,153 ^d
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	0 (0)	18	1 (5,6)	0,30 [0,01; 6,97]; 0,353 ^{e, f}
Ausschlag (PT, UE)					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	12 (14,5)	78	4 (5,1)	2,82 [0,95; 8,37]; 0,049 ^{e, g}
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schwindelgefühl (PT, UE)					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	10 (12,0)	78	1 (1,3)	9,40 [1,23; 71,72]; 0,007 ^e
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung darunter auch z. B. pulmonale Exazerbationsereignisse über den PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt SUE siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.</p> <p>b: Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen des PT „zystische Fibrose der Lunge“ enthalten ist, und Ereignissen, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>c: Daten sind nicht verwertbar, da k. A. zur Art der enthaltenen Ereignisse für die relevante Teilpopulation vorliegt. In der Gesamtpopulation sind in relevantem Anteil Patientinnen oder Patienten mit Ereignissen des PT: „zystische Fibrose der Lunge“ erfasst, und mit Ereignissen die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>d: Mantel und Haenszel, unstratifiziert</p> <p>e: RR und KI eigene Berechnung. p-Wert eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])</p> <p>f: eigene Berechnung mit Stetigkeitskorrektur</p> <p>g: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; k A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, Berücksichtigung wie behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
	N	Anzahl Ereignisse n_E (n_E /Patientenjahre) ^a	N	Anzahl Ereignisse n_E (n_E /Patientenjahre) ^a	
Morbidity					
pulmonale Exazerbationen					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	47 (0,63 ^b)	78	99 (1,48 ^b)	0,43 [0,27; 0,68]; < 0,001 ^c
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	4 (0,22 ^b)	18	3 (0,21 ^b)	k. A.
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen					
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	21 (0,28 ^b)	78	31 (0,46 ^b)	0,64 [0,32; 1,26]; 0,195 ^c
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	2 (0,11 ^b)	18	1 (0,07 ^b)	k. A.
	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 (%)	
pulmonale Exazerbationen					
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	4 (20,0)	18	3 (16,7)	1,20 [0,31; 4,65]; 0,847 ^d
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen					
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	2 (10,0)	18	1 (5,6)	1,80 [0,18; 18,21]; 0,712 ^d
a: Ereignisrate (n_E /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)					
b: eigene Berechnung					
c: negativ-Binomialmodell					
d: RR und KI eigene Berechnung. p-Wert eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; n_E : Anzahl von Ereignissen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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)	
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^d							
Atmungssystem							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre]) und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	70,21 (16,40)	6,39 (16,81)	71	68,97 (19,17)	-3,93 (14,21)	8,60 [5,32; 11,87]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,50; 1,17]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	80,00 (17,61)	6,25 (19,10)	17	82,87 (14,98)	2,97 (16,54)	5,42 [-2,98; 13,82]; 0,198
gastrointestinale Symptome							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre]) und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	85,15 (12,98)	0,60 (14,10)	70	85,81 (18,38)	-1,79 (14,25)	0,48 [-2,29; 3,25]; 0,732
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	76,67 (26,72)	10,00 (24,42)	16	72,24 (20,61)	11,90 (28,05)	5,55 [-4,83; 15,93]; 0,284
Gewichtsprobleme							
VX08-770-102 (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
	76	78,95 (30,72)	8,33 (25,48)	64	78,79 (31,84)	-4,02 (30,00)	5,28 [-0,08; 10,63]; 0,053
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre]) Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen							
für Studie VX08-770-103 ergänzend dargestellt (CFQ-R – Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6 bis 11 Jahre], Domänen zur Symptomatik) ^d							
Atmungssystem	20	81,38 (15,75)	5,28 (17,14)	17	81,48 (16,50)	0,39 (14,36)	3,83 [-2,17; 9,83]; 0,203
gastrointestinale Symptome	20	79,46 (14,98)	4,44 (14,13)	16	77,79 (17,04)	2,38 (10,82)	1,23 [-3,29; 5,74]; 0,584
Gewichtsprobleme	20	81,68 (25,30)	14,99 (31,48)	16	66,67 (28,02)	7,14 (23,29)	13,14 [2,13; 24,14]; 0,021 Hedges' g: 0,86 [0,17; 1,56]

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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)	
Gesundheitszustand							
EQ5D-VAS ^d							
VX08-770-102	76	77,70 (15,07)	3,06 (16,09)	65	78,83 (13,95)	-0,78 (10,34)	3,96 [-0,23; 8,14]; 0,064 ^e
VX08-770-103	Endpunkt nicht erhoben						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ^d							
körperliches Wohlbefinden							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	76,10 (24,13)	5,96 (15,42)	70	80,61 (22,14)	-4,63 (17,22)	4,44 [1,33; 7,55] 0,006 Hedges' g: 0,42 [0,10; 0,75]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	86,21 (17,65)	2,79 (11,22)	16	87,96 (15,74)	3,58 (12,06)	-1,11 [-7,25; 5,02]; 0,714
Gefühlslage							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	86,02 (13,95)	1,59 (12,56)	70	83,95 (15,86)	-1,40 (11,08)	2,12 [-0,38; 4,63]; 0,096
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	77,09 (16,52)	7,50 (10,96)	16	81,24 (13,87)	5,96 (15,66)	1,31 [-2,21; 4,83]; 0,455
Vitalität							
VX08-770-102 (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
	76	64,25 (16,26)	2,08 (17,73)	64	65,53 (18,88)	-3,88 (15,71)	5,45 [1,97; 8,94]; 0,002 Hedges' g: 0,50 [0,17; 0,84]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen							

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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)	
soziale Einschränkungen							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	72,11 (16,43)	4,79 (13,69)	70	72,47 (17,96)	-1,50 (12,14)	4,25 [1,52; 6,98]; 0,003 Hedges' g: 0,48 [0,16; 0,81]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	68,82 (18,24)	5,48 (12,20)	16	72,67 (20,96)	0,79 (19,15)	3,10 [-2,12; 8,32]; 0,235
Rollenfunktion							
VX08-770-102 (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
	76	86,30 (13,52)	1,38 (14,93)	64	85,99 (15,76)	-3,45 (17,31)	-0,58 [-3,10; 1,94]; 0,651
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre]) Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen							
Körperbild							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	80,98 (20,17)	3,00 (14,51)	70	80,88 (21,03)	-2,51 (17,23)	2,70 [-0,38; 5,77]; 0,086
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	88,34 (19,58)	6,66 (12,16)	16	92,60 (12,04)	0,79 (8,10)	2,71 [-2,00; 7,43]; 0,250
Essstörungen							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	91,81 (14,11)	3,45 (15,15)	70	91,98 (15,62)	-2,33 (15,21)	3,34 [1,23; 5,44]; 0,002 Hedges' g: 0,50 [0,17; 0,83]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	82,23 (22,34)	13,33 (23,80)	16	85,81 (20,09)	6,34 (17,80)	1,91 [-4,67; 8,48]; 0,559

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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)	
Therapiebelastung							
VX08-770-102 (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
	80	64,46 (19,73)	6,15 (17,06)	70	65,76 (17,67)	-0,72 (14,05)	3,31 [0,12; 6,50]; 0,042 Hedges' g: 0,32 [-0,01; 0,64]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre])							
	20	73,35 (23,75)	0,56 (19,55)	16	68,52 (27,03)	5,56 (21,68)	-0,96 [-8,97; 7,05]; 0,809
subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX08-770-102 (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
	76	72,09 (18,91)	5,40 (18,36)	64	72,07 (18,93)	-5,74 (16,15)	7,57 [4,41; 10,73]; < 0,001 Hedges' g: 0,75 [0,41; 1,10]
VX08-770-103 (Kinder [6 bis 11 Jahre]) Domäne in Fragebogen für Kinder 6 bis 11 Jahren nicht vorgesehen							
für Studie VX08-770-103 ergänzend dargestellt (CFQ-R – Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6 bis 11 Jahre], Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ^d							
körperliches Wohlbefinden	20	83,53 (20,80)	4,39 (1,00)	16	93,01 (15,03)	-0,79 (11,16)	-0,087 [-5,62; 5,45]; 0,975
Gefühlslage	20	86,67 (14,18)	0,01 (11,45)	16	84,46 (14,81)	0,49 (8,86)	-1,51 [-6,26; 3,23]; 0,519
Vitalität	20	72,00 (16,69)	5,67 (13,56)	16	77,40 (18,60)	6,68 (15,91)	1,70 [-5,29; 8,68]; 0,624
Körperbild	20	85,01 (24,52)	10,00 (22,19)	16	87,66 (18,23)	0 (18,47)	3,14 [-3,26; 9,54]; 0,324
Essstörungen	20	85,00 (22,23)	8,34 (26,21)	16	76,84 (25,66)	5,96 (16,79)	-1,81 [-10,67; 7,05]; 0,680
Therapiebelastung	20	64,46 (17,53)	-0,56 (17,45)	16	59,88 (26,45)	-2,38 (26,90)	2,40 [-7,17; 11,98]; 0,613
subjektive Gesundheitseinschätzung	20	77,80 (16,91)	6,11 (12,72)	16	80,26 (21,41)	-0,79 (19,21)	-0,13 [-7,67; 7,41]; 0,973
Schulschwierigkeiten	20	76,12 (21,42)	6,11 (17,45)	16	78,41 (18,85)	-3,17 (24,79)	2,66 [-6,65; 11,97]; 0,565

(Fortsetzung)

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

<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im MMRM zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten Alter, FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) und – bei CFQ-R-Domänen – CFQ-R Domänen-Score adjustiert.</p> <p>d: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor</p> <p>e: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten von Alter, EQ-5D VAS-Score und FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) adjustiert</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Auf Basis der verfügbaren Daten können, aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (wie in den Abschnitten 2.3.2 und 2.4.2 dargelegt), für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Studie VX08-770-103 leitet der pU den Zusatznutzen auf Endpunktebene auf Basis der Gesamtpopulation der Studie ab. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jedoch die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht > 25 kg als relevant angesehen und zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2). Abweichungen vom pU werden in der nachfolgenden Ergebnisbeschreibung daher für die einzelnen Endpunkte der Studie VX08-770-103 nicht beschrieben.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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.

Der pU beschreibt ebenfalls, dass während der Studien keine Todesfälle berichtet wurden.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Studie VX08-770-102 auf Basis der Ereignisraten einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als er mehrere Auswertungsarten zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Auf Basis der Ereignisraten kommt er zur selben Aussage zum Zusatznutzen.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen 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 für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder

von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme ist in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen. Zusätzlich wurde in den Studien für diese Altersgruppen auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern bzw. Betreuer zur Symptomatik über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird für Studie VX08-770-103 in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Aufgrund der geringen Anzahl an Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 wird für diese Studie auf die ergänzende Darstellung der Version für Eltern- / Betreuer verzichtet (Ivacaftor + BSC: 4 von 83 Kindern vs. Placebo + BSC: 6 von 78 Kindern der gemeinsamen Analyse). Für die Nutzenbewertung werden für diese Studie gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der neben den gemeinsamen Analysen zusätzlich die Eltern- / Betreuer-Version zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

- Domäne Atmungssystem

Für Studie VX08-770-102 zeigt sich in der Domäne Atmungssystem in den gemeinsamen Analysen der Patientenversionen des CFQ-R der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre für die 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 für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Die Einschätzung zur Domäne Atmungssystem weicht von der des pU ab, der sowohl auf Basis von Responderanalysen als auch auf Basis der Mittelwertdifferenzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Der pU zieht zudem auch die Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

- Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen der Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme entspricht der des pU.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

- Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern- / Betreuer-Version).

- Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme liegen keine Daten von Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU ordnet abweichend von der vorliegenden Bewertung die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme für beide Studien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Gesundheitszustand gemessen über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand in Studie VX08-770-102 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In Studie VX08-770-103 wurde der Endpunkt Gesundheitszustand nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des krankheitsspezifischen patientenberichteten CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive

Gesundheitseinschätzung sind in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen. Zusätzlich wurde in den Studien für diese Altersgruppen auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern bzw. Betreuer zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulschwierigkeiten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird für Studie VX08-770-103 in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Aufgrund der geringen Anzahl an Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 wird für diese Studie auf die ergänzende Darstellung verzichtet (siehe oben). Für die Nutzenbewertung werden für diese Studie gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der neben den gemeinsamen Analysen zusätzlich die Eltern- / Betreuer-Version zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

- Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild

Für Studie VX08-770-102 zeigen sich in den Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild 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 für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung

In den Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen 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 soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität zeigen sich in der Gesamtpopulation der Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für beide Domänen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es liegen jedoch jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal FEV₁ zu Studienbeginn vor. Für die Domänen ergibt sich für Patientinnen und

Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von < 70 % des standardisierten Normalwerts jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen (körperliches Wohlbefinden: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre; Vitalität: Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von ≥ 70 % des standardisierten Normalwerts zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich in der Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber 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. Daraus ergibt sich für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren.

Die Einschätzungen zum Zusatznutzen für die Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R weichen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren von der des pU ab. Er leitet Hinweise auf einen Zusatznutzen für Domänen mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden unabhängig von der Relevanz des Effekts und möglichen Effektmodifikatoren ab. Dabei zieht er auch die Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder von 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern- / Betreuer-Version).

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 unter anderem pulmonale Exazerbationen im PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die Ergebnisse zum Endpunkt sind daher nicht verwertbar.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Daten zum Endpunkt SUE aus der Studie VX08-770-102 einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC ableitet und für Studie VX08-770-103 auf Basis der Daten zur Gesamtpopulation keinen Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden sieht.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigen sich in der Studie VX08-770-102 und der Studie VX08-770-103 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. 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 UE

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt 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 weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Studie VX08-770-102 einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt werden.

Schwindelgefühl

Für den Endpunkt Schwindelgefühl zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber 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 für Studie VX08-770-102 einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt werden.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Alter (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa, Australien)
- FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn

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.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse aus Studie VX08-770-102 zum Vergleich von Ivacaftor mit BSC bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen zusammen.

Für Studie VX08-770-103 zum Vergleich von Ivacaftor mit BSC bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen legt der pU keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor, sondern nur für die Gesamtpopulation der Studie. Diese Analysen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)^c							
Körperliches Wohlbefinden (Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt)							
Geografische Region							
Nordamerika	50	77,62 (24,29)	3,95 (14,20)	49	81,30 (22,95)	-6,43 (18,36)	3,90 [-0,03; 7,84]; 0,052
Europa	20	72,02 (24,15)	7,95 (17,51)	12	73,27 (24,17)	3,61 (14,60)	0,44 [-6,27; 7,15]; 0,893
Australien	10	76,67 (24,85)	12,51 (16,67)	9	87,34 (10,34)	-7,74 (9,75)	11,13 [-3,92; 26,17]; 0,134
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,027 ^d
FEV ₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn							
< 70 %	47	70,26 (24,42)	4,76 (14,78)	39	73,02 (24,79)	-5,15 (16,98)	8,35 [3,95; 12,75]; < 0,001 Hedges' g: 0,75 [0,31; 1,19]
≥ 70 %	33	84,43 (21,43)	7,94 (16,50)	31	90,09 (13,51)	-3,96 (17,83)	-2,07 [-5,46; 1,32]; 0,227
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,009 ^d
Vitalität (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
FEV ₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn							
< 70 %	46	64,31 (16,17)	-0,74 (19,20)	36	63,28 (19,19)	-6,31 (15,32)	9,06 [3,92; 14,19]; < 0,001 Hedges' g: 0,77 [0,31; 1,22]
≥ 70 %	30	64,17 (16,69)	6,79 (14,06)	28	68,39 (18,42)	-0,66 (15,94)	0,85 [-3,60; 5,30]; 0,702
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,017 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Subjektive Gesundheitseinschätzung (Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen)							
Geografische Region							
Nordamerika	47	75,20 (17,83)	5,07 (16,83)	46	71,64 (20,05)	-5,69 (17,05)	5,86 [1,91; 9,80]; 0,004 Hedges' g: 0,58 [0,16; 1,00]
Europa	19	68,42 (21,70)	-1,96 (13,73)	11	71,31 (18,64)	-7,06 (15,91)	4,82 [-1,42; 11,07]; 0,124
Nordamerika und Europa							5,56 [2,23; 8,90]; 0,001 ^e Hedges' g: 0,59 [0,23; 0,95] ^f
Australien	10	64,46 (16,42)	20,98 (25,12)	7	76,21 (11,87)	-3,70 (11,46)	22,83 [7,61; 38,05]; 0,007 Hedges' g: 1,83 [0,63; 3,03]
Gesamt							p-Wert = 0,001 ^d
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im MMRM zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>b: MMRM. Über alle Messzeitpunkte nach Studienbeginn hinweg wird in der Effektbildung folgendes gemittelt: die Differenzen zwischen den Armen der Änderungen von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Messzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten Alter und CFQ-R Domänen-Score adjustiert. Bei Subgruppenmerkmal geografische Region außerdem nach kontinuierlichem Baselinewert FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) adjustiert.</p> <p>c: höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor</p> <p>d: p-Wert zum Interaktionstest des pU gemäß der ursprünglichen Einteilung der Subgruppen</p> <p>e: eigene Berechnung der Metaanalyse</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>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; vs.: versus</p>							

Für Studie VX08-770-102 liegt für die Domäne körperliches Wohlbefinden des CFQ-R eine Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region vor. In paarweisen Vergleichen der verschiedenen Regionen zeigt sich allerdings keine Effektmodifikation für Europa vs.

Nordamerika (Interaktions-p-Wert: 0,383) oder Nordamerika vs. Australien (Interaktions-p-Wert: 0,363). Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für diese Domäne auf Basis der Gesamtpopulation.

Für die Domäne körperliches Wohlbefinden liegt außerdem auch eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn vor. Eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal liegt zusätzlich auch für die Domäne Vitalität vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) von < 70 % zu Studienbeginn zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) von < 70 % zu Studienbeginn jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dagegen zeigen sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität bei Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) von ≥ 70 % zu Studienbeginn jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal geografische Region vor. In paarweisen Vergleichen der verschiedenen Regionen zeigt sich für Europa vs. Nordamerika keine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,783), weshalb diese Regionen zusammengefasst betrachtet werden. Für den paarweisen Vergleich von Nordamerika vs. Australien zeigt sich eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert: 0,034), weshalb Australien getrennt von den anderen beiden Regionen betrachtet wird. Sowohl für Nordamerika / Europa als auch für Australien zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies entspricht den Ergebnissen der Gesamtpopulation zu Studie VX08-770-102. Der Zusatznutzen wird daher auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

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 17).

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 begründet.

Auf Basis der Definition für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 werden nicht per se schwere oder schwerwiegende Ereignisse erfasst. Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen machen insgesamt nicht den überwiegenden Anteil der Ereignisse von pulmonalen Exazerbationen aus. Aus diesem Grund wird der Endpunkt pulmonale Exazerbationen in der vorliegenden Bewertung der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU macht keine Angaben, ob es sich bei den Angaben zur Domäne Atmungssystem des CFQ-R um schwere oder schwerwiegende 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 den spezifischen UEs Ausschlag und Schwindelgefühl handelt es sich um Endpunkte der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, da die in die Endpunkte eingehenden Ereignisse alle nicht schwer / nicht schwerwiegend waren.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	Rate: 0,63 vs. 1,48 Rate Ratio: 0,43 [0,27; 0,68]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20,0 % vs. 16,7 % RR: 1,20 [0,31; 4,65]; p = 0,847	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	Rate: 0,28 vs. 0,46 Rate Ratio: 0,64 [0,32; 1,26]; p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	10,0 % vs. 5,6 % RR: 1,80 [0,18; 18,21]; p = 0,712	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)		
Atmungssystem		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 6,39 vs. –3,93 MD: 8,60 [5,32; 11,87]; p < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,50; 1,17] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 6,25 vs. 2,97 MD: 5,42 [–2,98; 13,82]; p = 0,198	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
gastrointestinale Symptome		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 0,60 vs. -1,79 MD: 0,48 [-2,29; 3,25]; p = 0,732	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 10,00 vs. 11,90 MD: 5,55 [-4,83; 15,93]; p = 0,284	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		
VX08-770-102 (≥ 14 Jahre ^d)	mittlere Veränderung: 8,33 vs. -4,02 MD: 5,28 [-0,08; 10,63]; p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Domäne in Fragebogen für Kinder 6–11 Jahre nicht vorgesehen	–
Gesundheitszustand		
EQ5D-VAS		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 3,06 vs. -0,78 MD: 3,96 [-0,23; 8,14]; p = 0,064	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Endpunkt nicht erhoben	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre) FEV ₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn		
< 70 %	mittlere Veränderung: 4,76 vs. -5,15 MD: 8,35 [3,95; 12,75]; p < 0,001 Hedges' g: 0,75 [0,31; 1,19] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesund- heitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
≥ 70 %	mittlere Veränderung: 7,94 vs. -3,96 MD: -2,07 [-5,46; 1,32]; p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 2,79 vs. 3,58 MD: -1,11 [-7,25; 5,02]; p = 0,714	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 1,59 vs. -1,40 MD: 2,12 [-0,38; 4,63]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 7,50 vs. 5,96 MD: 1,31 [-2,21; 4,83]; p = 0,455	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Vitalität		
VX08-770-102 (≥ 14 Jahre ^d) FEV ₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn		
< 70 %	mittlere Veränderung: -0,74 vs. -6,31 MD: 9,06 [3,92; 14,19]; p < 0,001 Hedges' g: 0,77 [0,31; 1,22] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
≥ 70 %	mittlere Veränderung: 6,79 vs. -0,66 MD: 0,85 [-3,60; 5,30]; p = 0,702	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Domäne in Fragebogen für Kinder 6–11 Jahre nicht vorgesehen	–
soziale Einschränkungen		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 4,79 vs. -1,50 MD: 4,25 [1,52; 6,98]; p = 0,003 Hedges' g: 0,48 [0,16; 0,81] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 5,48 vs. 0,79 MD: 3,10 [-2,12; 8,32]; p = 0,235	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion		
VX08-770-102 (≥ 14 Jahre ^d)	mittlere Veränderung: 1,38 vs. -3,45 MD: -0,58 [-3,10; 1,94]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Domäne in Fragebogen für Kinder 6–11 Jahre nicht vorgesehen	–
Körperbild		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 3,00 vs. -2,51 MD: 2,70 [-0,38; 5,77]; p = 0,086	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 6,66 vs. 0,79 MD: 2,71 [-2,00; 7,43]; p = 0,250	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 3,45 vs. -2,33 MD: 3,34 [1,23; 5,44]; p = 0,002 Hedges' g: 0,50 [0,17; 0,83] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 13,33 vs. 6,34 MD: 1,91 [-4,67; 8,48]; p = 0,559	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Therapiebelastung		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	mittlere Veränderung: 6,15 vs. -0,72 MD: 3,31 [0,12; 6,50]; p = 0,042 Hedges' g: 0,32 [-0,01; 0,64] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	mittlere Veränderung: 0,56 vs. 5,56 MD: -0,96 [-8,97; 7,05]; p = 0,809	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
subjektive Gesundheitseinschätzung		
VX08-770-102 (≥ 14 Jahre ^d)	mittlere Veränderung: 5,40 vs. -5,74 MD: 7,57 [4,41; 10,73]; p < 0,001 Hedges' g: 0,75 [0,41, 1,10] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	Domäne in Fragebogen für Kinder 6–11 Jahre nicht vorgesehen	–
Nebenwirkungen		
SUEs		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	1,2 % vs. 5,1 % RR: 0,23 [0,03; 2,06]; p = 0,153	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	0 % vs. 5,6 % RR: 0,30 [0,01; 6,97]; p = 0,353	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ausschlag (PT, UE)		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	14,5 % vs. 5,1 % RR: 2,82 [0,95; 8,37] RR ^e : 0,35 [0,12; 1,05] p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	keine Daten für die relevante Teilpopulation	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Schwindelgefühl (PT, UE)		
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	12,0 % vs. 1,3 % RR: 9,40 [1,23; 71,72] RR ^c : 0,11 [0,01; 0,81] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	keine Daten für die relevante Teilpopulation	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</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: Domäne ist in Fragebogen für Kinder zwischen 12–13 Jahren nicht vorgesehen.</p> <p>e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n_E: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Symptomatik (CFQ-R) Domäne Atmungssystem: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Domäne körperliches Wohlbefinden <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn (< 70 %): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Domäne Vitalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 14 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung (≥ 14 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwindelgefühl (PT, UE): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
keine verwertbaren Daten zu SUEs vorhanden	
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	
–	–
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigen sich auf Basis der Studie VX08-770-102 mehrere positive Effekte mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dies betrifft die Morbidität im Endpunkt pulmonale Exazerbationen, Endpunkte der Symptomatik (erhoben über die Domäne Atmungssystem des CFQ-R) aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einigen Domänen der CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung). Das Ausmaß ist für diese Effekte nur für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen quantifizierbar und wird als beträchtlich eingestuft. Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes auf Basis 1 spezifischen UE (Schwindelgefühl).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen und Symptomatik zeigen sich einige positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es bleibt allerdings eine Unsicherheit bezüglich der negativen Effekte bestehen, da für den Endpunkt SUE keine verwertbaren Daten vorliegen. Daher gibt es zusammenfassend für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Studie VX08-770-103 ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit zystischer Fibrose zwischen 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Altersgruppen gemeinsam einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2012 ab. Dort hatte der G-BA für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einen beträchtlichen und für Kinder von 6 bis 11 Jahren einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie VX08-770-102

Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F et al. Nutritional status improved in cystic fibrosis patients with the G551D mutation after treatment with ivacaftor. *Dig Dis Sci* 2016; 61(1): 198-207.

Flume PA, Wainwright CE, Elizabeth Tullis D, Rodriguez S, Niknian M, Higgins M et al. Recovery of lung function following a pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2018; 17(1): 83-88.

Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(5): 447-455.

Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 93.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1663-1672.

Solem CT, Vera-Llonch M, Liu S, Botteman M, Castiglione B. Impact of pulmonary exacerbations and lung function on generic health-related quality of life in patients with cystic fibrosis. *Health Qual Life Outcomes* 2016; 14: 63.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older with the G551D mutation (STRIVE): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.01.2013 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00909532>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX 770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D 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/2008-007416-15/results>.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older with the G551D mutation (STRIVE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2013 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX 770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation: study VX08-770-102; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-770 in subjects with cystic fibrosis and the G551D mutation: study VX08-770-102; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Studie VX08-770-103

Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F et al. Nutritional status improved in cystic fibrosis patients with the G551D mutation after treatment with ivacaftor. *Dig Dis Sci* 2016; 61(1): 198-207.

Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(11): 1219-1225.

Konstan MW, Plant BJ, Elborn JS, Rodriguez S, Munck A, Ahrens R et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(5): 447-455.

Stalvey MS, Pace J, Niknian M, Higgins MN, Tarn V, Davis J et al. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis treated with ivacaftor. *Pediatrics* 2017; 139(2): e20162522.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 6 to 11 years with the G551D mutation (ENVISION): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2012 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00909727>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy and safety of VX-770 in subjects aged 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.07.2016 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007479-26/results>.

Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 6 to 11 years with the G551D mutation (ENVISION): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2012 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2 part, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy and safety of VX 770 in subjects aged 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 18.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of VX-770 in subjects aged 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D mutation: study VX08-770-103; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of VX-770 in subjects aged 6 to 11 years with cystic fibrosis and the G551D mutation: study VX08-770-103; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert.

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

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 A (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 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit der Gating-Mutation G551D auf dem CFTR-Gen und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Die Bewertung soll anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte erfolgen, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden. Der pU gibt an, den Nachweis auf Basis zweier RCTs (VX08-770-102 und VX08-770-103) durchzuführen.

Die Fragestellung des pU entspricht grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Zur Beschreibung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Populationen siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.4.1.

Endpunkte

Der pU benennt in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. 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 A)

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 A (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 A, Abschnitt 4-B1). Mit „IVACAFTOR OR“ wurde jedoch der Suchbegriff „IVACAFTOR“ vom ICTRP Search Portal bei der Suche fälschlicherweise nicht berücksichtigt. Dadurch wurden beispielsweise Registereinträge zu Ivacaftor (NCT01946412, NCT01614457, NCT02725567, NCT01614470, NCT01705145) nicht über die Suche im ICTRP Search Portal gefunden.

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

Zusammenfassung

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

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

Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (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 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, umfasst die RCTs VX08-770-102 und VX08-770-103. Aus diesen Studien sind Daten von Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevant und werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

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

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 A (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.

Bereits in der Darstellung der Fragestellung geht der pU darauf ein, inwiefern die Zielpopulation der Fragestellung in den Studienpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 abgebildet sei. In diesem Zusammenhang beschreibt der pU, dass die Vorgaben der Zulassung zum Körpergewicht erst im Zuge einer Anwendungsgebietserweiterung für die Zielpopulation definiert wurden. Daher gebe es für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 kein a priori definiertes Einschlusskriterium von mindestens 25 kg Körpergewicht. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg betrage in der Studie VX08-770-103 27 %. In der Studie VX08-770-102 lag das Körpergewicht aller Patientinnen und Patienten über 25 kg. Für die Studie VX08-770-103 gibt der pU an, gemäß der IQWiG-Methoden 5.0 post hoc Subgruppenanalysen (Körpergewicht beim Screening < 25 kg; ≥ 25 kg) durchgeführt zu haben. Diese Analysen weisen aus Sicht des pU darauf hin, dass die in der Studie VX08-770-103 gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation anwendbar seien. Der pU zieht im Dossier als Konsequenz aus dieser Argumentation die Gesamtpopulation der Studie für seine Bewertung heran.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aus der Studie VX08-770-103 nicht die Gesamtpopulation herangezogen, sondern die relevante Teilpopulation. Der pU liefert außer der Aussage, dass die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation auf die Zielpopulation anwendbar seien, keine weiteren Ausführungen zu seinem Vorgehen. Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte zeigen sich sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevante Teilpopulation keine statistisch signifikanten Effekte.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie VX08-770-102 sind für eine allgemeine Charakterisierung der Studie und der untersuchten Population weitgehend ausreichend. Im Dossier legt der pU zur allgemeinen Charakterisierung der Studie VX08-770-103 ausreichende Daten vor. Zur Gesamtpopulation der Studie legt er ebenfalls weitgehend ausreichende Daten vor, allerdings legt er keine Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg vor. Die Angaben zu dieser Population sind damit nicht ausreichend.

Darüber hinaus ist die Auseinandersetzung des pU mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 4 A unzureichend. Die Kommentierung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den beiden eingeschlossenen Studien erfolgt in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass nahezu alle in die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studien in europäischen, nordamerikanischen und australischen Zentren durchgeführt wurden. Unter Berücksichtigung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika sei nach Angabe des pU daher insgesamt davon auszugehen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4, zur vom pU verwendeten Methodik zur Bewertung von Verzerrungsaspekten, verweist der pU auf den Fragebogen in Anhang 4-F des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, Abschnitt 4.3.1.3 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehende Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der endpunktübergreifenden Aspekte sowie der Ergebnisse zu allen in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig. Dem wird nur für die endpunktübergreifenden Aspekte und für den Endpunkt Gesamtüberleben in

den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 sowie für den Endpunkt Abbruch wegen UE in der Studie VX08-770-103 zugestimmt. Die Abweichungen werden im Folgenden begründet.

Pulmonale Exazerbationen

Die Beobachtungsdauer für pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ist an die Medikamentengabe in den beiden Studien gekoppelt. Wird die Behandlung vorzeitig abgebrochen, dann erfolgt zu diesem Zeitpunkt die letzte Erhebung dieser Operationalisierungen. In der Studie VX08-770-102 haben 8 % im Ivacaftor-Arm und 18 % im Placeboarm die Therapie vorzeitig abgebrochen bzw. die Therapie nicht angefangen. In der Studie VX08-770-103 liegen diese Informationen zur relevanten Teilpopulation nicht vor. In der Gesamtpopulation hat im Ivacaftor-Arm niemand die Therapie abgebrochen, im Placeboarm haben 15 % der Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen, aus Gründen, die informativ für das Auftreten von Exazerbationen sein können. Abgeleitet von den 15 % in der Gesamtpopulation bedeutet das, dass es in der Teilpopulation 0 % bis 22 % im Placeboarm sein könnten verglichen mit 0 % im Ivacaftor-Arm. Unbekannt ist dabei, wie viele der Kinder, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, zu diesem Zeitpunkt bereits eine pulmonale Exazerbation erlitten hatten. Für Kinder ohne pulmonale Exazerbation zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs in der Studie VX08-770-103 – ausgewertet per relativem Risiko – ist die Beobachtungszeit verkürzt. Ebenso ist die Beobachtungszeit für alle Patientinnen und Patienten, die in der Studie VX08-770-102 – ausgewertet per Ratenverhältnis – die Therapie vorzeitig abbrachen (bzw. die Therapie nicht antraten) teilweise (bzw. vollständig) verkürzt, aus potenziell für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen informativen Gründen. Gleiches gilt für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen. Für beide Endpunkte ergibt sich deshalb sowohl für die Auswertung per relativem Risiko (VX08-770-103) als auch per Ratenverhältnis (VX08-770-102) ein hohes Verzerrungspotenzial.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität über CFQ-R

Für den CFQ-R liegen für die Domänen der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Auswertungen per gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) vor. Der pU macht die notwendigen Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung per MMRM eingegangen sind. Für die 10 Domänen, die sowohl im Fragebogen für Jugendliche und Erwachsene als auch in dem für 12- und 13-Jährige existieren, bestehen in der Studie VX08-770-102 Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen von über 5 % bis um die 10 % in den Anteilen an den Randomisierten, die in die Auswertung eingingen. Es ergibt sich daher ein hohes Verzerrungspotenzial für diese 10 Domänen. Für die 4 Domänen, die nur für Jugendliche und Erwachsene vorgesehen sind, lassen sich die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Anteilen der Patientinnen und Patienten, die in die Auswertung eingingen, nicht ausreichend sicher berechnen, da der pU keine Angaben dazu macht, wie viele 12- und 13-Jährige randomisiert wurden. Es kann aber anhand von Angaben in den Studienunterlagen geschlossen werden, dass die Unterschiede zwischen 5 % und 15 % liegen. Es ergibt sich daher auch für diese 4 Domänen ein hohes Verzerrungspotenzial. In der Studie

VX08-770-103 wurde die aus 8 Domänen bestehende Fragebogenversion für 6- bis 11-jährige Kinder eingesetzt. Der Unterschied der Anteile der Kinder, die in die Auswertung eingingen, betrug zwischen den Behandlungsarmen 6 % bis 11 %. Es ergibt sich daher ein hohes Verzerrungspotenzial.

EQ-5D VAS

Die Effektschätzung des pU zur VAS des EQ-5D stammt aus einem MMRM und bezieht sich auf den Vergleich von Studienbeginn zu Woche 48. Aus Zusatzanalysen des pU in Modul 5 lässt sich schließen, dass sich die Angaben des pU zu den eingegangenen Patientinnen und Patienten vermutlich nicht auf alle Patientinnen und Patienten beziehen, die zur Auswertung Daten beisteuerten, sondern nur auf diejenigen, für die zu Studienbeginn und zu Woche 48 Daten vorlagen. Mit den Angaben des pU läge der Anteil derjenigen, die in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, bei über 15 %. Da der tatsächliche Anteil der in der Auswertung nicht berücksichtigten Patientinnen und Patienten unklar bleibt, wird das Verzerrungspotenzial hoch eingeschätzt.

Nebenwirkungen

Für alle übergeordneten Endpunkte zu Nebenwirkungen gilt, dass in der Erhebung der UEs in den Studien auch Ereignisse berücksichtigt wurden, die eindeutig (PT „zystische Fibrose der Lunge“) oder potenziell ein Symptom der Grunderkrankung darstellen.

SUE

Wegen des großen Anteils von Patientinnen und Patienten in der Studie VX08-770-102 mit solchen SUEs, die eindeutig oder potenziell ein Symptom der Grunderkrankung darstellen, sind die Daten zu SUEs nicht verwertbar. Auch in der Studie VX08-770-103 lässt sich aus den Angaben zur Gesamtpopulation schließen, dass der Anteil von Patientinnen und Patienten mit solchen Ereignissen an den SUEs hoch sein muss, Angaben zur relevanten Teilpopulation liegen jedoch nicht vor. Diese Daten sind ebenfalls nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Abbruch wegen UE

Das Verzerrungspotenzial für Abbruch wegen UE in der Studie VX08-770-102 ist hoch. Unter den wenigen Ereignissen, die bei Patientinnen und Patienten im Placeboarm auftraten, befinden sich Ereignisse, für die nicht entschieden werden kann, ob sie eine Nebenwirkung oder ein Symptom der Grunderkrankung darstellen. Es kann sich eine deutliche Verschiebung der Effektschätzung ergeben.

Das Verzerrungspotenzial für Abbruch wegen UE in der Studie VX08-770-103 wird in Übereinstimmung mit dem pU mit niedrig bewertet.

Spezifische UE

Die Daten zu den spezifischen UE Ausschlag (bevorzugter Begriff [PT], UE) und Schwindelgefühl (PT, UE) in der Studie VX08-770-102 haben ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie brachen 8 % der Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm und 18 % im Placeboarm die Therapie vorzeitig ab oder haben die Therapie gar nicht erst begonnen. Der Grund für den Abbruch war weder Ausschlag noch Schwindelgefühl. Daher besteht die Möglichkeit, dass diese Patientinnen und Patienten zwar Ausschlag oder Schwindelgefühl hatten, dies aber aufgrund des Therapieabbruchs nicht erfasst wurde. Nicht schwerwiegende UE wurden bei Therapieabbruch nur in einem geplanten Zeitraum von etwa 4 Wochen nachbeobachtet. Zudem brachen die meisten Patientinnen und Patienten in der 1. Hälfte der Studie ab, sodass im Placeboarm ein um 10 % höherer Anteil als im Ivacaftor-Arm die Hälfte der Studienzeit oder länger nicht beobachtet wurde. Es ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

2.7.4.3 Ergebnisse

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

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Der pU erstellt keine Metaanalysen zu den beiden von ihm eingeschlossenen Studien, da die Studienpopulationen zu unterschiedlich seien (Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.3). Es wird nicht weiter dargelegt, worin der Unterschied besteht, bzw. welche Größen bei dieser Entscheidung ausschlaggebend waren. Grundsätzlich wird dem Vorgehen, keine Metaanalysen durchzuführen aber gefolgt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.4 des Dossiers an, zum FEV₁ mehrere Sensitivitätsanalysen zu berichten. Die Daten zum FEV₁ werden in dieser Bewertung nur ergänzend dargestellt und es besteht kein Unterschied in der statistischen Signifikanz zwischen den Analysemethoden. Es wird die gleiche Auswertung dargestellt wie für die stetigen, patientenrelevanten Endpunkte.

Stetige Endpunkte

Standardisierte Mittelwertdifferenz

Bei Endpunkten, die über Mittelwertdifferenzen (MD) beurteilt werden, kann im Fall von statistischer Signifikanz zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine SMD herangezogen werden. Der pU bezeichnet die von ihm dargestellte SMD der Daten aus dem MMRM als Hedges' g. Eine Formel dazu wird nicht angegeben, 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 eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der MD aus dem MMRM geschätzt, mit dem Ziel, bezüglich der

Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Das Ergebnis weicht geringfügig von dem des pU ab. Da sich aber kein Unterschied in der Beurteilung der klinischen Relevanz ergibt, werden die Berechnungen des pU in dieser Bewertung dargestellt und als Hedges' g bezeichnet.

Widersprüchliche Angaben zwischen Modul 4 und Modul 5

In Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.12 gibt der pU zur EQ-5D VAS aus der Studie VX08-770-102 an, dass das Ergebnis per MMRM als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren sei. Diese Aussage stimmt nicht mit den Angaben überein, die zur gleichen Auswertung in den Zusatzanalysen des pU in Modul 5 gemacht werden. Die Analyse ist dort als absolute Änderung zu Woche 48 („Absolute Change at Week 48“) beschrieben. An anderer Stelle kommt im gleichen Dokument in Modul 5 durchaus eine durchschnittliche, absolute Änderung vor: „Average Absolute Change through Week 48“. Es wird davon ausgegangen, dass die Angabe aus dem Ursprungsdokument in Modul 5 die korrekte Angabe ist.

Ein anderer Widerspruch ergibt sich in der Studie VX08-770-103 in der Anzahl der in die Auswertung eingehenden Patientinnen und Patienten für die absolute Änderung des Body-Mass-Index (BMI) (z-score) und die absolute und relative Änderung des FEV₁. Dem Studienbericht nach gingen alle bis auf 1 Patientin oder Patienten im Placeboarm in die Auswertung der Gesamtpopulation (über den gesamten Studienzeitraum) ein. Die Angabe des pU zur Auswertung der Teilpopulation, dass im Placeboarm 4 von 18 Patientinnen und Patienten fehlen, ist damit nicht plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass im Placeboarm der Teilpopulation nur 1 Patientin oder Patient fehlt.

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 336 geteilt wurde, was dem Studienzeitraum von 48 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.

Um Raten zu berechnen sollten die kumulierten Tage, die Patientinnen und Patienten unter Beobachtung standen, verwendet werden. Die kumulierte Anzahl aller Tage, die die Patienten und Patientinnen in der Studie verbrachten, zur Berechnung der Exazerbationsraten zu verwenden, kann nur eine Annäherung sein, denn die Erhebung der Exazerbationen wurde nach Studienprotokoll mit dem Abbruch der Therapie eingestellt. In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass die Exazerbationsraten innerhalb des maximal ableitbaren Anhaltspunkts (siehe dazu Abschnitt 2.4.2) weiterhin verwertbar bleiben.

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

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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. In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wird die Lungenfunktion operationalisiert als Anteil des FEV₁ am standardisierten Normalwert in Prozent. 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 geplanten absoluten und zur relativen Veränderung des FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) über 48 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn werden im Anhang ergänzend dargestellt. Für die absolute und relative Veränderung zeigen sich in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang B).

- BMI absolut / altersabhängiger z-Score des 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 wird, 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 den eingeschlossenen Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 48 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

Die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI und zur absoluten Veränderung des altersabhängigen z-Score des BMI über 48 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn werden im Anhang ergänzend dargestellt. Es zeigen sich für beide Parameter in beiden Studien jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Anhang B).

- pulmonale Exazerbationen: teilweise eingeschlossen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse. In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 war eine pulmonale Exazerbation jeweils 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
- Hospitalisierungen 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 48 Wochen sowie Zeit bis zum 1. Ereignis innerhalb von 48 Wochen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse und die Ereignisrate (Anzahl der Ereignisse/Patientenjahre) herangezogen, um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Die anderen Auswertungen (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis und Zeit bis zum 1. Ereignis) werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da nicht alle Ereignisse über den Studienverlauf erfasst würden. Die Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen bilden dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab. Für Studie VX08-770-103 legt der pU für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen über die Anzahl der Ereignisse vor. Für diese Studie werden Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis herangezogen, die für die relevante Teilpopulation vorliegen.

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

- 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.

- Gesundheitszustand erhoben über die EQ-5D VAS: eingeschlossen

Der Gesundheitszustand wurde in Studie VX08-770-102 über die VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei schätzt die Patientin oder der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Der pU legt für die VAS des EQ-5D Analysen über die gemittelte Differenz gegenüber

Studienbeginn mittels MMRM über 48 Wochen vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien 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.

Die Patientenversionen für Kinder der Altersgruppen von 6 bis 11 Jahren und 12 bis 13 Jahren besteht aus 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung). Bei Kindern von 6 bis 11 Jahren werden die Fragen von einem Interviewer gestellt, während Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren den Fragebogen selbst ausfüllen. Die Patientenversion für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene enthält zusätzlich zu den Domänen der Kinderversionen 1 weitere Domäne zur Symptomatik (Gewichtsprobleme) und 3 weitere Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Vitalität, Rollenfunktion 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.

Zusätzlich zu dem CFQ-R Fragebogen für Kinder der Altersgruppen 6 bis 11 Jahre bzw. 12 bis 13 Jahre wurde in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 der CFQ-R für Eltern bzw. Betreuer (Eltern- / Betreuer-Version) eingesetzt. In diesem Fragebogen wird die Einschätzung der Eltern beziehungsweise der Betreuer zur Symptomatik der Erkrankung (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und einzelnen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) abgefragt.

Alle Versionen des Fragebogens werden als valide angesehen [9].

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wurden entsprechend den Altersgruppen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jeweils die richtigen Fragebogenversionen eingesetzt.

In Studie VX-08-770-102 wurden Patientinnen und Patienten aus Altersgruppen eingeschlossen, für die unterschiedliche Fragebogenversionen vorliegen: Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren und Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren. Zu dieser Studie legt der pU für die Domänen, die in beiden Fragebogenversionen vorhanden sind, ausschließlich gemeinsame Analysen vor, die in der Studie gemäß Studienprotokoll prädefiniert waren. Dabei handelt es sich um ein gemeinsames Fragebogensystem, das unterschiedliche Versionen für die

beiden Altersgruppen vorsieht. In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass eine gemeinsame Analyse der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für die Domänen, die in beiden Fragebogenversionen enthalten sind, adäquat ist. Es zeigen sich zwar zwischen den beiden Fragebogen Unterschiede in der Art und Anzahl der je Domäne eingehenden Items, jedoch messen die entsprechenden Items die jeweils gleiche Domäne für die jeweilige Altersgruppe. Die gemeinsamen Analysen für die Domänen der Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung) werden daher für die Nutzenbewertung herangezogen. Auswertungen zu Domänen, die gemäß Fragebogensystem nur bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 14 Jahren erhoben werden (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung) werden entsprechend nur für diese Altersgruppe herangezogen.

Für alle Domänen des CFQ-R stellt der pU jeweils Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderung der Punktzahl zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn mittels MMRM dar. Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R legt der pU zudem 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 1 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 in den Studienprotokollen 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.

In der Studie VX08-770-103 wurde Symptomatik direkt über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über den CFQ-R (Patientenversion) abgebildet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird daher primär der CFQ-R (Patientenversion) herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird für Studie VX08-770-103 ergänzend dargestellt. Für Studie VX08-770-102 wird auf die ergänzende Darstellung verzichtet, da keine separaten Daten zu Kindern im Alter von 12 oder 13 Jahren vorliegen, sondern ausschließlich gemeinsame Analysen der Altersgruppe mit Jugendlichen und Erwachsenen ab 14 Jahren.

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Wie bereits für die Symptomatik beschrieben wurde in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 das Instrument CFQ-R verwendet. 9 Domänen der patientenberichteten Versionen des Fragebogens messen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung). Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung werden dabei nur in der Version für Jugendlichen ab 14 Jahren oder Erwachsenen erhoben. In der Eltern- / Betreuer-Version werden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Aspekte körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung abgefragt.

Die für die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 vorliegenden Analysen zu den verschiedenen Fragebogenversionen und der Umgang mit den Analysen in der Nutzenbewertung ist der Beschreibung für die Symptomatik zu entnehmen.

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

Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs (siehe Anhang A) wird für Studie VX08-770-102 ersichtlich, dass Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptome der Grunderkrankung darstellen können, in relevantem Umfang miterhoben wurden. Der PT „zystische Fibrose der Lunge“ macht beispielsweise einen großen Anteil der SUEs aus (siehe Tabelle 24). Da diese Ereignisse bereits in der Symptomatik erfasst werden, sind die Daten zu SUEs für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Für Studie VX08-770-103 ist für die Gesamtpopulation der Studie ebenfalls ersichtlich, dass in den SUEs Ereignisse erfasst wurden, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können. Der PT „zystische Fibrose der Lunge“ macht hier ebenfalls einen großen Anteil der SUEs aus (Angaben zur Gesamtpopulation zum PT „zystische Fibrose der Lunge“ n [%]: Ivacaftor + BSC: 2 [7,7] vs. Placebo + BSC: 3 [11,5], zur Gesamtrate SUE n [%]: Ivacaftor + BSC: 5 [19,2] vs. Placebo + BSC: 6 [23,1]). Der pU legt für die relevante

Teilpopulation keine Daten zu den in der Gesamtrate der SUEs enthaltenen Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) und PT vor. Daher bleibt unklar welcher Anteil der Ereignisse in der relevanten Teilpopulation Symptome der Grunderkrankung darstellt. Die Daten zu SUEs sind daher auch für Studie VX08-770-103 nicht verwertbar.

- 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 ($\geq 2, \geq 3, \geq 4/5$) werden somit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- UEs, die mit der Studienmedikation assoziiert waren: nicht eingeschlossen

Der pU gibt an, dass UEs, die mit der Studienmedikation assoziiert waren, alle UEs umfasst, für die der Prüfarzt oder die Prüfarztin einen Zusammenhang oder einen möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation hergestellt hat. Dabei hatte der Prüfarzt oder die Prüfarztin 4 Klassifikationen zur Auswahl: Zusammenhang besteht, Zusammenhang besteht möglicherweise, Zusammenhang unwahrscheinlich und kein Zusammenhang.

UEs, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin mit der Studienmedikation assoziiert waren, werden in die Bewertung nicht eingeschlossen, da die Klassifikationen als nicht ausreichend valide angesehen werden.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Der pU legt für die Gesamtpopulationen der Studien VX80-770-102 und VX08-770-103 jeweils Ergebnisse zu UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs für ausgewählte Schwellenwerte nach SOC und PT gemäß Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Codierung vor. Für die relevante Teilpopulation zu Studie VX08-770-103 legt der pU dagegen nur für die Gesamtrate der UEs Ergebnisse nach SOC und PT vor, nicht aber für SUEs, schwere UEs und Abbrüche wegen UEs.

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. Dabei wurde für Studie VX08-770-103 auf die vorliegenden Daten zur relevanten Teilpopulation zurückgegriffen. 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 werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Ausschlag (PT, UE)
- Schwindelgefühl (PT, UE)

Neben diesen Endpunkten legt der pU für Studie VX08-770-102 weitere Endpunkte zu Nebenwirkungen vor, die nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich zum einen um den PT zystische Fibrose der Lunge (UE / SUE) und die zugehörige SOC kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (UE / SUE). Zum anderen zieht der pU den Endpunkt Lungenfunktion erniedrigt (PT, UE) heran. Da in diesen Operationalisierungen Symptome der Grunderkrankung bzw. Ereignisse, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptome der Grunderkrankung darstellen können, in relevantem Umfang miterhoben wurden, sind die Daten zu diesen Endpunkten zur Bewertung von Nebenwirkungen nicht verwertbar.

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

In Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.5 und Abschnitt 4.3.1.3.21 sind die Grundzüge des Umgangs mit Subgruppen verständlich beschrieben.

Subgruppenmerkmale

Für die Studie VX08-770-102 untersucht der pU in Modul 4 A folgende Subgruppenmerkmale, die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtet werden:

- Alter (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa, Australien)
- FEV₁ (als % des standardisierten Normalwerts) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)

Alle berücksichtigten Subgruppenmerkmale waren a priori geplant.

Zusätzlich wird das folgende Subgruppenmerkmal als relevant erachtet und für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn

Für Studie VX08-770-103 legt der pU ausschließlich Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation der Studie vor, nicht für die relevante Teilpopulation und betrachtet die Gesamtpopulation für seine Bewertung. Diese Analysen werden abweichend vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

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

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 A)

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 A)

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

Der pU präsentiert in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers Ergebnisse einer Erweiterungsstudie (VX08-770-105 [11]) der in der Dossierbewertung eingeschlossenen RCTs, die er jedoch nur ergänzend darstellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzen heranzieht.

Bei der Studie VX08-770-105 handelt es sich um eine nicht randomisierte Erweiterungsstudie ohne Kontrollarm, in der Patientinnen und Patienten, die bereits in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschlossen waren, Ivacaftor erhielten. Die Ergebnisse dieser Studie werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da relevante RCTs zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegen und 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 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beschreibt, dass die Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 von hoher Qualität seien, endpunktübergreifend und endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial besäßen und die Ergebnissicherheit somit als hoch zu betrachten sei. Zudem ermöglichten die Studien den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. In die Nutzenbewertung seien patientenrelevante Ereignisse eingeschlossen worden und deren Validität sei als hoch einzustufen. Die Evidenzstufe für die aus den beiden Studien abgeleiteten Aussagen sei insgesamt mit Evidenzgrad 1b einzustufen.

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

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Studie ist sachgerecht. Hinsichtlich des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und der zu berücksichtigenden patientenrelevanten Endpunkte ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Aus den vom pU dargestellten Ergebnissen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 leitet er zusammenfassend einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC ab. Unterstützend stellt der pU Ergebnisse der Erweiterungsstudie VX08-77-105 dar.

Die Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren und älter auf statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁). Außerdem verweist er auf statistisch signifikante Verbesserungen des altersentsprechenden BMI für Kinder und Jugendliche (Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren). Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beschreibt er statistisch signifikante Reduktionen der Rate von pulmonalen Exazerbationen und eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand der Domäne Atmungssysteme. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren beschreibt der pU eine qualitative Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand dieser Domäne. Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich signifikante Verbesserungen für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren und ab 12 Jahren. Darüber hinaus bewirke die Therapie mit Ivacaftor eine deutlich geringere Inzidenz von SUE. Die Ergebnisse der Erweiterungsstudie VX08-770-105 würden zudem zeigen, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte für beide Altersgruppen mindestens bis zu 96 Wochen anhalten.

Der pU beschreibt zwar in einigen Abschnitten des Dossiers, dass die Studien zu den verschiedenen Altersgruppen nicht gemeinsam analysiert werden, da es sich um unterschiedliche Patientenpopulationen handelt, trifft in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) aber dennoch eine gemeinsame Aussage zum Zusatznutzen. Dabei geht er nicht darauf ein, warum trotz unterschiedlicher Populationen dennoch eine gemeinsame Aussage möglich sein soll.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU eine getrennte Aussage für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und Kinder von 6 bis 11 Jahren abgeleitet. In der Gesamtschau wird für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die unterschiedliche Einschätzung ergibt sich maßgeblich aus einer abweichenden Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte, zum Ausmaß 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 A)

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 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU präsentiert in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum FEV₁. Er betrachtet den 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 Health Technology Assessment (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 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 gefolgt.

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 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (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 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organ dysfunktion von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen, bisher nicht gedeckten medizinischen Bedarf ab, den Ivacaftor 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 208 Patientinnen und Patienten eine G551D-Mutation [19]. Dies entspricht einem Anteil von 34,35 %.

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in einem Alter von ≥ 6 Jahren. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [19] den Anteil der Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren (14,75 %), den Anteil der Patientinnen und Patienten von 12 bis 17 Jahren (14,75 %) und den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≥ 18 Jahren (58,10 %) im Register-Auswertungskollektiv. In der Summe ergibt sich ein Prozentsatz von 87,6 % der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Diese Altersstruktur gilt zwar für alle Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose. Der pU geht aber davon aus, dass sie auch für das vorliegende Anwendungsgebiet gilt. Der pU trifft des

Weiteren die Annahme, dass die Anzahl der Kinder über 6 Jahren, die weniger als 25 kg wiegen sehr gering ist und somit in den Berechnungen nicht weiter zu berücksichtigen ist.

3) Mit einem GKV-Anteil von 87,2 % [20,21] geht der pU von 160 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine G551D-Mutation aufweisen und ≥ 6 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 160 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.

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

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 210 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [19] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2019 bis 2021 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5,2 % aus. Diese Steigerung basiert auf der

Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2017 im Deutschen Mukoviszidose-Register [19,24] errechnet hat.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (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 (wie z. B. Leberfunktionstest) an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [3].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor betragen 262 260,96 € bis 262 276,92 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Ivacaftor sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 160 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben 210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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:

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation (Klasse III) G551D im CFTR-Gen aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor sind je nach Alter der Patientinnen und Patienten, unterschiedlich.

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit zystischer Fibrose zwischen 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; 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.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-Gen aufweisen	160	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben 210 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator-Gen aufweisen	262 260,96– 262 276,92	Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angabe des pU BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Kalydeco-Tabletten (Anwendungsgebiete A, B und D)

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

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

Versäumte Dosis

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

vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

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

Kalydeco-Monotherapie

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 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	Einzelndosis	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. Fachinformation: Kalydeco 150 mg Filmtabletten. 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 [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
9. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A et al. Erratum to: "Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample". *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. An open-label, rollover study to evaluate the long-term safety and efficacy of VX-770 in subjects with cystic fibrosis: study VX08-770-105; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

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(4): 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(9): 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. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. 2017.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und 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
- 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 VX08-770-102)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 83	Placebo + BSC N = 78
Gesamtrate UEs	82 (98,8)	78 (100,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (71,1)	54 (69,2)
Husten	27 (32,5)	33 (42,3)
Schmerzen im Oropharynx	17 (20,5)	15 (19,2)
Nasenverstopfung	17 (20,5)	12 (15,4)
Haemoptoe	9 (10,8)	17 (21,8)
Husten mit Auswurf	12 (14,5)	11 (14,1)
Lungenrasseln	9 (10,8)	8 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (59,0)	49 (62,8)
Infektion der oberen Atemwege	19 (22,9)	12 (15,4)
Nasopharyngitis	10 (12,0)	10 (12,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (48,2)	36 (46,2)
Abdominalschmerz	13 (15,7)	10 (12,8)
Uebelkeit	13 (15,7)	9 (11,5)
Diarrhoe	11 (13,3)	10 (12,8)
Erbrechen	9 (10,8)	10 (12,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	34 (41,0)	50 (64,1)
zystische Fibrose der Lunge	34 (41,0)	50 (64,1)
Untersuchungen	39 (47,0)	34 (43,6)
Lungenfunktion erniedrigt	3 (3,6)	11 (14,1)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (39,8)	23 (29,5)
Kopfschmerz	19 (22,9)	13 (16,7)
Schwindelgefühl	10 (12,0)	1 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (32,5)	22 (28,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	24 (28,9)	22 (28,2)
Ausschlag	12 (14,5)	4 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (24,1)	21 (26,9)
Fieber	10 (12,0)	9 (11,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (15,7)	14 (17,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (12,0)	9 (11,5)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (7,2)	8 (10,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 12; 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 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, Berücksichtigung wie behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 83	Placebo + BSC N = 78
Gesamtrate SUEs	20 (24,1)	33 (42,3)
Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen	11 (13,3)	26 (33,3)
zystische Fibrose der Lunge	11 (13,3)	26 (33,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,6)	5 (6,4)
Haemoptoe	1 (1,2)	4 (5,1)

a: MedDRA-Version 12; 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 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, Berücksichtigung wie behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-102)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 83	Placebo + BSC N = 78
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,2)	4 (5,1)
Untersuchungen	1 (1,2)	1 (1,3)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (1,3)
Leberenzym erhöht	1 (1,2)	0 (0)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (1,3)
atrioventrikulärer Block komplett	0 (0)	1 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (1,3)
Panikattacke	0 (0)	1 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (1,3)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (1,3)

a: MedDRA-Version 12; 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
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation, Berücksichtigung wie
behandelt, nicht wie randomisiert; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC:
Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 20	Placebo + BSC N = 18
Gesamtrate UEs	20 (100,0)	17 (94,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (70,0)	16 (88,9)
Husten	10 (50,0)	14 (77,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (65,0)	9 (50,0)
Untersuchungen	10 (50,0)	11 (61,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (45,0)	11 (61,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (35,0)	5 (27,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (30,0)	5 (27,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (25,0)	5 (27,8)
zystische Fibrose der Lunge	5 (25,0)	5 (27,8)
a: MedDRA-Version 12; 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 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Studie VX08-770-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 20	Placebo + BSC N = 18
Gesamtrate SUEs	4 (20,0)	4 (22,2)
k. A. für die relevante Teilpopulation		
a: MedDRA-Version 12; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (VX08-770-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N = 20	Placebo + BSC N = 18
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (5,6)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (5,6)
Anpassungsstörung	0 (0)	1 (5,6)
Affekterkrankung	0 (0)	1 (5,6)
Angst	0 (0)	1 (5,6)

a: MedDRA-Version 12; 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
Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation; PT: bevorzugter Begriff;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Tabelle 29: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	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)	
FEV ₁ (absolute Veränderung) ^d							
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	63,46 (16,14)	9,42 (8,31)	78	63,67 (16,83)	-1,24 (7,70)	10,50 [8,50; 12,50]; < 0,001
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	85,03 (12,86)	10,93 (14,77)	14 ^e	83,42 (19,61)	1,38 (9,51)	10,21 [2,28; 18,14]; 0,013 ^f
FEV ₁ (relative Veränderung) ^d							
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	63,46 (16,14)	15,42 (14,35)	78	63,67 (16,83)	-1,77 (12,88)	17,01 [13,84; 21,19]; < 0,001
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	85,03 (12,86)	14,67 (19,69)	14 ^e	83,42 (19,61)	2,46 (12,34)	13,72 [3,69; 23,74]; 0,009 ^f
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)							
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	83	21,74 (3,65)	1,00 (1,60)	78	21,88 (3,49)	-0,05 (1,02)	0,93 [0,48; 1,38] < 0,001 ^g
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	17,64 (2,77)	1,46 (0,94)	14 ^e	17,51 (1,62)	0,36 (0,81)	1,00 [0,36; 1,64]; 0,003 ^f
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)							
VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)	24 ^h	-0,47 (0,92)	0,33 (0,57)	23 ^h	-0,56 (0,78)	-0,11 (0,46)	0,33 [0,002; 0,65]; 0,049 ^g
VX08-770-103 (6–11 Jahre)	20	0,19 (0,99)	0,30 (0,29)	14 ^e	0,23 (0,85)	-0,10 (0,28)	0,39 [0,19; 0,58], < 0,001 ^f
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im MMRM oder dem linearen gemischten Modell zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung (bzw. relative Veränderung bei „FEV₁, relative Veränderung“) vom Ausgangswert; Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten Alter und FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert.</p> <p>d: als % vom standardisierten Normalwert; höhere Werte bedeuten eine bessere Funktion; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor</p> <p>e: Nach Studienbericht gingen alle bis auf 1 Patientin oder Patienten im Placeboarm in die Auswertung der Gesamtpopulation (über den gesamten Studienzeitraum) ein. Die Angabe des pU zur Auswertung der Teilpopulation, dass im Placeboarm 4 von 18 Patientinnen und Patienten fehlen, ist damit unplausibel. Es wird von einem N von 17 ausgegangen.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

f: MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt und Behandlung als feste Effekte; nach kontinuierlichen Baselinewerten von Alter (nur in Studie VX08-770-102) und FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert. Weitere Adjustierung nach kontinuierlichen Baselinewerten: Beim BMI (Z-score) nach BMI (Z-Score).

g: lineares gemischtes Modell; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 48 dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Behandlung als fester Effekt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Studienzeitpunkt, Behandlung und Intercept als zufällige Effekte; nach Baselinewerten von Altersgruppe und FEV₁-Kategorie (als % vom standardisierten Normalwert) adjustiert.

h: bezogen auf Teilnehmer und Teilnehmerinnen im Alter von ≤ 20 Jahren: N = 24 (Ivacaftor + BSC) vs. N = 23 (Placebo + BSC)

BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumens in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Anhang C – 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)?