



IQWiG-Berichte – Nr. 844

**Ivacaftor
(Kombination mit
Tezacaftor/Ivacaftor; zystische
Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-
Mutation, homozygot) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-70
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.08.2019

Interne Auftragsnummer

A19-70

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

- Virginia Seiffart
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Ulrike Lampert
- Regine Potthast
- Min Ripoll

Schlagwörter: Ivacaftor, Tezacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01807923, NCT01807949, NCT02347657

Keywords: Ivacaftor, Tezacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01807923, NCT01807949, NCT02347657

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
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	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	26
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	27
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	27
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	48
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	49
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	53
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	53
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	53
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	54
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	54
2.7.3.2 Studienpool	57
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	58

2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	58
2.7.5.1	Studiendesign und Population	58
2.7.5.2	Verzerrungspotenzial	60
2.7.5.3	Ergebnisse	61
2.7.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	61
2.7.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	62
2.7.5.3.3	Studienergebnisse.....	69
2.7.5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	70
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	70
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	71
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	71
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	73
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	73
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	73
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	74
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	74
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	75
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	75
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	75
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	75
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	75
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	77
3.2.1	Behandlungsdauer	77
3.2.2	Verbrauch	77

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	77
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	78
3.2.6	Versorgungsanteile	78
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	78
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	79
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	79
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	80
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
5	Literatur	88
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	91
	Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI	101
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	20
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	23
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	27
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	28
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor.....	29
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	31
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	33
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	34
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	46
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.....	48
Tabelle 18: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 19: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	79
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	80

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	80
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106).....	92
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106).....	93
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)	94
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)	95
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)	96
Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor / Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103).....	97
Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)	98
Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)	99
Tabelle 30: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104).....	100
Tabelle 31: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor	101

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/
Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. 13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/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 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 Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/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 in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Hierzu werden 1 Studie für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und 2 Studien für Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Die Behandlung in den 3 Studien erfolgte in allen Armen vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

VX14-661-106 (Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor)

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patientinnen zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Die Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor)

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind – bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose – weitgehend vergleichbar mit den oben für die Studie VX14-661-106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten.

In die Studie VX12-809-103 wurden 559 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 wurden 563 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Lumacaftor (600 mg, 1-mal täglich) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Lumacaftor (400 mg, alle 12 Stunden) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Placebo

In beiden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Begleittherapie. In der Studie VX12-809-103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie VX14-661-106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor ausschließlich in einer Dosierung von 400 mg alle 12 Stunden zugelassen. Der Studienarm der beiden Studien, in dem Lumacaftor in einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich gegeben wurde, ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lumacaftor (400 mg)/Ivacaftor (250 mg) jeweils alle 12 Stunden entsprach in beiden Studien im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Symptomatischen Begleittherapie in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor) erlaubt. Gemäß den Angaben in den Studienprotokollen sollte jedoch bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien die Bereitschaft bestehen die Medikation, die sie ab 4 Wochen vor Studienbeginn für ihre zystische Fibrose erhielten, 24 Wochen lang stabil bis zum Studienende fortzuführen.

Für alle 3 Studien (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104) ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Aus den Angaben ist jedoch ersichtlich, dass in allen 3 Studien vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich in allen Armen der 3 Studien zum Beispiel für Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Es fehlen allerdings Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der 3 Studien des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingeschlossenen Patientenpopulation hinreichend ähnlich sind.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien ausbalanciert als auch zwischen den 3 Studien überwiegend vergleichbar. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede in den Anteilen, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass sich die Patientinnen und Patienten im Schweregrad der Erkrankung zwischen den Studien unterscheiden. Bezüglich der Begleitmedikation gibt es keine auffälligen Abweichungen zwischen den Studien und die Medikamente wurden weitgehend zu einem ähnlichen Anteil verabreicht. Somit wird die Eignung der Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse miterhoben, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) führt dies dazu, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind, für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ergibt sich dadurch ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse des UE-Endpunkts Ausschlag wird das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Studien des indirekten Vergleichs als niedrig eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtmortalität

In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate (n_E /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate (n_E /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

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

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. 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 nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigen sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domäne Therapiebelastung

Für die Domäne Therapiebelastung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX12-809-103, VX12-809-104 und VX14-661-106 Ereignisse der pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose miterfasst. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar sind.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist.

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

Spezifische UEs

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor.

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 + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 negativer Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Bei der Abwägung der Ergebnisse wird die fehlende Verwertbarkeit des Endpunkts SUEs berücksichtigt. Es ergibt sich daher insgesamt für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor (Stand zum 06.06.2019)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 06.06.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 06.06.2019)

- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.06.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 06.06.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 04.09.2019)
- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 04.09.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.3).

Der pU identifiziert 3 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.3).

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Hierzu werden 1 Studie für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und 2 Studien für Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Die Behandlung in den 3 Studien erfolgte in allen Armen vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 aufgeführt. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Eine schematische Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^b vs. Placebo^b			
VX14-661-106	ja	ja	nein
Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor^b vs. Placebo^b			
VX12-809-103	nein	ja	nein
VX12-809-104	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

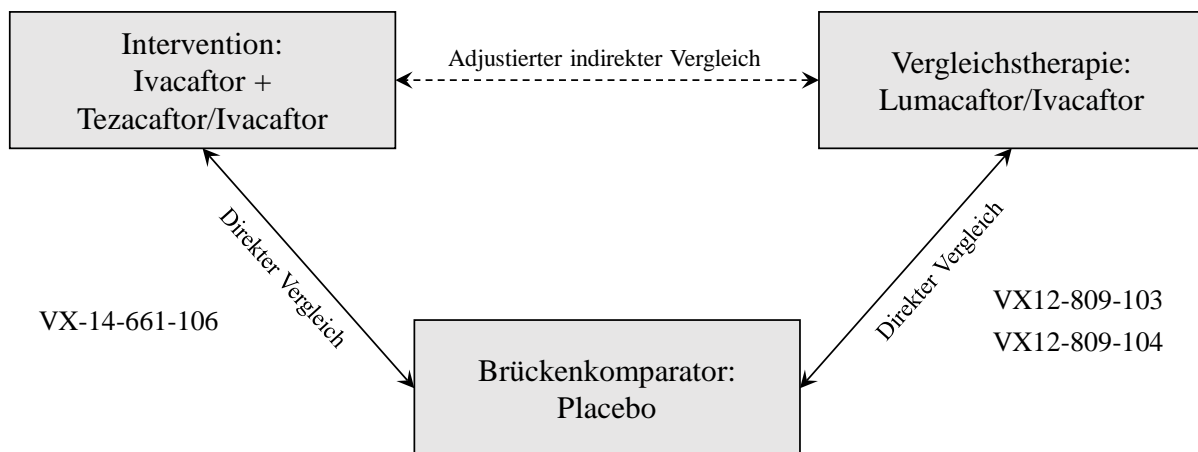


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Die Behandlung erfolgte in allen Armen der 3 Studien vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

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, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^b vs. Placebo^b						
VX14-661-106	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und FEV ₁ ^c ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^b (N = 251) Placebo ^b (N = 259)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^d Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^e	91 Zentren in Dänemark, Deutschland, England, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Schweiz, Spanien, USA 01/2015–01/2017	primär: Veränderung des FEV ₁ ^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor^b vs. Placebo^b						
VX12-809-103	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und FEV ₁ ^c ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings	Lumacaftor/Ivacaftor ^b 400 mg/250 mg (N = 187) Lumacaftor/Ivacaftor ^{b, f} 600 mg/250 mg (N = 185) Placebo ^b (N = 187)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^g Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^h	96 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Tschechien, USA 05/2013–04/2014	primär: Veränderung des FEV ₁ ^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX12-809-104	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit F508del-Mutation in beiden Allelen des CFTR-Gens (homozygot) und $FEV_1^c \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ zum Zeitpunkt des Screenings	Lumacaftor/Ivacaftor ^b 400 mg/250 mg (N = 189) Lumacaftor/Ivacaftor ^{b, f} 600 mg/250 mg (N = 187) Placebo ^b (N = 187)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen ^g Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up): 4 Wochen (± 7 Tage) ^h	91 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Österreich, Spanien, USA	primär: Veränderung des FEV_1^c sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>c: als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>d: Bei der Visite zu Woche 24 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in den Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor-Arm einer offenen Extensionsstudie (VX14-661-110) aufgenommen zu werden, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, die mindestens 4 Wochen eine Studienmedikation in der Studie VX14-661-106 erhalten hatten und die die Einschlusskriterien zur Aufnahme in den Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor-Arm der Extensionsstudie nicht erfüllten, oder sich dagegen entschieden, konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen, wenn sie die Kriterien zur Aufnahme in den Beobachtungsarm erfüllten.</p> <p>e: Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) nicht erforderlich.</p> <p>f: Der Behandlungsarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>g: Bei der Visite zu Woche 24 hatten Patientinnen und Patienten, die die Visiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit, entweder in den Behandlungsarm oder im Beobachtungsarm einer offenen Extensionsstudie (VX12-809-105) zu wechseln, auch wenn sie während der Behandlungsphase die Studienmedikation abgebrochen hatten.</p> <p>h: Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung in den Behandlungsarm der Extensionsstudie VX12-809-105 eingeschlossen wurden und für Patientinnen und Patienten, die die Studienbehandlung vor Woche 16 abgebrochen haben, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) nicht erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV_1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor	Placebo
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo		
VX14-661-106	Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg oral, als Tablette, morgens + Ivacaftor 150 mg oral, als Tablette, abends jeweils innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung: <u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und Inhibitoren einschließlich bestimmter Früchte und Fruchtsäfte, bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation bis Ende der Nachbeobachtung, außer Ciprofloxacin ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn 		
Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo		
VX12-809-103	Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg/250 mg oral, als Tabletten, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung: <u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und starke Inhibitoren einschließlich bestimmter Früchte und Fruchtsäfte, bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) innerhalb von 14 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation bis zum Behandlungsende ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantation vor Studienbeginn 		
VX12-809-104	Lumacaftor/Ivacaftor 400 mg/250 mg oral, als Tabletten, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}	Placebo oral, morgens und abends innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit ^{a, b}
Vor- und Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe Angaben zur Studie VX12-809-103 		
<p>a: Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; bei Unterbrechung der Studienmedikation > 72 Stunden war das Fortsetzen der Studienmedikation nur mit Zustimmung des klinischen Monitors erlaubt</p> <p>b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Basismedikation. Diese sollte in stabiler Dosierung von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtung weitergenommen werden.</p> <p>CYP3A: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

VX14-661-106 (Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor)

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor

dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten).

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patientinnen zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Die Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (siehe Tabelle 7) entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation [3]. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren sollten gemäß den Angaben in der Fachinformation Dosisanpassungen vorgenommen werden. Dies war in der Studie nicht vorgesehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand die Möglichkeit der Teilnahme an der offenen Extensionsstudie VX14-661-110. Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre, die mindestens 4 Wochen eine Studienmedikation in der Studie VX14-661-106 erhalten hatten und die die Einschlusskriterien zur Aufnahme in den Behandlungsarm der Extensionsstudie nicht erfüllten, oder sich gegen die Aufnahme in den Behandlungsarm entschieden, konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen, wenn sie die Kriterien zur Aufnahme in den Beobachtungsarm erfüllten.

VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor)

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten).

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind – bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose – weitgehend vergleichbar mit den oben für die Studie VX14-661-106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten.

In die Studie VX12-809-103 wurden 559 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 wurden 563 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Lumacaftor (600 mg, 1-mal täglich) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Lumacaftor (400 mg, alle 12 Stunden) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Placebo

In beiden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Begleittherapie (siehe Abschnitt zur Vor- und Begleitmedikation weiter unten). In der Studie VX12-809-103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie VX14-661-106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor ausschließlich in einer Dosierung von 400 mg alle 12 Stunden zugelassen [4]. Der Studienarm der beiden Studien, in dem Lumacaftor in einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich gegeben wurde, ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lumacaftor (400 mg)/Ivacaftor (250 mg) jeweils alle 12 Stunden entsprach in beiden Studien im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation [4]. Zu Beginn einer Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte gemäß den Angaben in der Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die bereits Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, eine vorübergehende Dosisanpassung vorgenommen werden. Dies war in der Studie nicht vorgesehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten, die die Visiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, in beiden Studien die Möglichkeit

entweder im Behandlungsarm oder im Beobachtungsarm der offenen Extensionsstudie VX12-809-105 teilzunehmen. Patientinnen und Patienten erhielten in dieser Studie entweder Lumacaftor/Ivacaftor im Behandlungsarm oder keine aktive Studienmedikation im Beobachtungsarm.

Studienpopulation

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie Charakteristika Kategorie	VX14-661-106		VX12-809-103		VX12-809-104	
	IVA + TEZA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a
	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 184	N ^b = 187	N ^b = 187
Alter [Jahre], MW (SD)	27 (11)	26 (10)	26 (10)	25 (11)	25 (9)	26 (10)
Altersgruppe, n (%)						
< 18 Jahre	58 (23,4)	58 (22,7)	52 (28,6)	53 (28,8)	46 (24,6)	43 (23,0)
≥ 18 Jahre	190 (76,6)	198 (77,3)	130 (71,4)	131 (71,2)	141 (75,4)	144 (77,0)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	49 / 51	46 / 54	46 / 54	52 / 48	52 / 48
Abstammung, n (%)						
kaukasisch	245 (98,8)	254 (99,2)	176 (96,7)	183 (99,5)	185 (98,9)	186 (99,5)
Andere ^c	3 (1,2)	2 (0,8)	6 (3,3)	1 (0,5)	2 (1,1)	1 (0,5)
Region, n (%)						
Nord Amerika	59 (23,8)	68 (26,6)	91 (50,0)	99 (53,8)	111 (59,4)	122 (65,2)
Europa	189 (76,2)	188 (73,4)	75 (41,2)	72 (39,1)	59 (31,6)	49 (26,2)
Australien	0 (0)	0 (0)	16 (8,8)	13 (7,1)	17 (9,1)	16 (8,6)
FEV ₁ ^d zu Studienbeginn, n (%)						
< 40 %	23 (9,3)	24 (9,4)	12 (6,6)	11 (6,0)	17 (9,1)	17 (9,1)
≥ 40 % bis < 70 %	157 (63,3)	152 (59,4)	116 (63,7)	122 (66,3)	117 (62,6)	116 (62,0)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	65 (26,2)	73 (28,5)	51 (28,0)	48 (26,1)	49 (26,2)	49 (26,2)
> 90 %	2 (0,8)	7 (2,7)	1 (0,5)	0 (0)	2 (1,1)	3 (1,6)
fehlender Wert	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BMI [kg/m ²], MW [SD]	21,0 (3,0)	21,1 (2,9)	21,7 (3,2)	21,0 (3,0)	21,3 (2,9)	21,0 (2,9)
BMI z-Score, MW [SD] ^e	-0,58 (0,95)	-0,37 (0,83)	-0,36 (0,81)	-0,59 (0,98)	-0,33 (0,90)	-0,50 (0,89)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD)	101,3 (10,9)	100,5 (10,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	VX14-661-106		VX12-809-103		VX12-809-104	
	IVA + TEZA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a	LUMA/IVA ^a	Placebo ^a
	N ^a = 248	N ^a = 256	N ^a = 182	N ^a = 184	N ^a = 187	N ^a = 187
Behandlung vor dem Studieneinschluss ^f , n (%)						
Dornase alfa	166 (66,9)	185 (72,3)	123 (67,6)	135 (73,4)	150 (80,2)	146 (78,1)
inhalative Antibiotika	136 (54,8)	160 (62,5)	113 (62,1)	122 (66,3)	112 (59,9)	136 (72,7)
inhalative Bronchodilatoren	221 (89,1)	234 (91,4)	171 (94,0)	172 (93,5)	169 (90,4)	170 (90,9)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	126 (50,8)	133 (52,0)	112 (61,5)	100 (54,3)	115 (61,5)	120 (64,2)
inhalierte Kortikosteroide	139 (56,0)	162 (63,3)	109 (59,9)	113 (61,4)	103 (55,1)	107 (57,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion, n (%)	185 (74,6)	182 (71,1)	151 (83,0)	134 (72,8)	135 (72,2)	142 (75,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	10 (5,5)	4 (2,2)	15 (8,0)	5 (2,7)
Studienabbruch, n (%)	15 (6,0 ^g)	17 (6,6 ^g)	6 (3,3)	2 (1,1)	7 (3,7)	2 (1,1)
<p>a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c: eigene Berechnung; beinhaltet schwarz / afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere bzw. die nach lokalen Richtlinien nicht erfasst worden sind. d: als % vom standardisierten Normalwert e: für Alter und Geschlecht adjustierter BMI; nur für Patientinnen und Patienten, die zum Screening < 20 Jahre alt waren (Studie VX14-661-106: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor: n = 80 und Placebo: n = 76; Studie VX12-809-103: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor: n = 62 und Placebo: n = 72; Studie VX12-809-104: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor: n = 61 und Placebo: n = 57) f: Medikation, die bis zu 28 Tage vor der 1. Studienmedikation gestartet wurde und während der Behandlung mit der Studienmedikation fortgesetzt wurde. g: eigene Berechnung BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; LUMA: Lumacaftor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus; w: weiblich</p>						

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien ausbalanciert als auch zwischen den 3 Studien überwiegend vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten aller 3 Studien waren überwiegend kaukasischer Abstammung und im Mittel zwischen 25 und 27 Jahre alt. Der Anteil von Männern und Frauen war in allen Studienarmen ausgeglichen. In der Studie VX14-661-106 wurden mit ca. 75 % mehrheitlich Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen, während in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 der Anteil an Patientinnen und Patienten aus Europa mit 26 bis 41 % niedriger lag. Bis auf Studie VX12-809-103, in der ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn im Vergleich zum Placeboarm aufwies, war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn innerhalb und zwischen den Studien ausgeglichen. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede in den Anteilen, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass sich die Patientinnen und Patienten im Schweregrad der Erkrankung zwischen den Studien unterscheiden.

Symptomatische Begleittherapie in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104

Tabelle 9 zeigt die symptomatische Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und die während der Studien eingesetzte symptomatische Begleittherapie.

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	IVA + TEZA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182
	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)
Pankreatin	190 (76,6)	191 (77,0)	190 (74,2)	190 (74,2)	123 (67,6)	122 (67,0)	118 (64,1)	120 (65,2)	147 (78,6)	148 (79,1)	133 (71,1)	134 (71,7)
Dornase alfa	166 (66,9)	169 (68,1)	185 (72,3)	191 (74,6)	123 (67,6)	124 (68,1)	135 (73,4)	137 (74,5)	150 (80,2)	149 (79,7)	146 (78,1)	148 (79,1)
Salbutamol	140 (56,5)	144 (58,1)	145 (56,6)	149 (58,2)	129 (70,9)	129 (70,9)	127 (69,0)	132 (71,7)	115 (61,5)	123 (65,8)	124 (66,3)	134 (71,7)
Azithromycin	135 (54,4)	140 (56,5)	141 (55,1)	146 (57,0)	95 (52,2)	97 (53,3)	109 (59,2)	112 (60,9)	120 (64,2)	119 (63,6)	124 (66,3)	130 (69,5)
Natriumchlorid	132 (53,2)	138 (55,6)	137 (53,5)	139 (54,3)	119 (65,4)	125 (68,7)	115 (62,5)	122 (66,3)	119 (63,6)	122 (65,2)	135 (72,2)	143 (76,5)
Ursodesoxychol- säure	82 (33,1)	82 (33,1)	71 (27,7)	73 (28,5)	46 (25,3)	46 (25,3)	41 (22,3)	41 (22,3)	39 (20,9)	39 (20,9)	33 (17,6)	34 (18,2)
Omeprazol	75 (30,2)	79 (31,9)	65 (25,4)	68 (26,6)	46 (25,3)	50 (27,5)	44 (23,9)	46 (25,0)	50 (26,7)	54 (28,9)	43 (23,0)	47 (25,1)
Cholecalciferol	72 (29,0)	75 (30,2)	82 (32,0)	87 (34,0)	44 (24,2)	50 (27,5)	41 (22,3)	46 (25,0)	60 (32,1)	62 (33,2)	38 (20,3)	39 (20,9)
Tobramycin	69 (27,8)	95 (38,3)	77 (30,1)	115 (44,9)	67 (36,8)	85 (46,7)	84 (45,7)	114 (62,0)	69 (36,9)	91 (48,7)	70 (37,4)	111 (59,4)
Colistimethat- Natrium	61 (24,6)	76 (30,6)	50 (19,5)	68 (26,6)	35 (19,2)	43 (23,6)	29 (15,8)	39 (21,2)	17 (9,1)	21 (11,2)	33 (17,6)	34 (18,2)
Salmeterol/ Fluticasonpro- pionat	50 (20,2)	53 (21,4)	58 (22,7)	62 (24,2)	58 (31,9)	60 (33,0)	61 (33,2)	65 (35,3)	56 (29,9)	56 (29,9)	59 (31,6)	65 (34,8)
Aquadeks (Nahrungsergän- zungsmittel)	49 (19,8)	47 (19,0)	36 (14,1)	35 (13,7)	36 (19,8)	38 (20,9)	50 (27,2)	50 (27,2)	45 (24,1)	47 (25,1)	49 (26,2)	50 (26,7)
Tocopherol	49 (19,8)	48 (19,4)	65 (25,4)	67 (26,2)	34 (18,7)	35 (19,2)	33 (17,9)	33 (17,9)	27 (14,4)	28 (15,0)	24 (12,8)	26 (13,9)
Vitamine ^e mit Zink	47 (19,0)	54 (21,8)	45 (17,6)	49 (19,1)	37 (20,3)	41 (22,5)	41 (22,3)	42 (22,8)	40 (21,4)	41 (21,9)	46 (24,6)	46 (24,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	IVA + TEZA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 184	N ^b = 184	N ^b = 187	N ^b = 187	N ^b = 187	N ^b = 187
	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)
Budesonid/ Formoterol Fumarat	41 (16,5)	43 (17,3)	46 (18,0)	47 (18,4)	17 (9,2)	14 (7,7)	10 (5,5)	17 (9,2)	29 (15,5)	35 (18,7)	22 (11,8)	27 (14,4)
Pancrelipase	41 (16,5)	42 (16,9)	57 (22,3)	57 (22,3)	52 (28,6)	52 (28,6)	62 (33,7)	64 (34,8)	34 (18,2)	35 (18,7)	44 (23,5)	46 (24,6)
Vitamine ^e	40 (16,1)	42 (16,9)	39 (15,2)	39 (15,2)	35 (19,2)	35 (19,2)	25 (13,6)	26 (14,1)	30 (16,0)	30 (16,0)	32 (17,1)	33 (17,6)
Tocopherylacetat	39 (15,7)	38 (15,3)	33 (12,9)	33 (12,9)	16 (8,8)	16 (8,8)	20 (10,9)	20 (10,9)	14 (7,5)	14 (7,5)	7 (3,7)	7 (3,7)
Aztreonam-Lysin	38 (15,3)	48 (19,4)	57 (22,3)	62 (24,2)	35 (19,2)	45 (24,7)	34 (18,5)	45 (24,5)	45 (24,1)	52 (27,8)	59 (31,6)	71 (38,0)
Acetylcystein	36 (14,5)	40 (16,1)	35 (13,7)	37 (14,5)	17 (9,3)	17 (9,3)	15 (8,2)	15 (8,2)	13 (7,0)	15 (8,0)	18 (9,6)	21 (11,2)
Vitamin D ^e	31 (12,5)	31 (12,5)	41 (16,0)	41 (16,0)	42 (23,1)	44 (24,2)	49 (26,6)	50 (27,2)	34 (18,2)	37 (19,8)	51 (27,3)	56 (29,9)
Ciprofloxacin	5 (2,0)	78 (31,5)	10 (3,9)	93 (36,3)	3 (1,6)	54 (29,7)	6 (3,3)	58 (31,5)	18 (9,6)	59 (31,6)	14 (7,5)	83 (44,4)
Ibuprofen	25 (10,1)	62 (25,0)	25 (9,8)	55 (21,5)	20 (11,0)	37 (20,3)	18 (9,8)	33 (17,9)	32 (17,1)	59 (31,6)	23 (12,3)	55 (29,4)
Paracetamol	17 (6,9)	46 (18,5)	16 (6,3)	60 (23,4)	7 (3,8)	44 (24,2)	6 (3,3)	42 (22,8)	18 (9,6)	47 (25,1)	14 (7,5)	49 (26,2)
Bactrim	18 (7,3)	44 (17,7)	20 (7,8)	58 (22,7)	7 (3,8)	23 (12,6)	12 (6,5)	46 (25,0)	21 (11,2)	40 (21,4)	19 (10,2)	59 (31,6)
Influenza Impfung	3 (1,2)	27 (10,9)	2 (0,8)	27 (10,5)	4 (2,2)	35 (19,2)	7 (3,8)	54 (29,3)	0 (0)	50 (26,7)	1 (0,5)	47 (25,1)
Fluticason- propionat	33 (13,3)	36 (14,5)	17 (6,6)	20 (7,8)	38 (20,9)	38 (20,9)	24 (13,0)	30 (16,3)	28 (15,0)	34 (18,2)	37 (19,8)	42 (22,5)
Montelukast- Natrium	15 (6,0)	17 (6,9)	22 (8,6)	23 (9,0)	19 (10,4)	19 (10,4)	20 (10,9)	21 (11,4)	25 (13,4)	27 (14,4)	30 (16,0)	30 (16,0)
Salbutamol-Sulfat	21 (8,5)	21 (8,5)	29 (11,3)	29 (11,3)	14 (7,7)	8 (4,4)	19 (10,3)	14 (7,6)	28 (15,0)	26 (13,9)	27 (14,4)	31 (16,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

	VX14-661-106				VX12-809-103				VX12-809-104			
	IVA + TEZA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		LUMA/IVA ^a		Placebo ^a	
	N ^b = 248	N ^b = 248	N ^b = 256	N ^b = 256	N ^b = 182	N ^b = 182	N ^b = 184	N ^b = 184	N ^b = 187	N ^b = 187	N ^b = 187	N ^b = 187
Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	Medika- tion vor Studien- beginn ^c n (%)	Begleit- medika- tion ^d n (%)	
Nicht medikamentöse Behandlung												
Physiotherapie	120 (47,8) ^f	122 (48,6) ^f	124 (48,1) ^f	129 (50,0) ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population c: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung d: Fortsetzung oder neuer Erhalt der Medikation bei oder nach der Anfangsdosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation e: nicht anderweitig spezifiziert f: Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Population) (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor N = 251; Placebo N = 258)</p> <p>FAS: Full Analysis Set; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus;</p>												

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor) erlaubt. Gemäß den Angaben in den Studienprotokollen sollte jedoch bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien die Bereitschaft bestehen die Medikation, die sie ab 4 Wochen vor Studienbeginn für ihre zystische Fibrose erhielten, 24 Wochen lang stabil nach Plan einzunehmen, und gegebenenfalls bis zur Nachbeobachtung der UEs (Safety Follow-up) stabil bis zum Studienende fortzuführen.

Eine unveränderte Fortführung der Vorbehandlung ohne die Möglichkeit der Therapieoptimierung entspricht nicht den Kriterien einer individualisierten Begleittherapie. Der pU beschreibt im Dossier allerdings, dass in allen 3 Studien Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf vorgenommen wurden und somit dem individuellen medizinischen Bedarf im Sinne einer symptomatischen Therapie entsprochen worden wäre.

Für alle 3 Studien (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104) ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben (siehe Tabelle 9). Diese umfassten unter anderem Dornase alfa, Bronchodilatoren, Antibiotika, Schmerzmittel und Vitaminpräparate. Eine Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung war in allen Studien nicht explizit ausgeschlossen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert (siehe Tabelle 9). Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich in allen Armen der 3 Studien zum Beispiel für Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Generell fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde. Im Gegensatz zur Studie VX14-661-106 liegen für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 keine Angaben dazu vor, ob physiotherapeutische Maßnahmen während der Studien vorgenommen werden konnten (siehe Tabelle 9).

Zusammenfassend ist aus den Angaben ersichtlich, dass in allen 3 Studien vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Dennoch fehlen Angaben zu Dosiserhöhung oder zu der Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf der jeweiligen Therapien sowie Angaben zu physiotherapeutischen Maßnahmen in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104.

2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie zur Begleitmedikation der 3 Studien des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs, der eingeschlossenen Patientenpopulation und der Begleitmedikation hinreichend ähnlich sind.

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX14-661-106	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX12-809-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX12-809-104	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 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 2.7.5.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl patientenrelevanter Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.5.3).

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

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^b	Ausschlag (PT, UE)
VX14-661-106 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VX12-809-103 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
VX12-809-104 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Für Endpunkte, die entweder nur in der Studie für die Intervention (VX14-661-106) oder in den 2 Studien zur Vergleichstherapie (VX12-809-103 und VX12-809-104) erhoben wurden, ist eine Auswertung im indirekten Vergleich nicht möglich (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). Diese sind in der Tabelle daher nicht aufgeführt und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

b: Bei Erfassung der UEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben, zum Umgang mit den Ergebnissen der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs siehe Abschnitt 2.7.5.2

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Ausschlag (PT, UE)
VX14-661-106	N	N	N	N	N	N	– ^a	H ^a	N
VX12-809-103	N	N	N	N	N	N	– ^a	H ^a	N
VX12-809-104	N	N	N	N	N	N	– ^a	H ^a	N

a: Bei Erfassung der UEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.5.2); für den Endpunkt SUEs führt dies dazu, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind, beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über den CFQ-R) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Bei der Erfassung der SUEs wurden in allen 3 Studien zu einem großen Teil die Ereignisse pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs, ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 2.7.5.2). Aufgrund des möglicherweise großen Anteils an Patientinnen und Patienten, bei denen ausschließlich diese pulmonalen Exazerbationen als Ereignis für den Endpunkt SUE erhoben wurden, (siehe Tabelle 23, Tabelle 26 und Tabelle 29) ist eine Einschätzung der Effektschätzung für die Ergebnisse, die dieses PT nicht enthalten, nicht möglich. Die Ergebnisse sind daher nicht verwertbar und es wird keine Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse dieses Endpunkts vorgenommen. Der pU geht für die Ergebnisse des Endpunkts SUEs von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

In den Ergebnissen des Endpunkts Abbruch wegen UEs sind Ereignisse enthalten, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören bzw. die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können (siehe Abschnitt 2.7.5.2 sowie Tabelle 24, Tabelle 27 und Tabelle 30). Die Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören (z. B. PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) können aufgrund der insgesamt wenigen Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zu einer

deutlichen Verschiebung der Effektschätzung führen. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird daher als hoch eingeschätzt. Der pU geht für die Ergebnisse dieses Endpunkts von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus.

Für die Ergebnisse des UE-Endpunkts Ausschlag wird das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Studien des indirekten Vergleichs als niedrig eingeschätzt. Der pU zieht den Endpunkt Ausschlag nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran und bewertet daher auch das Verzerrungspotenzial nicht.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Dargestellt sind Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, die auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs erhoben wurden. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	–
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	–
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	227 (90,4)	258	245 (95,0)	–
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	174 (95,6)	184	174 (94,6)	–
VX12-809-104	187	177 (94,7)	186	181 (97,3)	–
SUEs					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	31 (12,4)	258	47 (18,2)	– ^b
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	33 (18,1)	184	49 (26,6)	– ^b
VX12-809-104	187	31 (16,6)	186	57 (30,6)	– ^b
Abbruch wegen UEs ^b					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,835
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	11 (5,9)	186	2 (1,1)	5,47 [1,23; 24,34]; 0,026
Gesamt ^c					2,57 [0,99; 6,70]; 0,053
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					
– ^e					

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
Ausschlag (PT, UE)					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 ^f
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 ^f
Gesamt ^g					3, 57 [1,57; 8,13]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001
a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.					
b: Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse der Grunderkrankung miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2); für den Endpunkt SUEs führt dies dazu, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind, beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial.					
c: Modell mit festen Effekten					
d: indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
e: Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt und daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet wird (Abschnitt 2.7.5.2).					
f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])					
g: eigene Berechnung, Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, Mantel-Haenszel-Methode					
h: eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^b	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^b	
Morbidity					
pulmonale Exazerbationen ^d					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	248	78 (0,69 ^e)	256	122 (1,05 ^e)	0,65 [0,48; 0,88]; 0,005
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	73 (0,89 ^e)	184	112 (1,31 ^e)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,014
VX12-809-104	187	79 (0,93 ^e)	187	139 (1,62 ^e)	0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001
Gesamt					0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001 ^f
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					1,06 [0,73; 1,55]; 0,760 ^g
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen					
Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX14-661-106	248	26 (0,23 ^e)	256	33 (0,28 ^e)	0,78 [0,44; 1,36]; 0,380
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a					
VX12-809-103	182	17 (0,21 ^e)	184	46 (0,54 ^e)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001
VX12-809-104	187	23 (0,27 ^e)	187	59 (0,69 ^e)	0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001
Gesamt					0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001 ^f
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a					2,02 [1,03; 3,95]; 0,040 ^g
a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.					
b: Die Ereignisrate (n _E /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)					
c: negatives Binomialmodell mit Behandlung, Geschlecht, Altersgruppe zu Studienbeginn (< 18 Jahre vs. ≥ 18Jahre) und FEV ₁ zu Studienbeginn als Kovariaten					
d: definiert als eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie wegen ≥ 4 sinopulmonaler Anzeichen/Symptomen					
e: eigene Berechnung					
f: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt; inverse Varianz-Methode					
g: eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; n _E : Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^e							
Atmungssystem							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355 ^g
VX12-809-104	179	67,36 (18,54)	3,51 (18,76)	185	67,05 (18,39)	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08]; 0,098 ^g
Gesamt							2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^h:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							2,96 [0,03; 5,89] 0,048 ⁱ Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^j
gastrointestinale Symptome							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511 ^g
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidity							
Gewichtsprobleme							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850 ^g
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 ⁱ							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^e							
körperliches Wohlbefinden							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644 ^g
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 ⁱ							

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	Endpunkt Domäne Vergleich Studie	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gefühlslage							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514 ^g
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^k:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 ⁱ
Vitalität							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550 ^g
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	Endpunkt Domäne Vergleich Studie	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
soziale Einschränkungen							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821 ^g
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 ⁱ
Rollenfunktion							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140 ^g
VX12-809-104	166	83,86 (15,70)	0,72 (17,63)	166	84,03 (17,76)	-2,55 (15,96)	3,08 [-0,29; 6,44]; 0,073 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Körperbild							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732 ^g
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 ⁱ
Essstörungen							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492 ^g
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	Endpunkt Domäne Vergleich Studie	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Therapiebelastung							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	246	60,53 (19,69)	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416 ^g
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 ⁱ
subjektive Gesundheitseinschätzung							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195 ^g
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146 ^g
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29] 0,081
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^l:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							
							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

<p>a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b: 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. c: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt d: Ergebnisse zur MD werden nur dargestellt, wenn diese vom pU geliefert wurden e: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik f: MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: Geschlecht, Alter zum Screening, CFQ-R Score zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, CFQ-R Score Studienbeginn × Studienzeitpunkt als feste Effekte g: MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und CFQ-R zu Studienbeginn h: indirekter Vergleich nach Bucher [5] i: p-Wert eigene Berechnung, unter Annahme asymptotischer Normalverteilung; j: eigene Berechnung; indirekter Vergleich nach Bucher [5] k: Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD l: indirekter Vergleich nach Bucher [5] anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>
--

Auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs liegt nur 1 Studie vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor vorliegt kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt ein hohes Verzerrungspotenzial in allen 3 Studien des indirekten Vergleichs vor (Abschnitt 2.4.2). Da für diesen Endpunkt somit auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt, ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher und es wird kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet.

Diese Einschätzungen weichen vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich Hinweise ableitet. Darüber hinaus liegen für die SUEs keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.5.2). Dies wird bei der Gesamtabwägung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate (n_E /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt auf Basis der Häufigkeit des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation und der Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre ableitet.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate (n_E /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt auf Basis der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und der Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor ableitet.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

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

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. 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 nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigen sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt

und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Domäne Therapiebelastung

Für die Domäne Therapiebelastung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der einen Zusatznutzen für die Domäne Therapiebelastung als nicht belegt beschreibt.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX12-809-103, VX12-809-104 und VX14-661-106 Ereignisse der pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose miterfasst (siehe Abschnitt 2.7.5.2). Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar sind.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU insofern überein, als dieser auf Basis der Daten zum Endpunkt SUEs für den indirekten Vergleich einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies

führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist (siehe Abschnitt 2.7.5.2).

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

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser auf Basis der Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs für den indirekten Vergleich einen Zusatznutzen als nicht belegt beschreibt.

Spezifische UE

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor.

Der Endpunkt Ausschlag wird vom pU in seiner Bewertung nicht betrachtet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Die vom pU angewandte Methodik zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren ist nicht adäquat. Sie führt zu einer nicht sinnvoll interpretierbaren Auswahl von Ergebnissen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.4).

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 [7].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Ausschlag

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.

Das spezifische UE Ausschlag wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da dieses fast ausschließlich als nicht schweres / nicht schwerwiegendes UE aufgetreten ist.

Der pU berücksichtigt diesen Endpunkt bei der Ableitung zum Zusatznutzen nicht und nimmt daher keine Einordnung zu einer Endpunktkategorie vor.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor ^a Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	Rate: 0,69 vs. 0,89–0,93 Rate Ratio: 1,06 [0,73; 1,55]; p = 0,760	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Rate: 0,23 vs. 0,21–0,27 Rate Ratio: 2,02 [1,03; 3,95]; Rate Ratio: 0,49 [0,25; 0,97] ^d ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 4,11 vs. 1,60–3,51 MD: 2,96 [0,03; 5,89]; p = 0,048 Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: –0,52 vs. –1,18–(–0,23) Hedges' g: 0,08 [–0,15; 0,30]; p = 0,514	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme	mittlere Veränderung: 2,34 vs. 0,21–3,62 Hedges' g: –0,06 [–0,30; 0,18]; p = 0,623	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: 2,01 vs. –0,97–0,54 Hedges' g: 0,17 [–0,06; 0,40]; p = 0,146	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	mittlere Veränderung: –0,02 vs. 1,46–1,97 Hedges' g: –0,11 [–0,34; 0,12]; p = 0,343	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	mittlere Veränderung: –0,61 vs. –1,17–0,70 Hedges' g: 0,05 [–0,19; 0,29]; p = 0,694	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen	mittlere Veränderung: 0,82 vs. –1,74–(–1,40) Hedges' g: 0,12 [–0,10; 0,35]; p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: 1,73 vs. 0,69–0,72 Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; p = 0,756	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: 0,05 vs. 1,51–2,05 Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; p = 0,406	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: -0,63 vs. -1,67–0,36 Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; p = 0,911	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 2,88 vs. 2,56–3,43 Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51] ^e ; p = 0,018	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
subjektive Gesundheitseinschätzung	mittlere Veränderung: 1,82 vs. 0,67–1,12 Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; p = 0,404	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,8 % vs. 3,3–5,9 % RR: 0,35 [0,09; 1,40]; p = 0,134	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Ausschlag (PT, UE)	1,6 % vs. 3,8–9,6 % RR: 0,09 [0,02; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e: 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>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlag (PT, UE): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
keine verwertbaren Daten zu SUEs vorhanden	
PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 negativer Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Bei der Abwägung der Ergebnisse wird die fehlende Verwertbarkeit des Endpunkts SUEs (siehe Abschnitt 2.7.5.2) berücksichtigt. Es ergibt sich daher insgesamt für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

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

Tabelle 18: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

VX12-809-103

Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(8): 617-626.

McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Elborn JS, Boyle MP, Wainwright CE et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros* 2018; 18(1): 94-101.

Solem CT, Vera-Llonch M, Tai M, O'Callaghan L. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Value Health* 2016; 19(3): A116-A117.

Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del-CFTR mutation (TRAFFIC): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.08.2015 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01807923>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical study results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 14.07.2016 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003989-40/results>.

Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del-CFTR mutation (TRAFFIC): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.08.2015 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-103; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-103; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-103; statistical analysis plan (module 1) [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-103; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 220-231.

VX12-809-104

Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(8): 617-626.

McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW, Elborn JS, Boyle MP, Wainwright CE et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros* 2018; 18(1): 94-101.

Solem CT, Vera-Llonch M, Tai M, O'Callaghan L. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Value Health* 2016; 19(3): A116-A117.

Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del-CFTR mutation (TRANSPORT): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.09.2016 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01807949>.

Vertex Pharmaceuticals. A study of lumacaftor in combination with ivacaftor in cystic fibrosis subjects aged 12 years and older who are homozygous for the F508del-CFTR mutation (TRANSPORT): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.09.2016 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-104; statistical analysis plan (module 1) [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-104; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-104; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX12-809-104; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical study results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 13.07.2016 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003990-24/results>.

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M et al. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 220-231.

VX14-661-106

Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van der Ent CK, Moeller A, Simard C et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2013-2023.

Vertex Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2018 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02347657>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: clinical study results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 25.08.2017 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004837-13/results>.

Vertex Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.06.2018 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657>.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of vx-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-106; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

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 pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Er gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und auch so in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die Benennung von Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Vorgehen des G-BA. Die vorliegende Nutzenbewertung wird daher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der pU gibt zudem an, dass die Patientinnen und Patienten zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC) erhalten, weswegen die Nutzenbewertung anhand des Vergleichs von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Lumacaftor/Ivacaftor + BSC erfolge. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit auf Basis von RCTs erfolgen.

Der pU legt bereits in seiner Fragestellung fest, den Nachweis des Zusatznutzens auf Basis eines indirekten Vergleichs von 1 RCT (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo) mit 2 weiteren RCTs (jeweils Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo) über den Brückenkomparator Placebo durchzuführen. Aus seinen Einschlusskriterien geht jedoch hervor, dass der pU nach jeglichen RCTs im Anwendungsgebiet (auch für den indirekten Vergleich) sucht. Insofern ist die in seiner Fragestellung vorgenommene Einschränkung auf die in der Dossierbewertung herangezogenen 3 Studien für den indirekten Vergleich ohne Konsequenz. Die Fragestellung des pU ist sachgerecht und entspricht grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der pU benennt darüber hinaus in Modul 4 A Abschnitt 4.2.1 Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind und die er im Dossier darstellt. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.5.3.2 zu finden.

Der pU weist – ebenfalls bereits in seiner Fragestellung – auf die 8-wöchige RCT VX16-661-114 und die vom ihm ergänzend dargestellten Daten der offenen, nicht randomisierten Extensionsstudie VX14-661-110 hin. Beide Studien sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor nicht relevant. Dies ist in Abschnitt 2.7.8.2 (Studie VX16-661-114) bzw. Abschnitt 2.7.7 (Studie VX14-661-110) erläutert.

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.

Im Folgenden wird die Informationsbeschaffung zum direkten sowie zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs gemeinsam kommentiert.

Direkter Vergleich und indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienlisten des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherchen

Der pU führte Recherchen in bibliografischen Datenbanken zum direkten und indirekten Vergleich zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von RCTs durch.

Die Recherchen des pU enthalten mehrere gravierende Mängel bei der Dokumentation, darunter insbesondere:

- MEDLINE, Abschnitte 4-A1 und 4-A2, Fehler in der Suchsyntax „ESH.EXACT.EXPLODE(„HUMANS“)“ statt „MESH.EXACT.EXPLODE(„HUMANS“)“, S. 670, Zeile S16 und S. 676, Zeile S16 (es fehlt der Buchstabe M zu Beginn der Syntax)
- Embase, Abschnitt 4-A1, S. 671, Zeile S24 und S. 674, Zeile S36 und Abschnitt 4-A2, S. 677, Zeile S30 und S. 680, Zeile S30, z. B. Fehler in der Suchsyntax „EMB.EXACT:EXPLODE(„tezacaftor“)“ statt „EMB.EXACT:EXPLODE(„tezacaftor“)“ (es wurde ein Leerzeichen in die Syntax eingefügt)
- Embase, Abschnitt 4-A1, erhebliche Abweichungen bei der Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen auf S. 671 in Zeile S38. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU über die Suchoberfläche Ovid ergaben 128 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 45 Treffern über die Suchoberfläche ProQuest Dialog. Diese Differenz ist nicht durch die unterschiedlichen Suchoberflächen zu erklären.
- Abbildungen 2 und 10, Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1, Inkonsistenzen bei den dokumentierten 57 bzw. 46 Gesamttreffern in den Flussdiagrammen im Vergleich zu den angegebenen 66 bzw. 70 Gesamttreffern in den Abschnitten 4-A1 und Abschnitten 4-A2.

Die einzelnen Punkte liefern Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Suche in Studienregistern

Der pU führte Suchen in Studienregistern zum direkten und indirekten Vergleich zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis von RCTs durch.

Die Suchen in Studienregistern des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Die Suchstrategien im EU Clinical Trials Register wurden in allen Suchen nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So verwendet der pU in seinen Suchstrategien keine Bindestriche in den Wirkstoffcodes (z. B. VX-661 oder VX-770). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird dadurch ein Registereintrag (EUCTR2014-004837-13) zu einer eingeschlossenen Studie für den indirekten Vergleich in diesem Register nicht gefunden.

Studienselektion

Die vom pU in den Flussdiagrammen der bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach RCTs (Suche am 17.09.2018) mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor angegebenen Ausschlussgründe stimmen nicht mit den in Modul 4 A Anhang 4-C2 angegebenen Ausschlussgründen überein. Die diskrepanten Angaben beeinflussen allerdings nicht den Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung und haben daher keine Konsequenz.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und zu Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit der angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurden Suchen in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor sowie zu Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Anmerkungen zur nicht für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie VX15-809-112

Der pU benennt in seiner Studienliste die RCT VX15-809-112 [8-12], die Lumacaftor/Ivacaftor (VX15-809-112) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, untersucht. Der pU schließt diese Studie von der Nutzenbewertung aus. Diesem Vorgehen wird zugestimmt. Die fehlende Relevanz dieser Studie ergibt sich jedoch nicht unmittelbar.

In der RCT VX15-809-112 wurden 70 Patientinnen und Patienten (n = 34 im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm; n = 36 im Placeboarm) über 24 Wochen behandelt.

Der pU begründet den Ausschluss der Studie damit, dass die in die Studie VX15-809-112 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwar vergleichbar zu den Patientenpopulationen der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (ebenfalls zu Lumacaftor/Ivacaftor) seien, die Ergebnisse sich aber in beiden Studienarmen sehr deutlich von denen der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 unterscheiden würden. Der pU führt diese Unterschiede darauf zurück, dass die in die Studie VX15-809-112 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Studienverlauf 3-mal einen Belastungstest absolvieren mussten. Diese ungewohnte körperliche Belastung stellt aus Sicht des pU eine deutliche Veränderung des sonstigen Aktivitätsverhaltens der im Mittel schwer erkrankten Patientinnen und Patienten dar. Die Auswertung der Endpunkte, insbesondere dem FEV₁, Body-Mass-Index (BMI) und CFQ-R sei dadurch wesentlich beeinflusst. Außerdem argumentiert der pU, dass die Zahl der in die Studie VX15-809-112 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten insgesamt weniger als 10 % der metaanalytisch zusammengefassten Patientenpopulation der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 ausmachen würde.

In der Tat zeigen sich deutliche Unterschiede, wenn man die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Studie VX15-809-112 mit den Ergebnissen der Placeboarme der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 vergleicht. So liegt beispielsweise in der Studie VX15-809-112 für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R die mittlere Änderung zwischen Studienbeginn und Woche 24 bei $-5,8 \pm 17,39$. In den Placeboarmen der Studien VX12-809-103 bzw. VX12-809-104 jeweils bei $-0,5 \pm 15,89$ bzw. $0,71 \pm 17,06$. Die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁ [als

% vom standardisierten Normalwert]) liegt in der Studie VX15-809-112 bei $-4,6 \pm 8,93$ und in den Studien VX12-809-103 bzw. VX12-809-104 bei $-0,67 \pm 6,95$ bzw. $-0,25 \pm 7,10$. Ob die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien auf die Durchführung der Belastungstests in der Studie VX15-809-112 zurückzuführen sind oder ob davon auszugehen ist, dass sich die betrachteten Patientenpopulationen in die Studien unterscheiden, ist nicht beurteilbar.

Insgesamt wird die Studie VX15-809-112 als nicht ausreichend ähnlich zu den in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 angesehen. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher nicht weiter betrachtet.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für weitere Untersuchungen keine Informationsbeschaffung durchgeführt. Er stellt lediglich die Studie VX14-661-110 aus der Studienliste als zusätzliche Evidenz ergänzend dar.

Da der pU die Studie VX14-661-110 mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ergänzend darstellt und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht, hat die fehlende Informationsbeschaffung keine Konsequenz. Unabhängig davon ist die offene, nicht randomisierte Studie VX14-661-110 für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

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.

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU stellt die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 dar, in der Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Placebo, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie, verglichen wird. Da diese Studie aber keine Aussagen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor zulässt, zieht der pU diese Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens nicht heran. Die Studie bildet jedoch die Grundlage für den vom pU durchgeführten indirekten Vergleich.

Indirekte Vergleiche

Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo heran. In seinen Studienpool für den indirekten Vergleich schließt der pU 3 RCTs ein. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 (siehe Abschnitt 2.3.1) dargestellt.

Für die Intervention schließt der pU die Studie VX14-661-106 zum Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Placebo ein. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor geeignet.

Für die Vergleichstherapie identifiziert der pU die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 zum Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit Placebo. Auch die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor geeignet.

Die Behandlungen in allen 3 Studien erfolgte dabei jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

Die vom pU vorgelegten Studien werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3). Zudem wurden keine weiteren relevanten Studien für den indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.7.3.1). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU für indirekte Vergleiche durchgeführt.

Weitere Untersuchungen

Im Abschnitt zu den weiteren Untersuchungen führt der pU ergänzend die offene, nicht randomisierte Extensionsstudie VX14-661-110 auf. Die Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor nicht geeignet und wird nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.7).

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

Im Dossier des pU wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor herangezogen.

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

2.7.5.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Er gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien gemäß des Consolidated-Standards-of-Reporting-

Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 und Flowchart) vorzunehmen. Diese Methodik ist adäquat. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 ist im Dossier des pU bis auf die Angaben zu Anpassungen der symptomatischen Begleittherapie (siehe Abschnitte 2.3.2) in allen Studienarmen der 3 Studien hinreichend beschrieben.

Studienpopulation

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulation der eingeschlossenen RCTs. Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika beschreiben die Studienpopulationen weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

In alle 3 Studien wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Gemäß den Einschlusskriterien in die Studien sollten die Patientinnen und Patienten zudem ein FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) von $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ zum Zeitpunkt des Screenings haben. Die Erhebung der Charakteristika zu Studienbeginn erfolgte dabei in allen Studien zum Zeitpunkt des Screenings. In alle 3 Studien wurden jedoch auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) von $< 40\%$ zu Studienbeginn hatten (VX14-661-106: n = 47 [9,3 %]; VX12-809-103: n = 23 [6,3 %]; VX12-809-104: n = 34 [9,1 %]). Dabei lagen die Anteile innerhalb und zwischen den 3 Studien jeweils unter 10 % (Tabelle 8). Zudem weisen die Zulassungen von Lumacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor hinsichtlich des FEV₁ keine Einschränkungen auf.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt für alle 3 Studien, dass nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen bzw. für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 zusätzlich auch in australischen Zentren erfolgte. Daher sei von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 beschreibt der pU zusätzlich, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext durch die Ergebnisse einer von Vertex in Auftrag gegebenen Erhebung zur Charakterisierung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gestützt werde. Diese Erhebung beruhe auf retrospektiven Daten von 63 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose an 4 deutschen Zentren. Die Ergebnisse der Erhebung würden zeigen, dass die in die beiden RCTs eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hinsichtlich demografischer Charakteristika, dem Schweregrad der Erkrankung, den Begleiterkrankungen und den Medikationen gut mit denjenigen des Behandlungsalltags vergleichbar seien. Dazu stellt der pU folgende ausgewählte Charakteristika der retrospektiven Erhebung dar:

- Geschlecht (Anteil männlicher Patienten): 52,4 %
- Alter [Mittelwert \pm Standardabweichung in Jahren]: $27,4 \pm 11,2$
- BMI [Mittelwert \pm Standardabweichung in kg/m^2]: $20,3 \pm 2,8$
- FEV₁ % [Mittelwert \pm Standardabweichung in %]: $62,1 \pm 28,0$
- Anwendung von Antibiotika: 61,9 %
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung: 50,8 %
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*: 71,4 %
- Pankreasinsuffizienz: 92,1 %

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

2.7.5.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A des Dossiers (Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 für die Studie VX12-809-106, sowie Abschnitte 4.3.2.1.2.2 und 4.3.2.1.3 für den indirekten Vergleich mit den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104, Details finden sich in Anhang 4-F). In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist weitgehend sachgerecht. Der pU bewertet in Anhang 4-F von Modul 4 A für jede Studie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu mehreren Endpunkten gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil bei diesen Endpunkten verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegen können.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der 3 Studien zu allen berücksichtigten Endpunkten als niedrig. Den Bewertungen wird bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs zugestimmt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs wird für alle Studien als hoch bewertet. Unter den Ereignissen befinden sich solche, für die nicht entschieden werden kann, ob sie eine Nebenwirkung oder ein Symptom der Grunderkrankung darstellen. Die Ereignisse, die zur Symptomatik der Grunderkrankung gehören (1 Ereignis im Behandlungsarm Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor der Studie VX12-809-106 und 2 Ereignisse im Behandlungsarm Lumacaftor/Ivacaftor der Studie VX12-809-104), können aufgrund der geringen Anzahl an insgesamt in den jeweiligen Studien beobachteten Ereignissen, die zum Abbruch führten, zu einer deutlichen Verschiebung der Effektschätzung führen.

Für den Endpunkt SUEs liegen keine verwertbaren Daten vor, da zu einem großen Teil Ereignisse des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose enthalten sind, die Symptome der Grunderkrankung darstellen (siehe Tabelle 23, Tabelle 26 und Tabelle 29 in Anhang A). Aufgrund der Anzahl der Ereignisse des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose ist eine Einschätzung der Effektschätzung, die nicht dieses PT enthält, nicht möglich. Die Ergebnisse sind somit nicht verwertbar. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieses Endpunkts wird daher nicht bewertet.

Da der indirekte Vergleich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs auf der Interventionsseite nur auf 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial für den zugrunde liegenden direkten Vergleich mit dem Brückenkomparator basiert, ist insgesamt die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können (siehe Abschnitt 2.7.5.3).

2.7.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

2.7.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Hedges' g

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU für die CFQ-R-Endpunkte standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Es ist unklar, wie der pU Hedges' g berechnet. Insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsarme gepoolten Standardabweichung, die im ursprünglichen Hedges' g enthalten ist, ersetzt wird. Die Ergebnisse des pU wurden daher durch eigene Berechnungen überprüft. Dazu wurde Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten MD und dem zugehörigen KI bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Dabei ergaben sich numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führten. Es werden die vom pU berechneten Werte dargestellt.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. Die Ergebnisse dieser Metaanalysen aus Modellen mit festem Effekt gehen für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte in den indirekten Vergleich ein. Der Methodik ist im vorliegendem Fall sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Der dort beschriebene Ansatz nach Bucher [5] ist weitestgehend sachgerecht. Allerdings erfolgte durch den pU keine Berechnung von p-Werten für die Effektschätzungen aus dem indirekten Vergleich. Es wurden daher eigene Berechnungen unter Annahme asymptotischer Normalverteilung vorgenommen.

Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig Ergebnissicher angesehen werden. Liegen für einen oder gar beide einbezogenen direkten Vergleiche jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (und daraus abgeleiteter mäßiger Ergebnissicherheit) vor, wird regelhaft kein Anhaltspunkt abgeleitet. Diese Situation liegt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs vor.

Jährliche Exazerbationsrate

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. Die Exazerbationsraten beziehen sich daher auf einen Zeitraum von 48 Wochen. Um die Exazerbationsrate auf den 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.

2.7.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

In Übereinstimmung mit dem pU wurden in der Nutzenbewertung solche Endpunkte nicht betrachtet, die entweder nur in der Studie für die Intervention (VX14-661-106) oder in den 2 Studien zur Vergleichstherapie (VX12-809-103 und VX12-809-104) erhoben wurden, da eine Auswertung im indirekten Vergleich somit nicht möglich ist. Dies betrifft die folgenden Endpunkte: gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den Short Form 12 Items Health Survey Version 2, Gesundheitszustand erhoben über den European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary, physische Aktivität während des Tages, Schlafdauer und Schlafqualität, Pittsburgh Sleep Quality Index sowie dem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication. Diese Endpunkte werden daher im Folgenden nicht weiter kommentiert.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 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 VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wird die Lungenfunktion operationalisiert als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens 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. Der FEV₁ ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant sind die mit der Veränderung des FEV₁ verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden. Die Surrogatvalidität des FEV₁ wird in den vom pU zitierten Quellen nicht vorgebracht (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

Die Ergebnisse zu der im Studienprotokoll der Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 geplanten absoluten und relativen Veränderung des FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) über 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn werden in Anhang B ergänzend dargestellt.

- 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 würde, der mit erhöhter Mortalität assoziiert sei [13]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) [14].

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 einer 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 VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

Die Ergebnisse zu der in den jeweiligen Studienprotokollen der Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 geplanten absoluten Veränderung des BMI und zur absoluten Veränderung des altersabhängigen z-Score des BMI über 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn werden in Anhang B ergänzend dargestellt.

▪ pulmonale Exazerbationen: teilweise eingeschlossen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse. In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome/Zeichen definiert, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

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

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen:

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

und legt für alle 3 Operationalisierungen folgende Auswertungen vor: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit jeweiligem Ereignis und Zeit bis zum ersten jeweiligem Ereignis innerhalb von 24 Wochen. In den Studienunterlagen finden sich zudem Auswertungen zur Anzahl der jeweiligen Ereignisse innerhalb von 24 Wochen, die der pU im Dossier nicht vorlegt.

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

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

- Schweißchloridkonzentration: nicht eingeschlossen

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

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

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 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. In die Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wurden Kinder von 12 bis 13 Jahren, Jugendliche ab 14 Jahre und Erwachsene eingeschlossen. Dementsprechend wurde in den Studien sowohl die Patientenversion für Kinder von 12 bis 13 Jahren als auch die Patientenversion für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene verwendet.

Die Patientenversionen für Kinder der Altersgruppe von 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). Die Patientenversion für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene enthält zusätzlich zu den Domänen der Kinderversion 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 bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich zu dem CFQ-R Fragebogen für Kinder der Altersgruppe 12 bis 13 Jahre wurde in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 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 [15].

In die Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wurden Patientinnen und Patienten aus Altersgruppen eingeschlossen, für die – wie oben beschrieben – unterschiedliche Fragebogenversionen vorliegen: Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren und Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren.

Für die Domänen, die in den Fragebogenversionen beider Altersgruppen vorhanden sind, legt der pU ausschließlich gemeinsame Analysen vor. Diese waren in den Studien gemäß der jeweiligen Studienprotokolle prädefiniert. 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 (12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) stellt der pU jeweils Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen der Punktzahl zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn mittels MMRM dar. Für die Domäne

Atmungssystem des CFQ-R legt der pU zusätzlich Responderanalysen vor. Eine Zunahme (Verbesserung) von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem betrachtet der pU als minimale klinisch relevante Differenz [16].

Eine Responderanalyse liegt nur für eine der 12 Domänen des CFQ-R vor. Dagegen liegen für alle Domänen Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen vor, die als primäre Analysen für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen waren. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene 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 den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 wird die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt über die Befragung der Jugendlichen erhoben und ist damit über den CFQ-R (Patientenversion) abgebildet. Auf eine ergänzende Darstellung der Eltern / Betreuer-Version für Kinder ab 12 bis 13 Jahren wird in der vorliegenden Bewertung verzichtet, da keine separaten Auswertungen der Patientenfragebogen dieser Altersgruppe vorliegen.

Die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme werden abweichend vom pU der Morbidität und nicht 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 VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 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 Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene 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 VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 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 über die gemittelte Differenz über 24 Wochen gegenüber Studienbeginn mittels MMRM 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, aber es liegen keine verwertbaren Daten vor

Aus der Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs (siehe Anhang A) wird für die Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 ersichtlich, dass in dem Endpunkt SUE nicht nur Nebenwirkungen, sondern zu einem relevanten Anteil Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erfasst wurden. Diese Ereignisse sind auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts SUE ist aber eine Auswertung der SUE ohne die Ereignisse der Grunderkrankung. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Daher sind die vorliegenden Ergebnisse zu den SUEs nicht verwertbar.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Zusätzlich zu der Darstellung von UEs, SUEs und Abbruch wegen UE führten, legt der pU Auswertungen zu einer Reihe von für die Dossierbewertung ausgewerteten UEs von besonderem Interesse vor, begründet die Auswahl dieser UEs im Dossier jedoch nicht. Dabei handelt es sich überwiegend um respiratorische Ereignisse (z. B. PT Husten oder PT Atemnot). Solche Ereignisse sind im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose allerdings vermutlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Die Erhebung der Symptomatik der Erkrankung ist über andere, besser geeignete, Operationalisierungen abgedeckt. Dem Vorgehen des pU für die Auswahl von spezifischen UE wird nicht gefolgt.

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

- Ausschlag (PT): eingeschlossen

2.7.5.3.3 Studienergebnisse

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

2.7.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Der pU beschreibt in Modul 4 A in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.2.5.6 die Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, im indirekten Vergleich. Die Methodik ist aus 2 Gründen nicht adäquat.

Erstens trifft der pU eine Vorauswahl. Der pU rechnet Interaktionstests getrennt für die Studie VX12-809-106 sowie für die metaanalytische Betrachtung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104. Indirekte Vergleiche für Subgruppen stellt der pU nur dann dar, wenn sich in mindestens einem der 2 Interaktionstests eine statistisch signifikante Interaktion zu $\alpha = 0,05$ zeigt. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da sich die Interaktionen, die jeweils in der Studie 106 bzw. der metaanalytischen Betrachtung der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 identifiziert werden, auf Therapievergleiche beziehen (d. h. versus Placebo), die nicht Gegenstand der Nutzenbewertung sind. Relevante Interaktionen, die sich im indirekten Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor versus Lumacaftor/Ivacaftor zeigen würden, können dadurch übersehen werden.

Zweitens rechnet der pU keinen Interaktionstest für den indirekten Vergleich. Er stellt die Ergebnisse der indirekten Vergleiche der einzelnen Subgruppen dar und interpretiert die Ergebnisse anhand der Ergebnisse innerhalb der Subgruppen, ohne per Interaktionstest die Notwendigkeit der Darstellung in getrennten Subgruppen überprüft zu haben. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat. Ein entsprechender Interaktionstest zur Identifizierung relevanter Effektmodifikationen hätte beispielsweise mit dem Q-Test gerechnet werden können. So stellt der pU in Modul 4 A des Dossiers für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den CFQ-R in der Domäne Atmungssystem die indirekten Vergleiche jeweils für die Subgruppen FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) $< 40\%$ und $\geq 40\%$ zu Studienbeginn getrennt dar, da sich in der Metaanalyse der Studien 103 und 104 eine statistisch signifikante Interaktion zeigte. Allerdings ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Interaktionstest im indirekten Vergleich (eigene Berechnung, p-Wert = 0,067).

Insbesondere wegen des ersten Punktes werden die Subgruppenanalysen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Subgruppenmerkmale

Von den in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 untersuchten Subgruppenmerkmalen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Studienbeginn (positiv, negativ)

Die vom pU angewandte Methodik zur Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren ist nicht adäquat. Sie führt zu einer nicht sinnvoll interpretierbaren Auswahl von Ergebnissen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.4). Daher wird auf eine weitere Kommentierung der Subgruppenmerkmale und eine Darstellung der Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet.

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 + Tezacaftor/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 + Tezacaftor/Ivacaftor herangezogen.

Der pU legt in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers ergänzend die Ergebnisse einer Extensionsstudie (VX14-661-110 [17]) der in der Dossierbewertung eingeschlossenen RCT VX14-661-106 vor. Der pU zieht die Ergebnisse der Extensionsstudie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Bei der Studie VX14-661-110 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Extensionsstudie zu Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor, an der Patientinnen und Patienten teilnehmen konnten, die zuvor bereits in eine Studie des pU mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109 oder VX14-661-111) eingeschlossen waren. Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren, die mindestens 4 Wochen mit der Studienmedikation behandelt wurden und die die Einschlusskriterien zur Aufnahme in den Interventionsarm der Extensionsstudie nicht erfüllten, oder sich gegen die Aufnahme in den Interventionsarm entschieden, konnten in einem Beobachtungsarm ohne Gabe einer Studienmedikation an der Studie teilnehmen.

Von dieser Studie stellt der pU die Daten der Patientinnen und Patienten, die vorher in der Studie VX14-661-106 eingeschlossen waren, ergänzend dar. Die Ergebnisse dieser Studie werden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da sich aus den Ergebnissen der Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor 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 in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 von hoher Qualität seien, ein niedriges Verzerrungspotenzial besäßen und sich methodisch eignen würden, um in einen indirekten Vergleich eingeschlossen zu werden. Zudem würden zur Beurteilung einer verlängerten Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor die Ergebnisse der nicht randomisierten Extensionsstudie VX14-661-110 berichtet werden.

Der pU gibt zudem an, dass alle Endpunkte, die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen wurden, patientenrelevant seien. Der Nachweis des Zusatznutzens beruhe auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs von 3 RCTs (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104). Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sei von Evidenzgrad Ib, die Metaanalyse der beiden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche dem höchsten Evidenzgrad Ia.

Die Einschätzung des pU zur Eignung der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs sowie zum endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird geteilt. Zum Einschluss der in den Studien erhobenen Endpunkte für die Nutzenbewertung wird der Einschätzung des pU nur teilweise zugestimmt (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2).

Abweichend von der Einschätzung des pU in Bezug auf die Aussagekraft der Nachweise können für die Ergebnissen des indirekten Vergleichs maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.3).

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.

Die Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU insgesamt auf die Ergebnisse zum absoluten FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert), den er der Morbidität zuordnet sowie den Ergebnissen der Domäne Atmungssystem des CFQ-R, die er der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet. Aus beiden Endpunkten leitet der pU für die Gesamtpopulation jeweils einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Für den Endpunkt Auftreten jedweder pulmonalen Exazerbation leitet der pU für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 18 Jahre einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Ebenso für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, hier jedoch für die Gesamtpopulation. Bezüglich dieser Endpunkte weist der pU darauf hin, dass die Ereignisse der Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in den Ereignissen des Endpunkts Auftreten jedweder pulmonalen Exazerbation enthalten sind und dort ca. 1 Drittel aller Exazerbationen ausmachen würden. Die Ergebnisse könnten daher nicht vollkommen separat betrachtet werden. Zudem seien die Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen als Untergruppe jedweder Exazerbationen insgesamt eher seltene Ereignisse und könnten daher gegebenenfalls stärker anfällig für zufällige Effekte sein als Endpunkte mit häufiger auftretenden Ereignissen.

In Bezug auf die Ergebnissicherheit begründet der pU die Ableitung eines Hinweises damit, dass in den indirekten Vergleich 3 RCTs von hoher Qualität und ohne Hinweise auf ein hohes Verzerrungspotenzial eingegangen seien. Zudem würde die nicht randomisierte Extensionsstudie VX14-661-110 zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über insgesamt 48 Wochen) zeigen und es seien zusätzliche Aspekte des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus der RCT VX16-661-114 ergeben, zusammenfassend diskutiert worden. Der pU geht von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus und verweist hierzu auf den hohen Anteil (über 95 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit kaukasischer Abstammung sowie die weiteren Patientencharakteristika.

Insgesamt leitet der pU einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Endpunkte bzw. der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.7.5.3.2). Auch hinsichtlich der Einschätzung der Ergebnissicherheit ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU – aus dem vorgelegten indirekten Vergleich können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.3). Eine detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

Die vom pU ergänzend dargestellten Ergebnisse der nicht randomisierten Extensionsstudie VX14-661-110 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.7). Die RCT VX16-661-114 ist aufgrund ihrer geringen Laufzeit (< 24 Wochen) nicht in die Bewertung eingeschlossen worden.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor. Da für beide Arzneimittel relevante RCTs vorlägen, sei ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Placebo eine geeignete Methode um den Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor mit Lumacaftor/Ivacaftor zu bewerten. Dabei seien alle eingeschlossenen RCTs bezüglich Studiendesign und Patientencharakteristika vergleichbar und würden sich daher für einen indirekten Vergleich eignen. Über die Literatur- und Registerrecherche seien keine weiteren Studien identifiziert worden, sodass keine weiteren Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden konnten.

Die Begründung und das Vorgehen des pU sind adäquat.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der Ergebnisse der nicht randomisierten, offenen Extensionsstudie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (VX14-661-110), siehe Abschnitt 2.7.7, damit, dass die Studie im Zulassungsverfahren ebenfalls eine Rolle gespielt hätte und dass wegen der verlängerten Weiterbehandlung bzw. Umstellung auf eine Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor zusätzliche Indizien für Langzeiteffekte dargestellt werden könnten. In die Studie seien unter anderem Patientinnen und Patienten aus der Studie VX14-661-106 eingeschlossen und bis zu 96 Wochen weiter mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor behandelt worden. Der pU erläutert, dass im Dossier die Ergebnisse von 2 Interimsanalysen von den Patientinnen und Patienten dargestellt sind, die bereits zuvor an der Studie VX14-661-106 teilgenommen hätten; die Beurteilung des Zusatznutzens erfolge jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs.

Die vom pU ergänzend dargestellten Daten der Extensionsstudie VX14-661-110 sind für die Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor nicht geeignet. In Übereinstimmung mit dem pU wird sie nicht in die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor einbezogen. Die Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.7 zu entnehmen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

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 stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum FEV₁ dar. Er betrachtet das FEV₁ als patientenrelevant und gleichzeitig als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität. Zur Unterstützung seiner Einschätzung zur Surrogatvalidität verweist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [18], eine Stellungnahme des BfArM [13] und eine Reihe von Publikationen [19-23]. Der Einschätzung, dass aus diesen Publikationen auf die Surrogatvalidität des FEV₁ geschlossen werden kann, wird nicht zugestimmt. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und auf den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [24].

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

Die Patientenrelevanz des Endpunkts wird in Abschnitt 2.7.5.3.2 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 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

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 [25]. 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 6106 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs [25] heran.

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2831 Patientinnen und Patienten), bezogen auf diejenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (6055 Patientinnen und Patienten) [25]. Diesen Anteil ($2831 / 6055 = 46,8\%$) multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Register-Auswertungskollektivs (6106 Patientinnen und Patienten). Im Weiteren geht der pU von 2854 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.

3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur

Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [25] den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≤ 11 Jahren im Register-Auswertungskollektiv (27,7 %) und errechnet somit im Umkehrschluss einen Anteil von 72,3 % der Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 12 Jahren. Der pU multipliziert den Anteil von 72,3 % mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen (2854 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 2064 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

4) Mit einem GKV-Anteil von 87,71 % [26,27] geht der pU von 1811 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und ≥ 12 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 1811 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 bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet das Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2017 [25]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 6106 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind 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 aus dem Jahr 2015 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 [28]. 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) [29] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Aus der Dossierbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] im gleichen Anwendungsgebiet lassen sich 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen. Die Angaben basierten auf einer indikationsspezifischen Analyse der Daten des Deutschen Mukoviszidose-Registers und wurde als nachvollziehbar bewertet. Des Weiteren lassen sich aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [30] im gleichen Anwendungsgebiet 2377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen. Diese Angaben basieren auf eigenen Berechnungen mit aktuelleren jedoch weniger indikationsspezifischen Daten. Insgesamt lässt sich daraus eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

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 [25] 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 [25,31] 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 [25] 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. Ivacaftor wird in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor angewendet [3]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Lumacaftor/Ivacaftor.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,4].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Ivacaftor wird eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt. Es ist eine geringfügig wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen, zusätzlichen GKV-Leistungen bestehen und verzichtet daher auf die Angabe zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor werden vom pU mit 214 022,44 € angegeben. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen 152 687,32 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen allein die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass alle neu eingestellten Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelt werden könnten. Außerdem werden Patientinnen und Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor nicht gut eingestellt sind, auf Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor wechseln. 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 1811 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus vorangegangenen Dossierbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [30] und zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] lässt sich eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt. Die Kostenangaben zu Lumacaftor/Ivacaftor sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	1811	Die vom pU errechnete Anzahl von 1811 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus vorangegangenen Dossierbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu Ivacaftor aus dem Jahr 2019 [30] und zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2016 [28] lässt sich eine Spanne von 2377 bis 2578 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ableiten.

a: Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind	214 022,44	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt. Die Kostenangaben zu Lumacaftor/Ivacaftor sind plausibel.
Lumacaftor/Ivacaftor		152 687,32	

a: Angabe des pU

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.

„Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

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 (siehe Art der Anwendung).

Kalydeco als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg morgens und eine Tablette Kalydeco 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

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

Patienten, die Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor erhalten, sind anzuweisen, von beiden Tabletten nicht mehr als jeweils eine Dosis gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-InhibitorenKalydeco-Monotherapie

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist die Abenddosis von Kalydeco nicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg ist zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen einzunehmen.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis von Kalydeco und von Tezacaftor/Ivacaftor gemäß den Empfehlungen in der nachstehenden Tabelle 1 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	✓	-	✓
Abenddos				
Ivacaftor 150 mg-Tablette	-	-	-	-
*Die Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg oder Ivacaftor 150 mg-Tabletten ist an alternierenden Tagen fortzusetzen.				

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor) 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)

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 2). Zur Anwendung von Kalydeco als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor 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 2 und Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie und die Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion		
	Kalydeco-Monotherapie	Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/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.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.

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 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N-, S549R-Gating-Mutation (Klasse III), G970R- oder R117H-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der G970R-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV1 zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der G970R-Mutation des CFTR-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV1 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Daher wird die Anwendung einer Kalydeco-Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine R117H-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende R117H-7T-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer R117H-Mutation hilfreich sein kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kalydeco in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine zweite CFTR-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannt ist, nicht gegeben werden.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Transaminasenanstiege wurden bei manchen Patienten beobachtet, die eine Ivacaftor-Monotherapie und eine Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Transaminasenanstiegen (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin > 2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Kalydeco (Monotherapie oder in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis (Monotherapie oder in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Katarakte

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Lactose

Kalydeco enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Vertex Pharmaceuticals. Orkambi: Fachinformation [online]. 2019 [Zugriff: 27.06.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
6. 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.
7. 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>.
8. Vertex Pharmaceuticals. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study of the effect of lumacaftor/ivacaftor combination therapy on exercise tolerance in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del CFTR mutation: study VX15-809-112; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
9. Vertex Pharmaceuticals. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study of the effect of lumacaftor/ivacaftor combination therapy on exercise tolerance in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 02.02.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-000066-34/results>.
10. Vertex Pharmaceuticals. A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design study of the effect of lumacaftor/ivacaftor combination therapy on exercise tolerance in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000066-34.

11. Vertex Pharmaceuticals. A study of the effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on exercise tolerance in subjects with cystic fibrosis (CF), homozygous for the F508del-CFTR mutation: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2019 [Zugriff: 17.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366>.
12. Vertex Pharmaceuticals. A study of the effects of lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) on exercise tolerance in subjects with cystic fibrosis (CF), homozygous for the F508del-CFTR mutation: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2019 [Zugriff: 16.09.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02875366>.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
14. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.
15. 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.
16. 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.
17. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, open-label, rollover study to evaluate the safety and efficacy of long-term treatment with VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, homozygous or heterozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-661-110; clinical study report. 2017.
18. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 91).
19. 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.
20. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 313-317.
21. 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.
22. 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.

23. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21: 1271-1287.
24. 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.
25. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register 2017: Berichtsband. Bonn: Mukoviszidose e.V.; 2018. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf: Bevölkerungsstand zum 30.09.2018 [online]. 30.09.2018 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF15Bund [online]. 03.2019 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf.
28. 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.
29. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 06.09.2019]. URL: <https://www.muko.info>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-21 [online]. 27.02.2019 [Zugriff: 08.11.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 728). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-21_Ivacaftor_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
31. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register 2016: Berichtsband. Bonn: Mukoviszidose e.V.; 2017. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

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 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate UEs	227 (90,4)	245 (95,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	157 (62,5)	175 (67,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	75 (29,9)	96 (37,2)
Nasopharyngitis	42 (16,7)	39 (15,1)
Rhinitis	10 (4,0)	14 (5,4)
Infektion der oberen Atemwege	7 (2,8)	10 (3,9)
virale Infektion der oberen Atemwege	7 (2,8)	11 (4,3)
Bronchitis	2 (0,8)	10 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	142 (56,6)	159 (61,6)
Husten	66 (26,3)	84 (32,6)
Sputum vermehrt	36 (14,3)	42 (16,3)
Haemoptoe	26 (10,4)	35 (13,6)
Schmerzen im Oropharynx	22 (8,8)	29 (11,2)
Dyspnoe	16 (6,4)	18 (7,0)
Nasenverstopfung	11 (4,4)	11 (4,3)
Husten mit Auswurf	11 (4,4)	11 (4,3)
Atmung anomal	11 (4,4)	11 (4,3)
Sinus Sekretstauung	10 (4,0)	4 (1,6)
Rhinorrhoe	8 (3,2)	16 (6,2)
Giemen	4 (1,6)	10 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	83 (33,1)	89 (34,5)
Abdominalschmerz	23 (9,2)	22 (8,5)
Uebelkeit	23 (9,2)	18 (7,0)
Diarrhoe	17 (6,8)	23 (8,9)
Erbrechen	13 (5,2)	15 (5,8)
Schmerzen Oberbauch	10 (4,0)	17 (6,6)
Obstipation	7 (2,8)	16 (6,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (23,9)	81 (31,4)
Fieber	28 (11,2)	32 (12,4)
Ermüderung	16 (6,4)	31 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (22,3)	48 (18,6)
Kopfschmerz	44 (17,5)	37 (14,3)
Schwindelgefühl	12 (4,8)	8 (3,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate UEs	227 (90,4)	245 (95,0)
Untersuchungen	47 (18,7)	75 (29,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (4,4)	12 (4,7)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	11 (4,4)	8 (3,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	35 (13,9)	41 (15,9)
Arthralgie	7 (2,8)	11 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	30 (12,0)	36 (14,0)
Ausschlag	4 (1,6)	13 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (7,6)	15 (5,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (4,8)	13 (5,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (4,8)	10 (3,9)
Augenerkrankungen	11 (4,4)	11 (4,3)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (4,0)	16 (6,2)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate SUEs	31 (12,4)	47 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (10,0)	36 (14,0)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	23 (9,2)	32 (12,4)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX14-661-106)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA ^b N = 251	Placebo ^b N = 258
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	7 (2,8)	8 (3,1)
Untersuchungen	3 (1,2)	4 (1,6)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,4)	2 (0,8)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,4)	2 (0,8)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,4)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	1 (0,4)	0 (0)
Elektrokardiogramm ST-Streckenhebung	0 (0)	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (0,8)	2 (0,8)
Abdominalschmerz	2 (0,8)	0 (0)
abdominale Beschwerden	0 (0)	1 (0,4)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,8)	0 (0)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	1 (0,4)	0 (0)
Infektion der unteren Atemwege	1 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	2 (0,8)
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	1 (0,4)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	2 (0,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Palpitationen	0 (0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Katarakt	0 (0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (0,8)
Ermüdung	0 (0)	2 (0,8)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Cholangitis	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,4)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	1 (0,4)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;		
UE: unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 182	Placebo ^b N = 184
Gesamtrate UEs	174 (95,6)	174 (94,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	130 (71,4)	137 (74,5)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	67 (36,8)	87 (47,3)
Nasopharyngitis	26 (14,3)	20 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	17 (9,3)	10 (5,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	13 (7,1)	12 (6,5)
Rhinitis	8 (4,4)	12 (6,5)
Sinusitis	5 (2,7)	12 (6,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112 (61,5)	106 (57,6)
Husten	48 (26,4)	66 (35,9)
Haemoptoe	30 (16,5)	24 (13,0)
Atmung anomal	14 (7,7)	9 (4,9)
Sputum vermehrt	25 (13,7)	23 (12,5)
Dyspnoe	17 (9,3)	14 (7,6)
Schmerzen im Oropharynx	11 (6,0)	10 (5,4)
Nasenverstopfung	11 (6,0)	25 (13,6)
Rhinorrhoe	10 (5,5)	5 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	77 (42,3)	66 (35,9)
Diarrhoe	24 (13,2)	13 (7,1)
Abdominalschmerz	23 (12,6)	12 (6,5)
Uebelkeit	14 (7,7)	11 (6,0)
Flatulenz	11 (6,0)	1 (0,5)
Obstipation	8 (4,4)	12 (6,5)
Schmerzen Oberbauch	5 (2,7)	10 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (24,2)	37 (20,1)
Ermüdung	17 (9,3)	19 (10,3)
Fieber	17 (9,3)	12 (6,5)
Untersuchungen	41 (22,5)	56 (30,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	13 (7,1)	10 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	45 (24,7)	35 (19,0)
Kopfschmerz	29 (15,9)	25 (13,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (12,6)	20 (10,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (12,6)	25 (13,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 182	Placebo ^b N = 184
Gesamtrate UEs	174 (95,6)	174 (94,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (6,0)	14 (7,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (8,2)	11 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (6,0)	13 (7,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,5)	4 (2,2)

a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 182	Placebo ^b N = 184
Gesamtrate SUEs	33 (18,1)	49 (26,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (10,4)	44 (23,9)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	17 (9,3)	41 (22,3)

a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.
IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Abbruch wegen UEs – RCT, indirekter Vergleich: Lumacaftor / Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-103)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 182	Placebo ^b N = 184
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	6 (3,3)	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	1 (0,5)
Haemoptoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	0 (0)
Uebelkeit	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,5)	0 (0)
Thrombozytose	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,5)	0 (0)
Arzneimittelueberempfindlichkeit	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	1 (0,5)	1 (0,5)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Myalgie	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (0,5)
Nierenkrebs	0 (0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Bradyphrenie	0 (0)	1 (0,5)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.		
IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo
(VX12-809-104)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 187	Placebo ^b N = 186
Gesamtrate UEs	177 (94,7)	181 (97,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	131 (70,1)	139 (74,7)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	65 (34,8)	95 (51,1)
Nasopharyngitis	22 (11,8)	20 (10,8)
Sinusitis	11 (5,9)	7 (3,8)
Infektion der oberen Atemwege	20 (10,7)	10 (5,4)
virale Infektion der oberen Atemwege	10 (5,3)	13 (7,0)
Grippe	11 (5,9)	4 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	113 (60,4)	135 (72,6)
Husten	56 (29,9)	82 (44,1)
Sputum vermehrt	29 (15,5)	47 (25,3)
Dyspnoe	31 (16,6)	15 (8,1)
Haemoptoe	20 (10,7)	26 (14,0)
Nasenverstopfung	13 (7,0)	19 (10,2)
Schmerzen im Oropharynx	13 (7,0)	20 (10,8)
Atmung anomal	18 (9,6)	13 (7,0)
Rhinorrhoe	11 (5,9)	10 (5,4)
Husten mit Auswurf	5 (2,7)	14 (7,5)
Sinus Sekretstauung	8 (4,3)	11 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	80 (42,8)	76 (40,9)
Uebelkeit	32 (17,1)	17 (9,1)
Diarrhoe	21 (11,2)	18 (9,7)
Abdominalschmerz	10 (5,3)	20 (10,8)
Flatulenz	13 (7,0)	10 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	43 (23,0)	53 (28,5)
Kopfschmerz	29 (15,5)	33 (17,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	42 (22,5)	48 (25,8)
Fieber	16 (8,6)	22 (11,8)
Ermüdung	17 (9,1)	10 (5,4)
Untersuchungen	43 (23,0)	38 (20,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	14 (7,5)	10 (5,4)
Lungenfunktion erniedrigt	3 (1,6)	14 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (17,6)	25 (13,4)
Ausschlag	18 (9,6)	5 (2,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104) (Fortsetzung)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 187	Placebo N = 186
Gesamtrate UEs	177 (94,7)	181 (97,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	32 (17,1)	27 (14,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (9,6)	15 (8,1)
Appetit vermindert	12 (6,4)	5 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (10,7)	16 (8,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (5,3)	3 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (3,7)	12 (6,5)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 187	Placebo ^b N = 186
Gesamtrate SUEs	31 (16,6)	57 (30,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (13,9)	50 (26,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	24 (12,8)	48 (25,8)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 30: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (VX12-809-104)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	LUMA/IVA ^b N = 187	Placebo ^b N = 186
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	11 (5,9)	2 (1,1)
Untersuchungen	5 (2,7)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoeht	4 (2,1)	0 (0)
Lungenfunktion erniedrigt	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,1)	1 (0,5)
Haemoptoe	2 (1,1)	1 (0,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	2 (1,1)	0 (0)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	2 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0)
hepatische Enzephalopathie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,5)	1 (0,5)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
Akne	0 (0)	1 (0,5)
a: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie. IVA: Ivacaftor; LUMA: Lumacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMITabelle 31: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidität							
FEV ₁ (absolute Veränderung) ^e							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003 ^g
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001
Gesamt ^h							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 ^j
FEV ₁ (relative Veränderung) ^e							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	6,58 (12,51)	237	60,35 (15,65)	-1,90 (11,14)	7,98 [5,89; 10,07]; < 0,001 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	3,18 (13,30)	173	60,45 (13,22)	-0,78 (11,78)	4,15 [1,48; 6,82]; 0,002 ^g
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	4,84 (13,03)	177	60,37 (14,32)	-0,04 (13,15)	4,70 [1,96; 7,44]; < 0,001 ^g
Gesamt ^h							4,42 [2,51; 6,32]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							3,56 [0,73; 6,39]; 0,014 ^j

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Ergebnisse für die Endpunkte FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	IVA + TEZA/IVA ^a bzw. LUMA/IVA			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidität							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413 ^f
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191 ^g
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001 ^g
Gesamt ^h							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatorenⁱ:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 ^j
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung ^k)							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471 ^l
Lumacaftor/Ivacaftor ^a vs. Placebo ^a							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271 ^m
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001 ^m
Gesamt ⁿ							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^o:							
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor^a vs. Lumacaftor/Ivacaftor^a							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor (Fortsetzung)

<p>a: Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung 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>c: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>d: MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>e: höhere Werte bedeuten Verbesserung der Symptomatik</p> <p>f: MMRM-Modell: adjustiert nach Alter, Geschlecht, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt und FEV₁ % zu Studienbeginn × Studienzeitpunkt als fixe Effekte.</p> <p>g: MMRM-Modell: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patientinnen und Patienten als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Geschlecht, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert)</p> <p>h: Modell mit festen Effekten</p> <p>i: indirekter Vergleich nach Bucher [5]</p> <p>j: eigene Berechnung; unter Annahme asymptotischer Normalverteilung</p> <p>k: nur für Patientinnen und Patienten < 20 Jahre</p> <p>l: MMRM-Modell: Geschlecht, Alter, BMI z-Score zu Studienbeginn, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, BMI z-Score Studienbeginn x Studienzeitpunkt als fixe Effekte.</p> <p>m: MMRM-Modell: BMI z-Score zu Studienbeginn, Alter, Screening FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt.</p> <p>n: eigene Berechnung aus Metaanalyse, Modell mit festem Effekt, inverse Varianz-Methode</p> <p>o: eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [5]</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUMA: Lumacaftor; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>
--

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)?