



IQWiG-Berichte – Nr. 841

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-71
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, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.08.2019

Interne Auftragsnummer

A19-71

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

- Claudia Selbach
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter: Ivacaftor, Tezacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT02392234

Keywords: Ivacaftor, Tezacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT02392234

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie	12
2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie	12
2.4 Kurzzeitergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie	26
2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX14-661-108	26
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	27
2.4.3 Ergebnisse	28
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (vom pU eingeschlossene Studie)	36
2.4.5 Zusammenfassung	42
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	43
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	44
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	44
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	44
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	45
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	45
2.7.3.2 Studienpool	47
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	47
2.7.4.1 Studiendesign und Population	47
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	48
2.7.4.3 Ergebnisse	48

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und-analyse	48
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte zur ergänzenden Darstellung von Kurzeffekten	49
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	55
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	56
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	56
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	56
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	56
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	57
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	57
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	57
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	58
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	58
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	58
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	60
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	60
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	60
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	60
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	62
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	63

3.2.6	Versorgungsanteile	63
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
5	Literatur	73
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	77
Anhang B	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC.....	4
Tabelle 3: Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC.....	10
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	12
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor+ BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	19
Tabelle 9: Mutationen auf dem 2. Allel des CFTR-Gens, RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	23
Tabelle 11: Begleitbehandlung ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	25
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	27
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	27
Tabelle 15: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	29
Tabelle 16: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	30
Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	31
Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	38

Tabelle 19: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 20: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	65
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	78
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	79
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	79

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLMM	Generalized linear mixed Model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Residual Function (Restfunktion)
RR	relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
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.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 B (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, 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 Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Residual Function	

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

Vom pU eingeschlossene Studie

Der pU zieht in seinem Dossier die randomisierte kontrollierte Studie VX14-661-108 für die Bewertung des Zusatznutzens mit einer Studiendauer von 8 Wochen heran. In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Design 3 Interventionen miteinander verglichen: Ivacaftor, Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Placebo. Die Patientinnen und Patienten erhielten durchgängig eine Begleitbehandlung weitgehend im Sinne einer Behandlung mit BSC. Für die Nutzenbewertung betrachtet der pU den Vergleich von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs).

Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung gleichzeitig die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX14-661-108 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns

Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar
- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX14-661-108 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX14-661-108 keine Todesfälle und nur 1 Abbruch wegen UE auf.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VX14-661-108 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo

weiterführen. Die Begleitmedikation musste jedoch ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie gemäß Studienprotokoll stabil bleiben. Es war zudem ein Einschlusskriterium der Studie VX14-661-108, dass die Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten (unter anderem Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien und Natriumchlorid). Die vorliegenden Angaben deuten zudem darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (z. B. Antibiotikatherapie sowie Physiotherapie). Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Daten zwar unklar, ob Dosis- oder Frequenzerhöhungen der Begleitmedikation möglich waren, aber angesichts der kurzen Studiendauer wird davon ausgegangen, dass die eingesetzte Begleitbehandlung weitgehend im Sinne der einer BSC durchgeführt wurde.

Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie

Insgesamt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie VX14-661-108 vor. Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sind nicht verwertbar, da zur Erfassung von Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik gemessen über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)

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

▪ Domäne Atmungssystem

Es zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die stan-

standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domäne gastrointestinale Symptome

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

- Domäne Gewichtsprobleme

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. $-0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

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

- Domäne körperliches Wohlbefinden

Es zeigt sich in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne Vitalität

Es zeigt sich in der Domäne Vitalität zur Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es zeigt sich in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo +

BSC. Das 95 %-KI SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte in den Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12 v2

Sowohl im körperlichen als auch im psychischen Summenscore zeigen sich jeweils statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei für den körperlichen Summenscore vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation nach Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Beim psychischen Summenscore liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g hingegen nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Die Ergebnisse zu SUEs sind nicht verwertbar.

Es trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function</p>		

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 Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. Die Bewertung von Ivacaftor erfolgt für eine Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor-100-mg- / Ivacaftor-150-mg-Tabletten.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Residual Function	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 8 Wochen angibt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor + Tezacaftor/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)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX14-661-108 [3-7] für die Bewertung des Zusatznutzens heran. In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Design 3 Behandlungen miteinander verglichen. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation, weitgehend im Sinne einer BSC (siehe Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Dossierbewertung ist der Vergleich der Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC relevant.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [8]. Auch die allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG sehen bei chronischen Erkrankungen für die Nutzenbewertung Langzeitstudien als erforderlich an [9]. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor um eine Langzeittherapie handelt. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [10-13]. Der pU begründet in Modul 4 B das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung gleichzeitig die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX14-661-108 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

Der pU stellt in seinem Dossier außerdem ergänzend die offene Extensionsstudie VX14-661-110 dar. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-9661-111) als auch mit

heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen eingeschlossen. Diese Ergebnisse sind nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden nicht ergänzend dargestellt (siehe auch Abschnitt 2.7.8.1).

2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie

In der folgenden Tabelle ist die vom pU eingeschlossene Studie aufgeführt.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VX14-661-108	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108.

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor+ BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX14-661- 108	RCT, doppelblind, Cross-over- Studie	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterozygot bezüglich der F508del- Mutation sind und ▪ auf dem 2. Allel des CFTR-Gens eine RF^b- Mutation aufweisen ▪ sowie einen FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn von ≥ 40 % und ≤ 90 % aufwiesen 	N = 248 randomisiert ^c (auf 6 Behandlungssequenzen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor → Auswaschphase → Ivacaftor (N = 41) 2. Ivacaftor → Auswaschphase → Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 42) 3. Placebo → Auswaschphase → Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 41) 4. Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor → Auswaschphase → Placebo (N = 43) 5. Ivacaftor → Auswaschphase → Placebo (N = 40) 6. Placebo → Auswaschphase → Ivacaftor (N = 41) <p>in Behandlungsperiode 1 erhielten^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 83) ▪ Placebo (N = 80) <p>in Behandlungsperiode 2 erhielten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 78) ▪ Placebo (N = 81) <p>während der Studie erhielten pro Behandlungsgruppe (Behandlungsperiode 1 + 2)^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 161) ▪ Placebo (N = 161) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 4 Wochen ▪ Behandlungs- periode 1: 8 Wochen ▪ Auswasch- phase: 8 Wochen ▪ Behandlungs- periode 2: 8 Wochen ▪ Beobachtung^e: 4 Wochen 	81 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, USA, Vereinigtes Königreich 3/2015–2/2017	primär: FEV ₁ als % vom standardisierten Normalwert sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor+ BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 B.

b: folgende 25 Mutationen erfüllten dieses Einschlusskriterium: 2789+5G→A, R74W, R352Q, R1070W,3849+10kbC→T, D110E, A455E, F1074L, 3272-26A→G, D110H, D579G, D1152H, 711+3A→G, R117C, S945L, D1270N, E56K, E193K, S977F, P67L, L206W, F1052V, E831X, R347H, K1060T (dies sind CFTR-Mutationen, die wahrscheinlich eine RF entwickeln werden: für 17 dieser Mutationen wurden Teilnehmer eingeschlossen)

c: Stratifizierung nach Alter (< 18 Jahre versus ≥ 18 Jahre), FEV₁ Grad (< 70 %, ≥ 70 % des Normalwerts) und Typ der RF-Mutation auf dem 2. CFTR-Allel (Klasse V nicht kanonische Splice-Mutation vs. Klasse II bis IV RF-Missense-Mutation)

d: 2 Patientinnen und Patienten hatten keine Studienbehandlung erhalten und wurden daher in der Auswertung aller Endpunkte nicht berücksichtigt. 2 weitere Patientinnen und Patienten wiesen CFTR-Mutationen auf, die gemäß Einschlusskriterien ausgeschlossen waren. Diese Patientinnen und Patienten wurden in der Analyse der Nebenwirkungen, nicht jedoch in den weiteren Endpunkten berücksichtigt. Daraus ergibt sich folgende Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten: Placebo (FAS): 39 (Sequenz 3; Periode 1) + 41 (Sequenz 4; Periode 2) + 40 (Sequenz 5; Periode 2) + 41 (Sequenz 6; Periode 1) = 161 (für Nebenwirkungen +1 Patient oder 1 Patientin) Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC: 40 (Sequenz 1; Periode 1) + 39 (Sequenz 2; Periode 2) + 39 (Sequenz 3; Periode 2) + 43 (Sequenz 4; Periode 1) = 161 (für Nebenwirkungen +1 Patient oder 1 Patientin)

e: Patientinnen und Patienten konnten nach Abschluss der Behandlungsperiode 2 im Rahmen der 1-armigen Studie VX14-661-110 für 96 Wochen Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor erhalten haben.

BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FAS: Full Analysis Set; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Studie	Intervention	Vergleich
VX14-661-108	Ivacaftor ^a + Tezacaftor/Ivacaftor ^a + BSC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ morgens: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg bzw. Placebo, oral, Tablette, mit einer fettreichen Mahlzeit ▪ abends: Ivacaftor 150 mg bzw. Placebo, oral, Tablette, mit einer fettreichen Mahlzeit 	Placebo ^a + BSC ^b
Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transplantationen 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP3A Induktoren und Inhibitoren mussten 14 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt werden. 		
a: Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Dosisunterbrechungen waren beim Auftreten von Nebenwirkungen nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt.		
b: In der Studie wurde zusätzlich zu Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben. Die Basismedikation musste 4 Wochen vor Behandlungsbeginn bis zum Ende der Beobachtung stabil sein.		
BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Studie VX14-661-108 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit Cross-over-Design (für Details zum Cross-over-Design, siehe unten). Es wurden 248 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die auf dem 1. Allel des CFTR-Gens heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine Residual-Function(RF)-Mutation aufweisen (siehe Tabelle 9). Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass eine chronische sinopulmonale Erkrankung vorliegt. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten einen Schweißchloridwert von ≥ 60 mmol/l haben. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

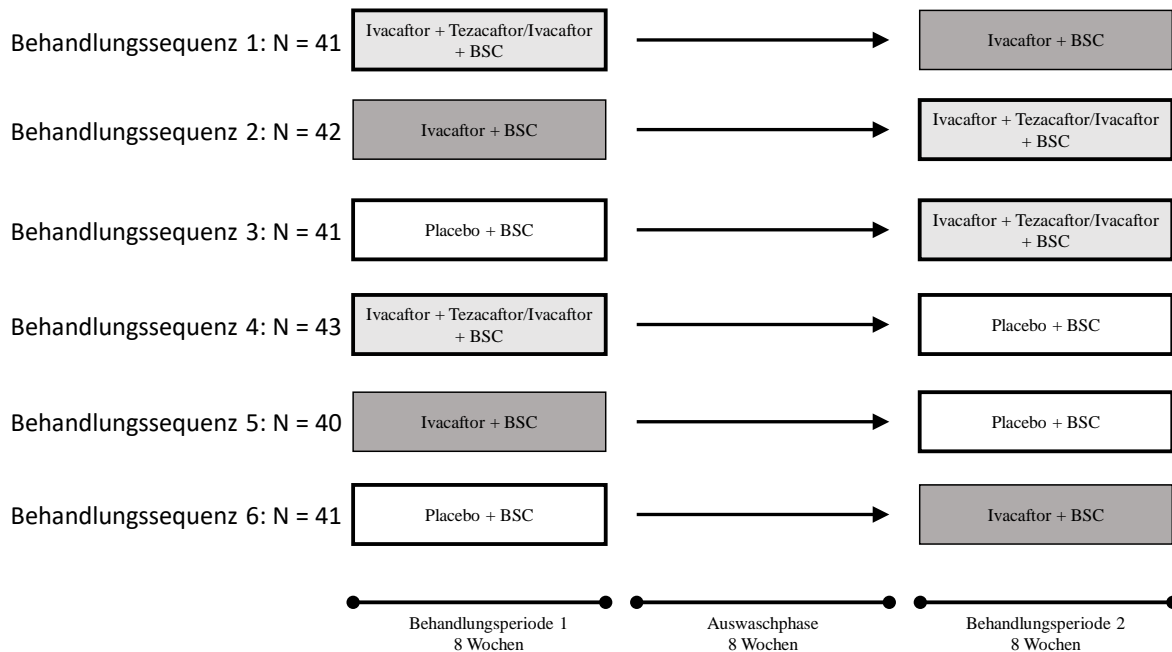
In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Studiendesign 3 Behandlungen miteinander verglichen:

- Ivacaftor
- Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor
- Placebo.

Die Patientinnen und Patienten erhielten durchgängig eine Begleitbehandlung weitgehend im Sinne einer Behandlung mit BSC (siehe dazu Absatz: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

248 Patientinnen und Patienten wurden auf 6 Behandlungssequenzen, in denen jeweils 2 Behandlungen nacheinander verabreicht wurden, randomisiert (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 zeigt die Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108.



Angepasst nach Rowe 2017 [4]. Die beiden in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellten Behandlungsgruppen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC sind fett umrandet.

N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. In der Auswaschphase wurde wie auch in den Behandlungsperioden eine stabile Begleitmedikation im Sinne einer Behandlung mit Best supportive Care (BSC) gegeben.

Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX14-661-108

Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ (< 70 % vs. ≥ 70 %) und Art der RF-Mutation. Nach 8 Wochen Behandlung in Behandlungsperiode 1 wurde die Behandlung für 8 Wochen ausgesetzt (Auswaschphase). Der Auswaschphase schloss sich eine 8-wöchige 2. Behandlungsperiode an. Insgesamt entspricht die Behandlungsdauer damit 8 Wochen. In der vorliegenden Dossierbewertung werden die Kurzzeitergebnisse für den Vergleich der Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC ergänzend dargestellt.

Die Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor entsprach den Vorgaben der Fachinformation [14,15].

Im Anschluss an die 2. Behandlungsperiode erfolgte eine 4-wöchige Nachbeobachtung hinsichtlich Nebenwirkungen. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Nachbeobachtung.

In Modul 4 B stellt der pU Analysen dar, in denen alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die während der Studie die Kombinationstherapie oder Placebo bekommen haben. Das heißt, er schließt zum einen diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die jeweils beide relevanten Behandlungen, Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC, erhalten haben (Behandlungssequenzen 3 und 4). Zusätzlich schließt der pU in seine Analysen aber auch die Patientinnen und Patienten aus den anderen Sequenzen ein (Behandlungssequenzen 1, 2, 5, 6), die jeweils entweder Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC im Studienverlauf erhalten haben.

Primärer Endpunkt der Studie war FEV₁. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns

Ein Cross-over-Design ermöglicht den intraindividuellen Vergleich einer Prüfintervention mit einer Kontrolltherapie, da alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen beide Therapien erhalten (siehe Abbildung 1). Bei einer seltenen Erkrankung wie der zystischen Fibrose ist ein Cross-over-Design eine Möglichkeit auch mit geringeren Fallzahlen eine Power zu erreichen, die im Parallelgruppen-Design nur mit höheren Fallzahlen erreicht werden könnte. Ein Cross-over-Design liefert jedoch nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind [16]:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar.

Carry-over-Effekte entstehen dann, wenn die Therapien in Behandlungsperiode 1 Auswirkungen auf die Effekte in Behandlungsperiode 2 haben, sodass eine Interaktion zwischen Periode und Therapie besteht. Auswaschphasen zwischen den Perioden sollen Carry-over-Effekte verhindern.

- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden.

Als Periodeneffekte werden Auswirkungen bezeichnet, die dazu führen, dass in Behandlungsperiode 1 aufgrund von äußeren Umständen andere Wirkungen beobachtet werden als in Behandlungsperiode 2. Dies gilt gleichermaßen für beide Therapien. Neben einem starken Progress der Erkrankung könnte z. B. auch ein starker Einfluss der Jahreszeit auf die beobachteten Endpunkte zu Periodeneffekten führen. Bei einer stark progredienten Erkrankung, wären Periodeneffekte unvermeidlich.

Der pU äußert sich nicht ausreichend dazu, inwieweit beide Voraussetzungen erfüllt sind.

Die vorliegenden Daten zur Studie VX14-661-108 liefern keine Hinweise darauf, dass in dieser Studie der Krankheitsverlauf während der Studiendauer nicht ausreichend stabil war (Voraussetzung 2). Zur Überprüfung dieser Voraussetzung liegen jedoch lediglich Verlaufsdaten für den Endpunkt FEV₁ vor. Bei der Betrachtung der Placebogruppe ist über einen Zeitraum von

8 Wochen keine besonders starke Abnahme im FEV₁ zu sehen (-0,37, als % vom standardisierten Normalwert, absolute Veränderung). Eine stabile Erkrankung war zudem ein Einschlusskriterium in der Studie VX14-661-108.

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX14-661-108 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden nachfolgend bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse beschrieben und berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen [17]. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX14-661-108 keine Todesfälle und nur 1 Abbruch wegen UEs auf.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in Studie VX14-661-108. Die Darstellung in Tabelle 8 erfolgt getrennt nach Behandlungsperiode. Tabelle 9 zeigt die 17 RF-Mutationen der Patientinnen und Patienten auf dem 2. Allel.

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

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC
	N ^a = 83	N ^a = 80	N ^a = 78	N ^a = 81
VX14-661-108				
Alter [Jahre], MW (SD)	36 (14)	33 (14)	35,6 (16)	37 (15)
Altersgruppe [Jahre], n (%)				
< 18 Jahre	11 (13)	11 (14)	10 (13)	13 (16)
≥ 18 Jahre	72 (87)	69 (86)	68 (87)	68 (84)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	58 / 42	53 / 47	54 / 46
Abstammung, n (%)				
weiß	80 (96,4)	77 (96,3)	77 (98,7)	80 (98,8)
andere ^b	3 (3,6) ^c	3 (3,8) ^c	1 (1,3)	1 (1,2)
Region, n (%)				
Nordamerika	45 (54,2)	39 (48,8)	36 (46,2)	43 (53,1)
Europa ^d	38 (45,8)	41 (51,3)	42 (53,8)	38 (46,9)
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn, n (%)				
< 70 %	52 (62,7)	51 (63,8)	49 (62,8)	51 (63,0)
≥ 70 %	31 (37,3)	29 (36,3)	29 (37,2)	29 (35,8)
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) vor Behandlungsbeginn, n (%)				
< 40 %	8 (9,6)	6 (7,5)	8 (10,3)	9 (11,1)
≥ 40 % bis < 70 %	48 (57,8)	48 (60,0)	42 (53,8)	47 (58,0)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	25 (30,1)	25 (31,3)	28 (35,9)	23 (28,4)
> 90 %	2 (2,4)	1 (1,3)	0 (0)	2 (2,5)
Körpergröße [cm]				
MW (SD)	168,8 (9,6)	168,0 (9,0)	169,0 (9,4)	169,6 (9,7)
Median (Min; Max)	168,0 (150,0; 190,0)	168,0 (146,0; 190,0)	168,5 (146,0; 195,0)	169,0 (150,0; 190,0)
Körpergewicht [kg]				
MW (SD)	67,7 (16,5)	69,7 (16,7)	70,3 (15,9)	71,6 (19,9)
Median (Min; Max)	67,0 (43,0; 127,0)	67,5 (42,0; 112,0)	69,0 (42,0; 112,0)	70,0 (40,0; 156,9)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	23,6 (4,6)	24,6 (5,0)	24,5 (4,9)	24,7 (5,8)
Art der RF-Mutation				
Klasse V nicht kanonische Splice-Mutationen	50 (60,2)	48 (60,0)	45 (57,7)	49 (60,5)
Klasse II bis IV Missense-RF-Mutationen	33 (39,8)	32 (40,0)	33 (42,3)	32 (39,5)

(Fortsetzung)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC
	N ^a = 83	N ^a = 80	N ^a = 78	N ^a = 81
VX14-661-108				
Behandlung vor dem Studieneinschluss ^e , n (%)				
inhalative Antibiotika	26 (31,3)	23 (28,8)	23 (29,5)	27 (33,3)
inhalative Bronchodilatoren	74 (89,2)	71 (88,8)	67 (85,9)	70 (86,4)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	43 (51,8)	39 (48,8)	35 (44,9)	45 (55,6)
inhalierte Kortikosteroide	50 (60,2)	45 (56,3)	48 (61,5)	45 (55,6)
Dornase alfa	47 (56,6)	54 (67,5)	50 (64,1)	50 (61,7)
Infektion mit <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)	52 (62,7)	48 (60,0)	44 (56,4)	44 (54,3)
Therapieabbruch, n (%)	1 (1,2)	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	2 (2,4) ^f	6 (7,4) ^g	0 (0)	0 (0)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein: 83 (40 aus Sequenz 1 + 43 aus Sequenz 2), 80 (39 aus Sequenz 3 + 41 aus Sequenz 6), 78 (39 aus Sequenz 2 + 39 aus Sequenz 3), 81 (41 aus Sequenz 4 + 40 aus Sequenz 5). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b: schwarz / afroamerikanisch oder andere oder nicht erfasst				
c: eigene Berechnung				
d: Patienten aus Israel und Australien (je 1 Patientin bzw. 1 Patient) wurden zu Europa gezählt				
e: Medikation, die bis zu 28 Tage vor der 1. Studienmedikation gestartet wurde und während der Behandlung mit Studienmedikation fortgesetzt wurde.				
f: Gründe: andere, Non-Compliance (n = 1) und andere (n = 1)				
g: Gründe: UEs (n = 2), Rückzug der Einwilligungserklärung nicht wegen UEs (n = 2), andere oder Non-Compliance (n = 1), Lost to Follow-up (n = 1)				
BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; w: weiblich				

Tabelle 9: Mutationen auf dem 2. Allel des CFTR-Gens, RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	N ^a = 244
VX14-661-108	n (% ^b)
Mutationen	
Klasse V nicht kanonische Splice-Mutationen, n (%)	
2789+5G→A	37 (15,2)
3849+10kbC→T	69 (28,3)
3272-26A→G	36 (14,8)
711+3A→G	3 (1,2)
Klasse II bis IV Missense-RF-Mutationen, n (%)	
P67L	17 (7,0)
E831X ^c	1 (0,4)
D110H ^c	1 (0,4)
R117C	1 (0,4)
L206W	5 (2,0)
R347H ^c	4 (1,6)
R352Q	3 (1,2)
R1070W	3 (1,2)
A455E	20 (8,2)
D579G	3 (1,2)
D1152H	26 (10,7)
S945L	13 (5,3)
S977F	2 (0,8)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen. b: eigene Berechnung c: nicht vom Anwendungsgebiet von Ivacaftor umfasst [14] BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Residual Function; vs.: versus	

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den in die jeweiligen Behandlungsgruppen eingegangenen Patientinnen und Patienten weitgehend ausgeglichen. Über 80 % der Patientinnen und Patienten waren erwachsen. Etwa 60 % der Patientinnen und Patienten hatten einen FEV₁ von < 70 %.

Mit 28,3 % sind Patientinnen und Patienten mit der Mutation 3849+10kbC→T am häufigsten in der Studie VX14-661-108 vertreten. Das für diese Dossierbewertung relevante Anwendungsgebiet umfasst gemäß Zulassung nur 14 RF-Mutationen, somit gehören 6 (2,5 %) der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht zur Zielpopulation im Anwendungsgebiet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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, im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der Studie VX14-661-108 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Die Begleitmedikation musste jedoch ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie gemäß Studienprotokoll stabil bleiben. Es war zudem ein Einschlusskriterium der Studie VX14-661-108, dass die Teilnehmer bereit waren, über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Medikation, die innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Vorbehandlung dokumentiert. Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung sind in Tabelle 10 aufgeführt. Medikation, die nach der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Begleitbehandlung erfasst worden. Die Begleitbehandlung wurde während der gesamten Studiendauer erfasst. In Tabelle 11 ist jeweils die Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer getrennt nach Behandlungsgruppe pro Behandlungsperiode, in der die Patientinnen und Patienten berücksichtigt worden sind, aufgeführt. Medikation, die sowohl innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation als auch während der Studienbehandlung erfolgte, ist in beiden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Behandlungsperiode 1		Behandlungsperiode 2	
	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
VX14-661-108	N^a = 83	N^a = 80	N^a = 78	N^a = 81
Medikamentöse Behandlung^b				
Salbutamol	51 (61,4)	44 (55,0)	40 (51,3)	52 (64,2)
Dornase alfa	47 (56,6)	54 (67,5)	50 (64,1)	50 (61,7)
Natriumchlorid	43 (51,8)	45 (56,3)	39 (50,0)	53 (65,4)
Azithromycin	32 (38,6)	38 (47,5)	30 (38,5)	32 (39,5)
Colecalciferol	23 (27,7)	24 (30,0)	22 (28,2)	26 (32,1)
Seretide	23 (27,7)	18 (22,5)	18 (23,1)	28 (34,6)
Pankreatin	18 (21,7)	10 (12,5)	18 (23,1)	18 (22,2)
Budesonid w / Formeterolfumarat	17 (20,5)	10 (12,5)	15 (19,2)	10 (12,3)
Fluticasonpropionat	17 (20,5)	12 (15,0)	12 (15,4)	12 (14,8)
Vitamine NOS	17 (20,5)	14 (17,5)	15 (19,2)	16 (19,8)
Tobramycin	16 (19,3)	13 (16,3)	13 (16,7)	14 (17,3)
Montekulast Natrium	15 (18,1)	8 (10,0)	5 (6,4)	11 (13,6)
Omeprazol	15 (18,1)	13 (16,3)	15 (19,2)	14 (17,3)
Vitamin D NOS	15 (18,1)	9 (11,3)	12 (15,4)	15 (18,5)
Aztreonam-Lysinat	13 (15,7)	12 (15,0)	12 (15,4)	11 (13,6)
Ibuprofen	13 (15,7)	8 (10,0)	7 (9,0)	15 (18,5)
Salbutamol Sulfat	10 (12,0)	13 (16,3)	8 (10,3)	11 (13,6)
Nicht medikamentöse Behandlung				
Physiotherapie ^c	44 (52,4)	44 (54,3)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
b: Innerhalb von 28 Tagen vor erster Dosis der Studienmedikation gestartet, unabhängig vom Enddatum. PT, kodiert nach WHODD, Dezember 2007.				
c: laufende Physiotherapie zu Behandlungsbeginn				
BSC: Best supportive Care; FAS: Full Analysis Set; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus, WHODD: World Health Organization Drug Dictionary				

Tabelle 11: Begleitbehandlung ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	IVA + TEZA/IVA + BSC	Placebo + BSC
	n (%)	n (%)
VX14-661-108	N ^a = 161	N ^a = 161
Medikamentöse Behandlung^b		
Dornase alfa	97 (60,2)	106 (65,8)
Salbutamol	92 (57,1)	101 (62,7)
Natriumchlorid	83 (51,6)	101 (62,7)
Azithromycin	63 (39,1)	73 (45,3)
Colecalciferol	50 (31,1)	52 (32,3)
Seretide	41 (25,5)	47 (29,2)
Pankreatin	37 (23,0)	28 (17,4)
Budesonid w / Formeterolfumarat	33 (20,5)	21 (13,0)
Tobramycin	33 (20,5)	40 (24,8)
Vitamine NOS	32 (19,9)	31 (19,3)
Aztreonam-Lysinat	31 (19,3)	28 (17,4)
Omeprazol	31 (19,3)	25 (15,5)
Fluticasonpropionat	30 (18,6)	27 (16,8)
Ibuprofen	29 (18,0)	35 (21,7)
Vitamin D NOS	28 (17,4)	27 (16,8)
Paracetamol	20 (12,4)	28 (17,4)
Ciprofloxacin	16 (9,9)	33 (20,5)
Bactrim	11 (6,8)	28 (17,4)
Nicht medikamentöse Behandlung		
Physiotherapie	k. A. ^c	k. A. ^c
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b: Fortgesetzte oder während der Behandlung mit Studienmedikation bis zum Ende der Beobachtung begonnene Begleitmedikation. PT, kodiert nach WHODD, Dezember 2007.</p> <p>c: in Behandlungsperiode 1 hat keine Patientin oder kein Patient der Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC-Gruppe und 1 Patientin oder 1 Patient der Placebo + BSC-Gruppe eine Physiotherapie begonnen. Zu Behandlungsperiode 2 und zu Abbrüchen der (zu Behandlungsbeginn) laufenden Physiotherapie liegen keine Daten vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der FAS-Population; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary</p>		

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten (unter anderem Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien und Natriumchlorid). Die vorliegenden Angaben sowie die Angaben des pU in Modul 4 B zu Behandlungsperiode 1 deuten zudem darauf hin, dass einzelne Patientinnen

und Patienten eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (z. B. Antibiotikatherapie sowie Physiotherapie). Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Daten zwar unklar, ob Dosis- oder Frequenzerhöhungen der Begleitmedikation möglich waren, aber angesichts der kurzen Studiendauer wird davon ausgegangen, dass die eingesetzte Begleitbehandlung weitgehend im Sinne der einer BSC durchgeführt wurde.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene, für die vom pU eingeschlossene Studie)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig
a: unzureichende Angaben zu Carry-over- und Periodeneffekten							
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Studie im Cross-over-Design ergeben sich folgende sonstige Aspekte:

Der pU schließt einen Carry-over-Effekt mit dem Hinweis auf die 8-wöchige Auswaschphase aus. Des Weiteren verweist er auf die Vergleichbarkeit der beobachteten Werte zu Baseline zu Periode 1 und Periode 2 für die Endpunkte FEV₁, Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) sowie Schweißchloridkonzentration. Hierbei ist problematisch, dass der pU über verschiedene Sequenzen aggregierte Daten zusammenfügt und somit nicht die gleichen Patientinnen oder Patienten in die Analyse eingehen (siehe Abschnitt 2.4.2).

Insgesamt fehlen jedoch Informationen zu Baselinecharakteristika sowie, für jede Periode und jede Sequenz, zu den patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik (pulmonale Exazerbationen sowie gemessen mittels CFQ-R) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

(gemessen mittels CFQ-R und Short Form 12-Items Health Survey Version 2 [SF-12-v2]) [16,17]. Auch periodenspezifische Effektschätzungen für diese Endpunkte sind zu einer Beurteilung von Periodeneffekten notwendig [16,17]. Ein statistischer Test auf einen Periodeneffekt zeigt für den primären Endpunkt absolute Änderung von FEV₁ kein statistisch signifikantes Ergebnis [5].

Die Auswirkungen der fehlenden Daten zu Carry-over- und Periodeneffekten werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.4 Kurzeitergebnisse zu der vom pU eingeschlossenen Studie

2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX14-661-108

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden für die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ergänzend dargestellt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes CFQ-R
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
 - gemessen anhand der des körperlichen und psychischen Summscores des Short Form 12-Items Health Survey Version 2 (SF-12-v2)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Der Endpunkt Mortalität kann im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden. Er wird daher in den folgenden Tabellen nicht berücksichtigt. In der Studie VX14-661-108 traten keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird in der vorliegenden Dossierbewertung davon ausgegangen, dass der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden prinzipiell erlaubt.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12-v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	- ^a	ja

a: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
 BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12-v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX14-661-108	N	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	H ^a	- ^b	N

a: unzureichende Daten zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten
 b: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.4.3)
 BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; H: hoch; N: niedrig;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen, zur Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen, zur Symptomatik (gemessen mittels CFQ-R) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels CFQ-R und SF-12) werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da Carry-over- und Periodeneffekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vom pU in Modul 4 B nicht ausreichend diskutiert wurden (siehe Abschnitt 2.3.2).

Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten mit hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte als niedrig einschätzt.

Für den Endpunkt SUEs liegen keine verwertbaren Daten vor, da zu einem relevanten Anteil der bevorzugte Begriff (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erfasst wurde, der der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen ist. Daher ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zu Nebenwirkungen möglich.

Für die Ergebnisse zum Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial mit niedrig bewertet. Es liegen 0 vs. 1 Ereignis vor. Daher erübrigt sich für diesen Endpunkt eine Effektschätzung.

2.4.3 Ergebnisse

In Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 sind die Kurzeitergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 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, ergänzend dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] p-Wert
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX14-661-108					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	162	117 (72,2)	162	126 (77,8)	–
SUEs				nicht verwertbar ^c	
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	– ^b
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b: nicht sinnvoll berechenbar</p> <p>c: Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit dem Ereignis des PT "zystische Fibrose der Lunge" enthalten ist, und Ereignisse, die sowohl Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patientenjahre) ^a	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patientenjahre) ^a	
VX14-661-108					
Morbidity					
pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39 ^b)	161	20 (0,71 ^b)	0,53 [0,26; 1,12]; 0,096
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11 ^b)	161	5 (0,18 ^b)	0,79 [0,19; 3,23]; 0,737
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>a: Ereignisrate (n_E / Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)</p> <p>b: Negativ-Binomialmodell in einem generalisierten linearen gemischten Modell. Feste Effekte sind Behandlung, Periode und FEV₁ zu Baseline, Patientin/Patient als zufälliger Effekt; log(Studienzeit) als Offset.</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best supportive Care; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>					

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^d							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,64 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; -0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; -0,02]
Gewichts- probleme ^e	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02; 0,47]
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert, absolute Veränderung) ^d	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert, relative Veränderung) ^d	159	62,15 (14,74)	11,40 (12,86)	160	62,22 (14,28)	-0,20 (10,88)	11,16 [9,15; 13,16]; < 0,001
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^d							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26; 0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität ^e	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002 Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51]
Rollenfunktion ^e	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	3,14 [0,81; 5,47]; 0,009 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	2,17 [0,48; 3,85]; 0,006 Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44]
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapiebelastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheitseinschätzung ^e	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ergebnisse, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-12-v2 ^d							
körperlicher Summenscore ^f	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
psychischer Summenscore ^f	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]
<i>Kursiv dargestellte Ergebnisse: keine Interpretation von Vor- und Nachteilen der Behandlung.</i>							
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.							
b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt							
c: MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Periode und Behandlung als feste Effekte; nach Baselinewerten der jeweiligen SF-12-Domäne adjustiert; Patient als zufälliger Effekt.							
d: höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor							
e: Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen							
f: Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.							
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus							

Nachfolgend werden die Kurzzeitergebnisse aus der vom pU eingeschlossenen Studie beschrieben. Abgesehen von dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, liegt für alle Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

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

Domäne Atmungssystem

Es zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.4.4).

Domäne gastrointestinale Symptome

Es zeigt sich in der Domäne gastrointestinale Symptome ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

Domäne Gewichtsprobleme

Es zeigt sich in der Domäne Gewichtsprobleme ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild,

Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

Domäne körperliches Wohlbefinden

Es zeigt sich in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegen allerdings Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppen-ergebnisse allerdings nicht interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.4).

Domäne Vitalität

Es zeigt sich in der Domäne Vitalität zur Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegen jeweils relevante Effekte vor. Es liegen für die Domäne Vitalität allerdings Effektmodifikationen durch die Merkmale FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse allerdings nicht interpretieren (siehe Abschnitt 2.4.4).

Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es zeigt sich in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte in den Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird

die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei bei keinem der Endpunkte vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12 v2

Sowohl im körperlichen als auch im psychischen Summenscore zeigen sich jeweils statistisch signifikante Effekte zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird jeweils die SMD in Form von Hedges' g betrachtet.

Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei für den körperlichen Summenscore vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Im körperlichen Summenscore liegt allerdings eine Effektmodifikation nach Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.4.4).

Beim psychischen Summenscore liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g hingegen nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Die Ergebnisse zu SUEs sind nicht verwertbar, um eine Aussage zu diesem Endpunkt zu treffen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Es trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren (vom pU eingeschlossene Studie)

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX14-661-108 werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 18 , ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa [inklusive Israel und Australien])
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn (ja, nein)
- RF-Mutation (Klasse V nicht kanonische Splice-Mutation, Klasse II bis IV Missense-RF-Mutation)

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

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 18 zeigt die Subgruppenergebnisse von Subgruppenmerkmalen, mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt in mindestens 1 Subgruppe.

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Morbidität: Symptomatik: CFQ-R-Domäne Atmungssystem, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]
Gesamt						Interaktion:	0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung Jugendliche oder Erwachsene^d							
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [-9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]
Gesamt						Interaktion:	0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne körperliches Wohlbefinden, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn							
< 70	106	69,10 (22,69)	4,33 (19,51)	109	66,24 (23,11)	-6,28 (18,95)	9,10 [5,57; 12,64]; < 0,001 Hedges' g: 0,61 [0,34; 0,89]
≥ 70	55	81,38 (19,32)	1,17 (15,94)	51	78,79 (20,51)	0,06 (13,67)	1,94 [-2,13; 6,01]; 0,342
Gesamt						Interaktion:	0,012

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne körperliches Wohlbefinden, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn							
ja	96	70,28 (21,66)	2,39 (20,95)	92	68,84 (22,25)	-7,46 (20,05)	9,31 [5,51; 13,11]; < 0,001 Hedges' g 0,64 [0,34; 0,93]
nein	65	77,75 (22,69)	4,51 (13,79)	68	72,04 (24,03)	-0,04 (12,82)	3,42 [-0,49; 7,33] 0,086
Gesamt						Interaktion:	0,036
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: CFQ-R-Domäne Vitalität, Jugendliche oder Erwachsene^d							
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn							
< 70	105	61,90 (16,86)	3,17 (19,96)	106	58,26 (18,90)	-6,68 (19,70)	9,91 [6,51; 13,32]; < 0,001 Hedges' g: 0,71 [0,43; 0,99]
≥ 70	50	57,67 (19,26)	5,83 (17,92)	49	61,39 (22,03)	1,04 (16,00)	4,12 [0,14; 8,11]; 0,043 Hedges' g: 0,31 [-0,09; 0,71]
Gesamt						Interaktion:	0,029
Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn							
ja	95	60,44 (16,26)	4,21 (19,02)	92	58,70 (18,94)	-6,59 (19,66)	10,29 [6,76; 13,81]; < 0,001 Hedges' g 0,74 [0,44; 1,03]
nein	60	60,69 (19,95)	3,75 (19,91)	63	60,03 (21,37)	-0,93 (17,40)	4,59 [0,49; 8,68] 0,029 Hedges' g 0,33 [-0,02; 0,69]
Gesamt						Interaktion:	0,033

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + TEZA/IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + TEZA/IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX14-661-108							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-12 v2 körperlicher Summenscore							
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67] 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95] < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83]
Gesamt						Interaktion:	0,009
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>b: bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c: MMRM: Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. Modell: abhängige Variable absolute Veränderung vom Ausgangswert; Periode, Behandlung und Behandlung x Subgruppe als feste Effekte; nach Baselinewerten und der jeweiligen CFQ-R-Domäne adjustiert; Patient als zufälliger Effekt.</p> <p>d: Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>							

Morbidität

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Patientinnen ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Erwachsene zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz der Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Domäne körperliches Wohlbefinden

In der Domäne körperliches Wohlbefinden liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn sowie durch das Merkmal Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor.

Es zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ ≥ 70 % zu Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ < 70 % zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich in dieser Domäne kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht interpretieren.

Domäne Vitalität

In den Domäne Vitalität liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn sowie durch das Merkmal Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn vor.

In der Domäne Vitalität zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ ≥ 70 % zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit

lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für Patientinnen und Patienten mit einem $FEV_1 < 70\%$ zu Studienbeginn ist der Effekt statistisch signifikant zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn zeigt sich in dieser Domäne ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für Patientinnen und Patienten mit Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn ist der Effekt statistisch signifikant zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht interpretieren.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen Summenscores des SF-12 v2

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen Summenscores des SF-12 v2 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ab 12 bis 17 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

2.4.5 Zusammenfassung

Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind zur Ableitung des Zusatznutzens, Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Der pU legt ausschließlich vergleichende Daten über einen Zeitraum von 8 Wochen vor. Diese stellen allerdings ausschließlich Kurzeffekte dar, die für die Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet sind. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern wird die Studie jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung dargestellt und die Kurzeffekte beschrieben.

Insgesamt ergeben sich aus den Kurzeitergebnissen der Studie VX14-661-108 (8 Wochen Zeitraum) keine Nachteile von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es zeigen sich folgende Vorteile für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC:

- Morbidität: Vorteil für Erwachsene (≥ 18 Jahre) zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne Atmungssystem erfasst über den CFQ-R
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Vorteil zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in den Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität, jeweils erfasst über den CFQ-R
 - Vorteil für Erwachsene (≥ 18 Jahre) zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung erfasst über den CFQ-R sowie im körperlicher Summenscore des SF-12 v2

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der 8-Wochen Daten der Studie VX14-661-108 ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Anmerkungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vom pU eingeschlossenen Studie VX14-661-108 finden sich in Abschnitt 2.3.2.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Darstellung der vorhandenen Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und die Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich mit BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen aufweisen, anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Die Fragestellung des pU entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf die Studiendauer sachgerecht.

Studiendauer

Der pU sieht eine Studiendauer von mindestens 8 Wochen als ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet an, da diese in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie VX14-661-108 als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde und mithin die Grundlage der Zulassungsentscheidung der EMA bilde. Unter Berücksichtigung der Bedingungen einer Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für seltene Leiden sei die Evidenz, die zur Zulassung geführt habe, gleichzeitig auch die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt, da es sich bei der Nutzenbewertung um eine andere Fragestellung als bei der Zulassung handelt [8]. Eine Mindestdauer von 24 Wochen ist daher auch im vorliegenden Anwendungsgebiet sachgerecht.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

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 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

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

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

- MEDLINE, Abschnitt 4-A1, Fehler in der Suchsyntax „ESH.EXACT.EXPLODE(„HUMANS)“ statt „MESH.EXACT.EXPLODE(„HUMANS“), S. 322, Zeile S16 (es fehlt der Buchstabe M zu Beginn der Syntax)
- Embase, Abschnitt 4-A1, Fehler in der Suchsyntax „EMB_EXACT:EXPLOD E(„tezacaftor“)“ statt „EMB EXACT:EXPLODE(„tezacaftor“)“, S. 320 und S. 323, Zeile S24 (es wurde ein Leerzeichen in die Syntax eingefügt)
- Embase, Abschnitt 4-A1, erhebliche Abweichungen bei der Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen auf S. 320 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.

- Abbildung 2, Abschnitt 4.3.1.1.2, Inkonsistenzen bei den dokumentierten 57 Gesamtreffern im Flussdiagramm im Vergleich zu den angegebenen 66 Gesamtreffern in Abschnitt 4-A1.

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

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

Die Suchstrategie im EU Clinical Trials Register wurde nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt.

So verwendet der pU in seiner Suchstrategie keine Bindestriche in den Wirkstoffcodes (z. B. VX-661). Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird dadurch ein Registereintrag (EUCTR2014-004788-18) zu der vom pU eingeschlossenen Studie in diesem Register nicht gefunden.

Studienselektion

Die vom pU im Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach RCTs mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (Suche am 06.06.2019) angegebenen Ausschlussgründe stimmen nicht mit den in Anhang 4-C1 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 Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

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

Weitere Untersuchungen

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

Die 1-armige Studie VX14-661-110 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber BSC nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

2.7.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU umfasst die RCT VX14-661-108. Diese Studie ist mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC zu kurz und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

Zusätzlich führt der pU im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen die 1-armige Studie VX14-661-110 ergänzend auf. Für diese Studie liegen nicht genügend Informationen zu Ergebnissen in den patientenrelevanten Endpunkten und kein Vergleich zu einer Behandlung mit BSC in der zu untersuchenden Zielpopulation vor. Daher ist diese Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

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

In Modul 4 B Abschnitt 4.3 wird vom pU die Studie VX14-661-108 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen. Die vorgelegte Studie ist jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt und kommentiert.

2.7.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Angaben des pU zu Studiendesign und Patientenpopulation sind unzureichend. Es fehlt eine Auseinandersetzung und Daten zur Überprüfung von Carry-over- und Periodeneffekten (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.4.2). Darüber hinaus ist die Auseinandersetzung des pU mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 4 B unzureichend (siehe Abschnitt 2.3.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass 95 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und auch die weiteren Charakteristika nahelegten, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der vom pU eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Die Abweichungen in der Bewertung des Verzerrungspotenzials werden in Abschnitt 2.4.2 beschrieben.

2.7.4.3 Ergebnisse

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

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und-analyse

Auswertungsverfahren für das Cross-over-Design

Die statistische Auswertung der Daten beruht für die Effektmaße relatives Risiko (RR) und Rate Ratio auf generalisierten linearen gemischten Modellen (GLMM) und für das Effektmaß Mittelwertdifferenz über den Studienverlauf auf einem gemischten Modell für Messwiederholungen (MMRM). Für das MMRM findet sich der Programmcode für den primären Endpunkt Änderung im FEV₁, basierend auf der SAS-Prozedur proc mixed, im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie VX14-661-108. Für die GLMMs wird die SAS-Prozedur proc glimmix im SAP für die Auswertung der pulmonalen Exazerbationen erwähnt. Allerdings liegt kein Programmcode vor, mit der die entsprechenden Analysen beurteilt werden können.

Die vom pU beschriebenen gemischten Modelle, GLMM und MMRM, sowie die SAS-Prozeduren sind prinzipiell für die statistische Auswertung von Cross-Over-Studien geeignet, die intraindividuelle Abhängigkeiten der Daten angemessen berücksichtigen [18]. Im vorliegenden Fall liegen für ca. 2/3 der berücksichtigten Patientinnen und Patienten nur Werte aus 1 Behandlungsperiode vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Das Fehlen von Werten in einer 2. Behandlungsperiode ist durch die Randomisierung auf die 6 Sequenzen bedingt. Daher erfüllen die fehlenden Werte die für die gemischten Modelle notwendige Annahme des Missing at Random (MAR). Das Vorgehen des pU führt nicht zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse, es kann jedoch zu unpräziseren Effektschätzungen, d. h. zu einem Verlust der statistischen Power, führen.

Hedges' g

Zur Bewertung der klinischen Relevanz zieht der pU standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) basierend auf dem MMRM unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,2 heran. Eine Formel dazu wird nicht angegeben, insbesondere wird nicht erklärt, wodurch die Schätzung der über die Behandlungsgruppen 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 Mittelwertdifferenz (MD) und dem zugehörigen Konfidenzintervall (KI) bestimmt, mit dem Ziel, bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen Hedges' g und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Bei qualitativ abweichenden Ergebnissen werden die selbst berechneten Werte dargestellt.

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.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte zur ergänzenden Darstellung von Kurzeffekten

Mortalität

- Gesamtmortalität

In der Studie VX14-661-108 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Es ist zu beachten, dass ein Cross-over-Design bei Indikationen und Interventionen mit erwarteten Todesfällen im Studienverlauf nicht angemessen ist. In der Studie VX14-661-108 traten keine Todesfälle auf. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden. Folglich wird der Endpunkt Gesamtmortalität aufgrund des vorliegenden Studiendesigns in der vorliegenden Dossierbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Morbidität

- Lungenfunktion mittels FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert)

Das FEV₁ gehört zu den spirometrischen Parametern. In der Studie VX14-661-108 wird die Lungenfunktion operationalisiert als Anteil des FEV₁ am standardisierten Normalwert in Prozent. Der pU betrachtet die Veränderung der Lungenfunktion gemessen über 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 der im Studienprotokoll der Studie VX14-661-108 geplanten absoluten und relativen Veränderung des FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) im Vergleich zu Studienbeginn werden in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Er wird jedoch nicht in der ergänzenden Betrachtung der Kurzzeiteffekte berücksichtigt. Subgruppenmerkmale werden für diese Endpunkte nicht betrachtet.

- Body-Mass-Index (BMI)

Der pU untersucht in seiner Bewertung das Körpergewicht in Form des BMI als Maß für den Entwicklungszustand bzw. 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), und die Publikation Sharma et al. 2001 in der der BMI als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [19,20]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der EMA [8].

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

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der Studie VX14-661-108 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 8 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.

Die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI werden ergänzend dargestellt. Er wird jedoch nicht in der ergänzenden Betrachtung der Kurzzeiteffekte berücksichtigt. Subgruppenmerkmale werden für diesen Endpunkt nicht betrachtet.

- Schweißchloridkonzentration

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

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes CFQ-R

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie 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- / Betreuerversion.

Das Instrument besteht bei Jugendlichen und Erwachsenen (≥ 14 Jahre) aus 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome, Gewichtsproblem), bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre ist die Domäne Gewichtsprobleme nicht Bestandteil des Fragebogens. Zudem enthält der CRQ-R für Jugendliche und Erwachsene 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung). Bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten. 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 wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern- / Betreuerversion) für Eltern der Kinder ab 12 bis 13 Jahren eingesetzt. In diesem Fragebogen wird die Einschätzung der Eltern beziehungsweise der Betreuer zur Symptomatik der Erkrankung (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und zu einzelnen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) abgefragt.

Alle Versionen des Fragebogens werden als valide angesehen [21].

In der Studie VX14-661-108 wurde entsprechend den Altersgruppen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jeweils die richtige Fragebogenversion eingesetzt.

In die Studie VX14-661-108 wurden Patientinnen und Patienten aus Altersgruppen eingeschlossen, für die unterschiedliche Fragebogenversionen vorliegen: Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren und Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsenen. Der pU legt für die Domänen, die in beiden Fragebogenversionen vorhanden sind, ausschließlich gemeinsame Analysen vor. 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 als valide angesehen. 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 berücksichtigt.

Für alle Domänen des CFQ-R 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 [22].

Eine Responderanalyse liegt nur für 1 der 12 Domänen des CFQ-R vor. Dagegen liegen für alle Domänen Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen vor, die als primäre Analysen für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen waren. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei potenziell progredientem Verlauf der Erkrankung. In der vorliegenden Dossierbewertung werden daher abweichend vom pU für alle Domänen des CFQ-R nur die MMRM-Analysen betrachtet.

In der Studie VX14-661-108 wurde Symptomatik direkt über die Befragung der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren erhoben und ist damit über den CFQ-R (Patientenversion) abgebildet. Auf eine ergänzende Darstellung der Eltern- / Betreuerversion für Kinder ab 12 bis 13 Jahren wird in der vorliegenden Dossierbewertung verzichtet, da keine separate Auswertung der Patientenfragebogen dieser Altersgruppe vorliegt.

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

- pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse. In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

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

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen

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

Im Dossier liegen für alle 3 Operationalisierungen folgende Auswertungen vor: Anzahl der Patienten mit jeweiligem Ereignis und Anzahl der jeweiligen Ereignisse innerhalb von 8 Wochen sowie Zeit bis zum 1. Ereignis innerhalb von 8 Wochen.

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse und die Ereignisrate (Anzahl der Ereignisse / Patientenjahre) dargestellt, um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Die anderen Auswertungen (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis und Zeit bis zum 1. Ereignis) werden nicht berücksichtigt, da nicht alle Ereignisse über den Studienverlauf erfasst würden. Die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bildet dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

Wie bereits für die Symptomatik beschrieben wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. Für Jugendliche und Erwachsene messen 9 Domänen des Fragebogens Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung). In den Fragebogen für Kinder ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten.

Auf eine ergänzende Darstellung der Eltern- / Betreuerversion für Kinder ab 12 bis 13 Jahren wird in der vorliegenden Bewertung verzichtet, da keine separate Auswertung der Patientenfragebogen dieser Altersgruppe vorliegt.

In Übereinstimmung mit dem pU wird für alle Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Auswertung der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen ergänzend dargestellt.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summscores des SF-12 v2

Der SF-12 ist eine Kurzform des validierten generischen Fragebogens SF-36. Alle 12 Items sind auch im SF-36 enthalten. Dabei bildet auch der SF-12 gemäß Handbuch die 8 zugrunde liegenden Konzepte des SF-36 mit 1 bis 2 Items ab [23]. Der SF-12 wird als Teil des SF-Fragebogensystems als valides und etabliertes generisches Instrument angesehen.

Für die Auswertung werden, wie beim SF-36, die beiden Summscores (körperlich und psychisch) gebildet. Im Dossier des pU liegen zusätzlich zu den beiden Summscores Auswertungen zu 2 der 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, wird auf eine ergänzende Darstellung der 2 vorhandenen Subskalen verzichtet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs

Die Gesamtrate der UEs wird als nicht patientenrelevant angesehen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

- SUEs

SUEs sind ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Aus der Betrachtung der Ergebnisse wird jedoch ersichtlich, dass in dem Endpunkt als SUE nicht nur Nebenwirkungen erfasst wurden. So wurde zu einem relevanten Anteil der PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erfasst, der der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen ist. Daher ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zu Nebenwirkungen möglich.

- Abbruch wegen UEs

Es ist zu beachten, dass ein Cross-over-Design bei Indikationen und Interventionen mit erwarteten Abbrüchen wegen UEs (sofern diese eine Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlauben) nicht angemessen ist. In der Studie VX14-661-108 trat 1 Abbruch wegen UEs auf.

- spezifische UEs

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

Auf Basis der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen können in der vorliegenden Bewertung keine spezifischen UEs ausgewählt werden. Der pU legt keine vollständigen Auswertungen zu allen PTs und SOCs vor. Zudem können aufgrund des Studiendesigns anhand der vorhandenen Daten keine eigenen Berechnungen durchgeführt werden. Es wurden keine spezifischen UEs aufgrund des Krankheitsbilds und der eingesetzten Wirkstoffe ausgewählt.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

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

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

In Modul 4 B, Abschnitt 4.2.5.5 und Abschnitt 4.3.1.3.22 sind die Grundzüge des Umgangs mit Subgruppen verständlich beschrieben.

Subgruppenmerkmale

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX14-661-108 werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 18 , ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa [inklusive Israel und Australien])
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 %)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb 2 Jahre vor Studienbeginn (ja, nein)
- RF-Mutation (Klasse V nicht kanonische Splice-Mutation, Klasse II bis IV Missense-RF-Mutation)

Die berücksichtigten Subgruppen waren a priori geplant. Wobei die Einteilung zum FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) a priori < 40 %, ≥ 40 % bis < 70 %, ≥ 70 % lautete. Ein FEV₁ von ≥ 40 % war dabei Einschlusskriterium der Studie. Einige wenige Patientinnen und Patienten hatten dennoch einen FEV₁ von < 40 % (siehe Abschnitt 2.3.2). Weil nur sehr wenige Patientinnen und Patienten einen FEV₁ von < 40 % hatten und zudem die Einteilung < 70 %, ≥ 70 % Stratifizierungsfaktor war, wird in der vorliegenden Bewertung diese Grenze berücksichtigt (dies entspricht dem Vorgehen des Modul 4 B).

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

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

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

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

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

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

Der pU stellt zwar unterstützend die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX14-661-110 dar, gibt jedoch an, dass die Studie nicht direkt zur Begründung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

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

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beschreibt die 8-wöchige Studie VX14-661-108 als Studie von hoher Qualität mit niedrigem Verzerrungspotenzial, die den direkten Vergleich zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC und der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ermögliche. Zur Beurteilung einer verlängerten Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC berichtet er unterstützend die Ergebnisse der Studie VX14-661-110. Alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte seien patientenrelevant.

Wie in Abschnitt 2.3 erläutert, ist die Studie VX14-661-108 aufgrund der kurzen Studiendauer für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Die Auswahl patientenrelevanter

Endpunkte des pU stimmt nicht mit der Auswahl in dieser Bewertung überein (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

Die Ergebnisse der längeren, 1-armigen Studie VX14-661-110 sind nicht ausreichend, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet treffen zu können. Zwar liegen somit für einzelne Endpunkte Daten über einen Zeitraum von insgesamt mindestens 24 Wochen zur Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vor. Es fehlen jedoch Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die in der vorliegenden Fragestellung betrachten Patientinnen und Patienten. Ergebnisse für den Endpunkt CFQ-R präsentiert der pU aus der Studie VX14-661-110 nur für die Domäne Atmungssystem. Zudem treten unter der Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC z. B. weitere pulmonale Exazerbationen auf. Aussagekräftige vergleichende Daten gegenüber BSC fehlen für diesen wichtigen Endpunkt weiterhin.

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 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU stellt zunächst die Ergebnisse der 8-wöchigen Studie VX14-661-108 dar. Bei der Beschreibung der Ergebnisse führt er zudem, sofern vorhanden, die 38-Wochen-Daten der Studie VX14-661-110 auf. Er gibt an, dass in der Studie VX14-661-108 die statistische Power für die sekundären Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen nicht ausreichend war. Zusammenfassend zeigen sich aus Sicht des pU mehrere Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit / Verträglichkeit. Insgesamt leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC gegenüber BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.

Der Vorgehensweise des pU wird nicht gefolgt. Die Studie VX14-661-108 ist mit 8 Wochen Behandlungsdauer zu kurz, um für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen zu werden (siehe Abschnitt 2.3). Die zwar ausreichend lange 1-armige Studie VX14-661-110 ermöglicht hingegen nicht den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (siehe Abschnitt 2.7.8.1). Daher liegen in der vorliegenden Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor.

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

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

Der pU stellt jedoch die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX14-661-110 ergänzend dar. Er begründet dies damit, dass die Studie im Zulassungsverfahren eine Rolle spielte und wegen der längeren Behandlungsdauer mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC zusätzliche Indizien über Langzeiteffekte dargestellt werden könnten.

Da der Vergleich zu BSC fehlt, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, weil kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Der pU präsentiert in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum FEV₁. Er betrachtet den FEV₁ als patientenrelevant und gleichzeitig als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität. Zur Unterstützung seiner Einschätzung zur Surrogatvalidität verweist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [24], eine Stellungnahme des BfArM [19] und einer Reihe von Publikationen [25-29]. Der Einschätzung, dass aus diesen Publikationen auf Surrogatvalidität des FEV₁ geschlossen werden kann, wird nicht gefolgt. 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 [30].

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

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 [14] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [31]. Der Berichtsband 2017 liefert Daten aus 91 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6106 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

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

- 1) Der pU zieht 6055 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung [31] heran. Für diese ermittelt der pU eine Anzahl von 12 110 Allelen, auf deren Grundlage er im weiteren die Anteilswerte für die einzelnen Mutationen ableitet.
- 2) Aus den 11 637 Allelen mit bekannten Mutationen haben 8070 Allele (69,35 %) eine F508del-Mutation und 263 Allele (2,26 %) eine der folgenden Mutationen: 2789+5G→A, 3272-26A→G oder 3849+10kbC→T [31]. Da die ermittelten 2,26 % ausschließlich 3 der 14 von der Indikation eingeschlossenen CFTR-Genmutationen enthalten, versucht der pU diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochzurechnen. Hierzu berücksichtigt er Angaben aus einem französischen [32] und einem amerikanischen Register [33]. Der pU geht von einer mit Deutschland vergleichbaren Verteilung der Mutationen aus. Im französischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A, 3272-

26A→G und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 60,3 % und im amerikanischen Register beträgt dieser Anteil ca. 64,3 %. Basierend auf diesen Angaben rechnet der pU ausgehend von dem Anteilswert 2,26 % für 3 Mutationen auf 14 Mutationen hoch (2,26 % / 60,3 % bzw. 2,26 % / 64,3 %). Es ergeben sich 298 (= 6106 * 69,35 % * 2,26 % / 64,3 % * 2) bis 318 (= 6106 * 69,35 % * 2,26 % / 60,3 % * 2) Patientinnen und Patienten.

- 3) Der pU leitet aus dem oben genannten Berichtsband 2017 einen Anteil von 72,3 % für die Personengruppe, die mindestens 12 Jahre alt sind, ab [31]. Hierzu entnimmt er der Grafik zur Altersstruktur 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.
- 4) Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteil von 87,71 % [34,35] ermittelt der pU 189 bis 202 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 189 bis 202 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Im Folgenden wird zu kritischen Punkten Stellung genommen:

Der pU verwendet 6055 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung im Jahr 2017 [31]. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Hierzu sind sowohl Patientinnen und Patienten ohne Genotypisierung als auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [36]. Zwar liegt im Berichtsband 2017 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) [37] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Eigene Berechnungen auf Basis einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland und unter Verwendung der vom pU ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 247 bis 264 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [31] gleich.

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 [31,38] 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 [31] 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 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Ivacaftor wird in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor angewendet [14]. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [14].

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 geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (wie z. B. Leberfunktionstest) an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [14].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor betragen 214 022,94 € bis 214 052,86 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [14] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 189 bis 202 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben 247 bis 264 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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.

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 heterozygot für die F508del-Mutation sind 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 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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	189 bis 202	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben 247 bis 264 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

a: Angabe des pU
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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	214 022,94– 214 052,86	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.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU
BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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-Inhibitoren

Kalydeco-Monotherapie

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (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	-	✓	-	✓
Abenddosis				
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. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2024-2035.
4. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis: supplement. *N Engl J Med* 2017; 377(21): 2024-2035.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years of older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-CRTR mutation, and a second allele with a CFTR mutation predicted to have residual function: study VX14-661-108; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
6. Vertex Pharmaceuticals. Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 zur Dossiererstellung. 2018.
7. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor and VX-661 in combination with ivacaftor in subjects aged 12 years and older with cystic fibrosis, heterozygous for the F508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234>.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
9. 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.
10. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 205-216.

11. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis; 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62(4): 360-367.
12. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One* 2013; 8(4): e62917.
13. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(6): 569-577.
14. Vertex. Kalydeco 150 mg Filmtabletten [online]. 04.2019 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Vertex. Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Dwan K, Li T, Altman DG, Elbourne D. CONSORT 2010 statement: extension to randomised crossover trials. *BMJ* 2019; 366: 14378.
17. Senn S. Cross-over trials in clinical research. Chichester: Wiley; 2002.
18. Brown H, Prescott R. Applied mixed models in medicine. Chichester: Wiley; 2015.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
20. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56(10): 746-750.
21. 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.
22. 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.
23. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 health survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
24. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009. (HTA-Berichte; Band 91).
25. 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.

26. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52(4): 313-317.
27. 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.
28. 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.
29. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21(9): 1271-1287.
30. 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.
31. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. Bonn: Mukoviszidose e.V.; 2018. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
32. French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2016 [online]. 03.2018. URL: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/french_cf_patient_registry_-_report_on_2016_data.pdf.
33. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2017 annual data report [online]. 2018. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>.
34. 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.
35. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 30.09.2018 [online]. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtsangehoerigkeit.html>.
36. 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.

37. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 06.09.2019]. URL: <https://www.muko.info>.

38. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. 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 dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

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

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA + BSC N ^b = 162	Placebo + BSC N ^b = 162
VX14-661-108		
Gesamtrate UEs	117 (72,2)	126 (77,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58 (35,8)	73 (45,1)
Husten	23 (14,2)	30 (18,5)
Sputum vermehrt	14 (8,6)	11 (6,8)
Haemoptoe	12 (7,4)	14 (8,6)
Dyspnoe	9 (5,6)	11 (6,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	57 (35,2)	63 (38,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	21 (13,0)	31 (19,1)
Nasopharyngitis	13 (8,0)	5 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (22,8)	32 (19,8)
Diarrhoe	13 (8,0)	10 (6,2)
Uebelkeit	9 (5,6)	10 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (18,5)	19 (11,7)
Kopfschmerz	19 (11,7)	13 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (16,0)	32 (19,8)
Ermuedung	12 (7,4)	16 (9,9)
Fieber	8 (4,9)	12 (7,4)
Untersuchungen	17 (10,5)	28 (17,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (6,8)	9 (5,6)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA + BSC N ^b = 162	Placebo + BSC N ^b = 162
SOC^a		
VX14-661-108		
Gesamtrate SUEs	8 (4,9) ^c	14 (8,6) ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,1)	9 (5,6)
<p>a: MedDRA-Version 19.1; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein. c: Darunter infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose 4 (2,5 %) vs. 8 (4,9 %) MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; vs.: versus</p>		

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

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + TEZA/IVA + BSC N ^b = 162	Placebo + BSC N ^b = 162
SOC^a		
PT^a		
VX14-661-108		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (0,6)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	1 (0,6)
Husten mit Auswurf	0 (0)	1 (0,6)
Atmung anomal	0 (0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,6)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,6)
<p>a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; IVA: Ivacaftor; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – 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)?