



IQWiG-Berichte – Nr. 842

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-66
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.08.2019

Interne Auftragsnummer

A19-66

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
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT01614470

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT01614470

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	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Vom pU eingeschlossene Studie	11
2.3.2 Studiencharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studie	11
2.4 Kurzzeitergebnisse aus der vom pU eingeschlossenen Studie	23
2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX12-770-111	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren auf Basis der vom pU eingeschlossenen Studie	35
2.4.5 Zusammenfassung	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	39
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4)	39
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	41
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	41
2.7.3.2 Studienpool	42
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	42
2.7.4.1 Studiendesign und Population	43
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	43
2.7.4.3 Ergebnisse	43

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	43
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte zur ergänzenden Darstellung von Kurzeffekten	44
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	50
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	51
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	51
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	51
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	52
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	52
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	52
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	53
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	53
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	53
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58

3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	66
Anhang A	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	70
Anhang B	– Abbildungen zu FEV₁ und CFQ-R im Studienverlauf.....	73
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor	3
Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor	9
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 9: Mutationen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 11: Begleitbehandlung ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	24
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	25
Tabelle 15: Kurzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	27
Tabelle 16: Kurzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	28
Tabelle 17: Kurzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	29
Tabelle 18: Subgruppen, Behandlungsdauer 8 Wochen (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	36
Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	37
Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	59
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	60
Tabelle 23: Häufige UEs während 8 Wochen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	71

Tabelle 24: Häufige SUEs während 8 Wochen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	72
--	----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX12-770-111	14
Abbildung 2: FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) im Studienverlauf.....	73
Abbildung 3: CFQ-R Domäne Atmungssystem im Studienverlauf.....	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equations
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Die Patientinnen und Patienten müssen eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens die Studie VX12-770-111 vor. Es handelt sich um eine 2-teilige Studie. Teil 1 besteht aus einem randomisierten, doppelblinden Phase-III-Cross-over-Design, in dem eine 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo verglichen wird. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine symptomatische Begleitmedikation. Diese Begleitmedikation stellt jedoch keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar (siehe unten). Im Teil 2 der Studie folgt eine offene Behandlungsphase ohne Vergleichstherapie. Zur Ableitung des Zusatznutzens

verwendet der pU ausschließlich Ergebnisse des 8-wöchigen randomisierten Teil 1. Die vom pU eingeschlossene Studie 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. 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 für pulmonale Exazerbationen und ihre Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium vom 8 Wochen mit Langzeitergebnissen aus Studien, in die Patientinnen und Patienten mit der G551D-Mutation eingeschlossen wurden. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich die Anwendung von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit G551D-Mutation auf solche mit non-G551D nicht ableiten.

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 VX12-770-111 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 VX12-770-111 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen 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 VX12-770-111 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzeitergebnisse 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 Kurzeitergebnisse beschrieben und berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen. Dies betrifft den Endpunkt Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX12-770-111 keine Todesfälle und keine Abbrüche wegen UEs auf.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VX12-770-111 wurde gemäß Studienprotokoll empfohlen, dass Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer zu Studienbeginn bestehenden symptomatischen Therapie auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende verbleiben. Zudem war die inhalative, hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt.

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und während der Behandlungsperioden eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose gegeben wurde, darunter Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien. Inhalative, hypertone Kochsalzlösung war verboten. Aus den Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Somit stellt die in der Studie VX12-770-111 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose sowie der stabil zu haltenden Begleitmedikation.

Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie

Insgesamt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie VX12-770-111 vor. Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sind nicht verwertbar, da zur Erfassung von Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Sowohl bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsene) als auch bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Unter der Behandlung mit Ivacaftor + BSC traten bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren 1 Ereignis und unter der Behandlung mit BSC traten 4 Ereignisse in 8 Wochen auf. Der pU legt kein Effektmaß und keine Berechnung zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds vor. Bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Endpunkte der Symptomatik wurden in allen Altersgruppen mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome des krankheitsspezifischen patientenberichteten

Instruments CFQ-R erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme wurde gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

- Domäne Atmungssystem

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von 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.

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

- Domänen gastrointestinale Symptome

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren und für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (einschließlich Erwachsenen) zeigt sich in der Domäne gastrointestinale Symptome jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation nach *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domäne Gewichtsprobleme

Für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren (einschließlich Erwachsenen) liegt in der Domäne Gewichtsprobleme kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Altersgruppen mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung des CFQ-R erhoben. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung wurden gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

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

Weder für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsenen) noch für Kinder ab 6 bis 11 Jahren zeigt sich in einer der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen oder Therapiebelastung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Domäne Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) zeigen sich in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt in beiden Fällen oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt in diesen beiden Domänen ein relevanter Effekt vor.

Domäne Rollenfunktion

In der Domäne Rollenfunktion zeigt sich für Jugendliche ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen*SUEs und Abbruch wegen UEs*

Die Ergebnisse zu SUEs sind nicht verwertbar.

Es trat kein 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Die Patientinnen und Patienten müssen eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX12-770-111 [3-8] für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Fragestellung heran. Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine 2-teilige Studie. Teil 1 besteht aus einem randomisierten, doppelblinden Phase-III-Cross-over-Design, in dem eine 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo verglichen wird. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation (siehe Abschnitt 2.3.2). Im Teil 2 der Studie schließt sich eine offene Behandlungsphase ohne Vergleichstherapie an. Zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet der pU ausschließlich Ergebnisse des 8-wöchigen randomisierten Teil 1.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX12-770-111 (Teil 1) 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 Arzneimittelagentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [9]. Auch die Allgemeinen Methoden des IQWiG sehen bei chronischen Erkrankungen für die Nutzenbewertung Langzeitstudien als erforderlich an [10]. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Ivacaftor um eine Langzeittherapie handelt. 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). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben [11-14]. Der pU begründet in Modul 4 B das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen mit Langzeitergebnissen aus Studien, in die Patientinnen und Patienten mit der G551D-Mutation eingeschlossen wurden. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Maßgeblich liegt das daran, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Mutationen (non-G551D Gating-Mutationen) und die G551D-Mutation ausreichend ähnlich sind. So lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen die Anwendung von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit G551D-Mutation auf solche mit non-G551D nicht ableiten (für eine ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.2).

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 VX12-770-111 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 VX12-770-111 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

Der pU stellt in seinem Dossier (Modul 4 B, Abschnitt 4.2.2) ergänzend Ergebnisse aus dem 1-armigen Teil 2 der Studie VX12-770-111 (nach 24 Wochen) und aus der nicht vergleichenden

Studie VX12-770-112 dar. Diese Ergebnisse sind jeweils nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da in beiden Fällen keine Daten für eine Bewertung von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden nicht ergänzend dargestellt.

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 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VX12-770-111	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. 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 VX12-770-111.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX12-770-111	RCT, doppelblind, Cross-over-Design mit anschließender offener Behandlungsphase	<p>Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 Jahren und ▪ einer der folgenden Non-G551D Gating-Mutationen im CFTR-Gen: G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D ▪ sowie einem FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn von ≥ 40 % 	<p>Teil 1 (N = 39): Behandlungssequenz 1: Ivacaftor – Auswaschphase – Placebo (N = 20)</p> <p>Behandlungssequenz 2: Placebo – Auswaschphase – Ivacaftor (N = 19)</p> <p>Teil 2 (N = 36)^b: Ivacaftor</p>	<p>Screening: 3 Wochen Run-in: 2 Wochen</p> <p>Teil 1: Behandlungsperiode 1: 8 Wochen Auswaschphase: 4 Wochen^c</p> <p>Behandlungsperiode 2: 8 Wochen</p> <p>Teil 2: offene Behandlungsphase: 16 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung^d: 4 Wochen</p>	<p>12 Zentren in Belgien, Frankreich, USA 07/2012–10/2013</p>	<p>primär: FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<p>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.</p> <p>b: Teil 2 ist für die Bewertung der Ergebnisse von Ivacaftor im Vergleich zu BSC nicht relevant, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>c: Im Falle einer stabilen Behandlung mit inhalierten zyklischen Antibiotika, konnte die Auswaschphase auf bis zu 8 Wochen verlängert werden, sodass Behandlungsperiode 2 (Woche 12 Visite) am Ende eines off-Zyklus, aber nicht später als 14 Tage nach der letzten Antibiotika Dosis stattfand.</p> <p>d: Nach Abschluss der Studie konnten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der offenen Studie VX12-770-112 für 2 Jahre im Behandlungsarm Ivacaftor erhalten oder im Beobachtungsarm (ohne Ivacaftor) teilnehmen. Aus der Studie VX12-770-111 wurden 35 Patientinnen und Patienten in den Ivacaftor-Arm und 2 Patientinnen und Patienten in den Beobachtungsarm der Studie VX12-770-112 eingeschlossen.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

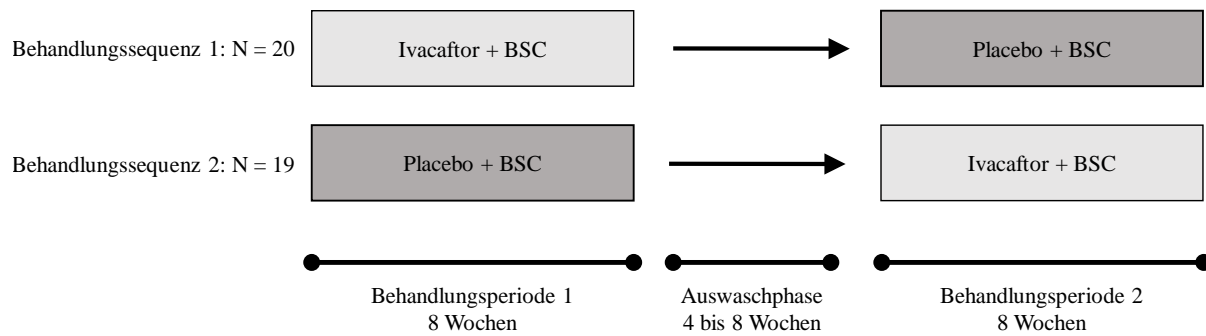
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX12-770-111 (Teil 1)	Ivacaftor 150 mg oral, als Tablette, alle 12 Stunden mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit + BSC ^b	Placebo, oral, alle 12 Stunden mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit + BSC ^b
<p>Vor- und Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche CYP3A Induktoren oder Inhibitoren einschließlich bestimmte pflanzliche Präparate (z. B. Johanniskraut), Grapefruit innerhalb 2 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation und während der Behandlung mit Studienmedikation. ▪ inhalative, hypertone Kochsalzlösung innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende^b ▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn 		
<p>a: Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Medikationsunterbrechungen waren nach Rücksprache mit dem klinischen Monitor erlaubt. b: Zusätzlich zu Ivacaftor bzw. Placebo sollte die Basismedikation in stabiler Dosierung von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtung weiter genommen werden. b: Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung mit einer inhalativen, hypertonen Kochsalzlösung vor Studienbeginn beendeten, mussten sich vor Einschluss in die Studie einer 4-wöchigen Auswaschphase unterziehen. BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine 2-teilige Studie. Teil 1 besteht aus einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Cross-over-Design, in dem eine 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo verglichen wird. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation (siehe dazu Absatz: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, S. 18). Im Teil 2 der Studie schließt sich eine offene Behandlungsphase ohne Vergleichstherapie an. Zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet der pU ausschließlich Ergebnisse des 8-wöchigen randomisierten Teil 1. Es wurden 39 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einer von 9 Mutationen im CFTR-Gen eingeschlossen.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass eine chronische sinopulmonale Erkrankung vorliegt. Zusätzlich mussten die Patientinnen und Patienten entweder einen Schweißchloridwert von ≥ 60 mmol/l haben oder 2 zystische Fibrose verursachende Mutationen tragen. Patientinnen und Patientinnen mit einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) als % vom standardisierten Normalwert von < 40 % waren von der Studie ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend dem Cross-over-Design 1:1 auf 2 Behandlungssequenzen randomisiert:



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

Abbildung 1: Behandlungssequenzen der Studie VX12-770-111

20 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden der Behandlungssequenz 1 und 19 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer der Behandlungssequenz 2 zugeteilt. Die Patienten und Patientinnen wurden stratifiziert zugeteilt nach Alter (6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre) sowie nach FEV₁-Schweregrad ($< 70\%$, $\geq 70\%$ bis $\leq 90\%$ und $> 90\%$). In den Behandlungsperioden wurde 150 mg Ivacaftor oder Placebo 2-mal täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen eingenommen. Die Behandlung mit Ivacaftor in der Studie entsprach den Vorgaben der Fachinformation [15]. In der Auswaschphase wurde die Gabe von Ivacaftor oder Placebo ausgesetzt. Danach fand ein Cross-over statt: Patientinnen und Patienten, die zuvor mit Ivacaftor behandelt wurden, erhielten in der 2. Behandlungsperiode Placebo und umgekehrt. Während der gesamten Studienphase (Teil 1 der Studie), inklusive der Auswaschphase, erhielten die Patientinnen und Patienten durchgängig eine symptomatische Begleitbehandlung (siehe dazu Absatz: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, S. 18).

Primärer Endpunkt der Studie war FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Anschluss an den randomisierten, doppelblinden Teil 1 der Studie folgte Teil 2 der Studie, in dem alle Teilnehmenden aus Teil 1 16 Wochen unverblindet mit Ivacaftor 150 mg behandelt wurden. Teil 2 wird für die Bewertung der Kurzzeitergebnisse von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC nicht betrachtet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Der pU zieht für seine Nutzenbewertung ausschließlich Teil 1 der Studie heran.

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.

Aus Verlaufskurven zum FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) aus der vom pU vorgelegten Studie VX12-770-111 zeigt sich unter Behandlung mit Placebo + BSC eine Verschlechterung des FEV₁ Wertes in der Behandlungsperiode 1 von ca. 79 % auf 75 % (siehe Anhang B, Abbildung 2). Dies könnte darauf hindeuten, dass die Erkrankung zystische Fibrose bei den Patienten und Patientinnen der Studie nicht ausreichend stabil verläuft. Für die Domäne Atmungssystem im Fragebogen Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) zeigt sich eine solche Verschlechterung nicht (siehe Anhang B, Abbildung 3). Verlaufskurven zu weiteren Endpunkten liegen nicht vor.

Insgesamt bleibt unklar, ob der Krankheitsverlauf während der Studiendauer ausreichend stabil war. Daher werden die Kurzzeitergebnisse aus der Studie VX12-770-111 in der vorliegenden Dossierbewertung unter der Annahme ergänzend dargestellt, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX12-770-111 als hinreichend erfüllt angesehen werden können. Spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over- und Periodeneffekte werden nachfolgend bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse 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 der Studie VX12-770-111 (Teil 1) keine Todesfälle und kein Abbruch wegen UEs auf.

Patientencharakteristika

Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Studie VX12-770-111 getrennt nach randomisierter Behandlungssequenz.

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

Studie	Behandlungssequenz 1	Behandlungssequenz 2
Charakteristika	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Kategorie	→ Placebo + BSC	→ Ivacaftor + BSC
VX12-770-111	N ^a = 20	N ^a = 19
Alter [Jahre], MW (SD)	23,8 (13,3)	21,7 (12,9)
Altersgruppe [Jahre], n (%)		
6 bis 11 Jahre	3 (15,0)	5 (26,3)
12 bis 17 Jahre	6 (30,0)	5 (26,3)
≥ 18 Jahre	11 (55,0)	9 (47,4)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	53 / 47
Abstammung, n (%)		
weiß	15 (75,0)	14 (73,7)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (5,0)	1 (5,3)
nicht erhoben	4 (20,0)	4 (21,1)
Region, n (%)		
Nordamerika	11 (55,0)	11 (57,9)
Europa	9 (45,0)	8 (42,1)
FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert), n (%)		
< 70 %	7 (35,0)	6 (31,6)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	6 (30,0)	6 (31,6)
> 90 %	7 (35,0)	7 (36,8)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	22,3 (4,1)	22,0 (5,9)
BMI z-Score, MW (SD) ^b	0,5 (1,16)	0,23 (1,09)
Körpergröße ^c [cm]		
MW (SD)	161,3 (19,6)	153,8 (20,9)
Median (Min; Max)	168,0 (106,0; 177,0)	158,0 (114,0; 181,0)
Körpergewicht [kg] ^{c, d}		
MW (SD)	59,8 (18,7)	55,0 (25,8)
Median (Min; Max)	62,0 (20,0; 88,0)	54,0 (22,0; 126,0)
Schweißchlorid-Konzentration [nmol/l], MW (SD)	94,6 (22,7)	100,7 (12,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion zu Studienbeginn, n (%)	10 (50,0 ^d)	10 (52,6 ^e)
Therapieabbruch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch ^f , n (%)	2 (10,0)	1 (5,3)

(Fortsetzung)

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

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: für Alter und Geschlecht adjustierter BMI; nur für Patientinnen und Patienten, die zum Screening < 20 Jahre alt waren (Behandlungssequenz 1: n = 9; Behandlungssequenz 2: n = 10)
c: Angaben getrennt nach Alter liegen nicht vor.
d: 2 Patientinnen oder Patienten wogen weniger als 25 kg und sind daher nicht vom Anwendungsgebiet von Ivacaftor umfasst [15].
e: eigene Berechnung
f: Abbruchgründe waren: andere Gründe (n = 2) („Auswuchsphase wegen Antibiotikagabe verlängert“ und Entscheidung des Sponsors) und „lost-to-Follow-up“ (n = 1). Der Abbruch fand bei allen 3 Patientinnen und Patienten in der 2. Behandlungsperiode statt.
BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 9: Mutationen – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Behandlungssequenz 1	Behandlungssequenz 2
Charakteristika	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Kategorie	→ Placebo + BSC	→ Ivacaftor + BSC
VX12-770-111	N ^a = 20	N ^a = 19
Gating-Mutation auf dem 1. Allel		
S1251N, n (%)	4 (20,0)	4 (21,1)
G178R, n (%)	3 (15,0)	3 (15,8)
S549N, n (%)	3 (15,0)	3 (15,8)
G1244E, n (%)	1 (5,0)	4 (21,1)
S549R, n (%)	2 (10,0)	2 (10,5)
G970R ^b , n (%)	3 (15,0)	1 (5,3)
G551S, n (%)	1 (5,0)	1 (5,3)
S1255P, n (%)	2 (10,0)	0 (0)
G1349D, n (%)	1 (5,0)	1 (5,3)
Mutation auf dem 2. Allel		
F508del, n (%)	10 (50,0) ^c	14 (73,7) ^c
andere, n (%)	10 (50,0) ^c	5 (26,3) ^c
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
b: Diese Mutation ist nicht vom Anwendungsgebiet von Ivacaftor umfasst [15].		
c: eigene Berechnung		
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus;		

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Aufgrund des Cross-over-Designs gingen Daten der Patientinnen und Patienten beider Behandlungssequenzen sowohl in die Analyse zu Ivacaftor + BSC als auch in die

Analyse zu Placebo + BSC ein. Daher ist davon auszugehen, dass kleinere Imbalancen bei der Verteilung der Charakteristika zwischen den Behandlungssequenzen keine Auswirkung auf die beobachteten Effekte haben.

In die Studie VX12-770-111 wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre eingeschlossen. 8 Kinder in der Altersgruppe ab 6 bis 11 Jahre (20,5 %), 11 Kinder und Jugendliche in der Altersgruppe ab 12 bis 17 Jahre (28,2 %). Ungefähr die Hälfte der Studienteilnehmenden war erwachsen (älter als 18 Jahre).

Mit 8 Studienteilnehmenden war die Mutation S1251N am häufigsten vertreten, die Mutationen G551S, S1255P und G1349D mit jeweils 2 Teilnehmenden am seltensten. 24 der 39 Patientinnen und Patienten (61,5 %) wiesen auf dem 2. Allel die F508del-Mutation auf. Eine der 9 im Protokoll definierten Missense-Mutationen musste bei den Teilnehmenden in mindestens 1 Allel (d. h. heterozygot) vorliegen. Von diesen 9 Mutationen ist jedoch eine Mutation (G970R) nicht vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Ivacaftor umfasst [15]. In der Studie VX12-770-111 sind 4 Patientinnen oder Patienten eingeschlossen worden, welche die Mutation G970R aufwiesen. In die Studie wurden zudem 2 Patientinnen oder Patienten eingeschlossen, die weniger als 25 kg wogen und somit ebenfalls nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Ivacaftor entsprechen [15]. Da die 4 Patientinnen und Patienten mit der Mutation G970R über 25 kg wogen, enthält die Studienpopulation insgesamt 6 (15,4 %) Patientinnen oder Patientinnen, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen aufweisen, 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 VX12-770-111 sollten Patientinnen und Patienten ihre zu Studienbeginn bestehende symptomatische Therapie zwar zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Allerdings wurde gemäß Studienprotokoll empfohlen, dass Patientinnen und Patienten auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende verbleiben. Zudem war die inhalative, hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt.

Die Medikation, die innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Vorbehandlung dokumentiert. Die Medikation, die nach der 1. Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist als Begleitbehandlung erfasst worden. Die Begleitbehandlung wurde während der gesamten Studiendauer von 40 Wochen erfasst. Medikation, die sowohl innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation als auch während der

Behandlungsperioden der randomisierten Studienphase erfolgte, ist in beiden Tabellen aufgeführt (Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung: Tabelle 10 und Tabelle 11). Dabei erfolgt die Darstellung in Tabelle 10 für die Patientinnen und Patienten innerhalb einer Behandlungssequenz und in Tabelle 11 für die Behandlungsgruppen.

Tabelle 10: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Behandlungssequenz 1	Behandlungssequenz 2
Charakteristika	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Kategorie	→ Placebo + BSC	→ Ivacaftor + BSC
VX12-770-111	N ^a = 20	N ^a = 19
Medikamentöse Behandlung^b, n (%)		
Dornase alpha	18 (90,0)	14 (73,7)
Azithromycin	13 (65,0)	6 (31,6)
Pankreatin	10 (50,0)	14 (73,7)
Salbutamol	9 (45,0)	9 (47,4)
Vitamine mit Zink	9 (45,0)	3 (15,8)
Seretide	8 (40,0)	4 (21,1)
Macrogol	7 (35,0)	2 (10,5)
Fluticasonpropionat	6 (30,0)	3 (15,8)
Natriumchlorid ^c	5 (25,0)	7 (36,8)
Colistimethat-Natrium	5 (25,0)	2 (10,5)
Tobramycin	5 (25,0)	2 (10,5)
Colecalciferol	4 (20,0)	7 (36,8)
Vitamin D	4 (20,0)	2 (10,5)
Salbutamol Sulfat	4 (20,0)	1 (5,3)
Fluticasonfuroat	4 (20,0)	1 (5,3)
Tocopherylacetat	3 (15,0)	6 (31,6)
Levosalbutamol-Hydrochlorid	3 (15,0)	5 (26,3)
Multivitamine mit Mineralien / 90003801	3 (15,0)	3 (15,8)
Omeprazol	3 (15,0)	3 (15,8)
Cetirizine	3 (15,0)	1 (5,3)
Paracetamol	3 (15,0)	1 (5,3)
Montelukast	2 (10,0)	3 (15,8)
Budenoside mit Formoterol Fumarat	1 (5,0)	3 (15,8)
Ibuprofen	1 (5,0)	5 (26,3)
Retinol	0 (0)	3 (15,8)
Nicht medikamentöse Behandlung		
Physiotherapie (Brustraum)	13 (65,0)	11 (57,9)
Atemtherapie	0 (0)	4 (21,1)
Kinesiotherapie	3 (15,0)	0 (0)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: PT, kodiert nach WHODD, März 2012		
c: Inhalative Kochsalzlösung war während der Studie und 4 Wochen vor Studienbeginn verboten.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary		

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

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC
Charakteristika		
Kategorie		
VX12-770-111	N ^a = 38	N ^a = 37
Medikamentöse Behandlung^b, n (%)		
Dornase alpha	30 (78,9)	30 (81,1)
Pankreatin	24 (63,2)	24 (64,9)
Azithromycin	20 (52,6)	19 (51,4)
Salbutamol	17 (44,7)	16 (43,2)
Seretide	12 (31,6)	13 (35,1)
Vitamine mit Zink	12 (31,6)	12 (32,4)
Paracetamol	12 (31,6)	8 (21,6)
Colecalciferol	11 (28,9)	11 (29,7)
Bactrim	11 (28,9)	11 (29,7)
Ibuprofen	11 (28,9)	9 (24,3)
Macrogol	10 (26,3)	9 (24,3)
Natriumchlorid ^c	9 (23,7)	10 (27,0)
Trocopherylacetat	9 (23,7)	9 (24,3)
Tobramycin	8 (21,1)	9 (24,3)
Fluticasonpropionat	8 (21,1)	8 (21,6)
Levosalbutamol-Hydrochlorid	7 (18,4)	8 (21,6)
Omeprazol	7 (18,4)	7 (18,9)
Amoxicillin / Clavulansäure	7 (18,4)	6 (16,2)
Colistimethat-Natrium	6 (15,8)	9 (24,3)
Vitamin D	6 (15,8)	7 (18,9)
Multivitamine mit Mineralien / 90003801	6 (15,8)	6 (16,2)
Multivitamine	5 (13,2)	6 (16,2)
Levofloxacin	1 (2,6)	6 (16,2)
Influenza-Impfstoff	5 (13,2)	6 (16,2)
Nicht medikamentöse Behandlung, n (%)		
Physiotherapie (Brustraum)	24 (63,2)	23 (62,2)
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.		
b: PT, kodiert nach WHODD, März 2012		
c: Inhalative Kochsalzlösung war während der Studie und 4 Wochen vor Studienbeginn verboten.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHODD: World Health Organization Drug Dictionary		

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und während der Behandlungsperioden eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose gegeben wurde,

darunter Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien. Inhalative, hypertone Kochsalzlösung war verboten. Aus den Daten lässt sich 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 stellt die in der Studie VX12-770-111 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose [18] sowie der stabil zu haltenden Begleitmedikation.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) für die vom pU herangezogene Studie

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) für die Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: 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	
VX12-770-111	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	niedrig

a: unzureichende Angaben zu Carry-over- und Perioden-Effekten
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 betrachtet die 4- bis 8-wöchige Auswaschphase als lang genug, um Carry-over-Effekte auszuschließen. Der pU zeigt nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte, dass die Ausgangswerte in den relevanten Endpunkten vor Beginn der 1. Behandlungsperiode und vor Beginn der 2. Behandlungsperiode vergleichbar sind. Die vorhandenen Daten zum FEV₁ zeigen, dass die Werte in Behandlungssequenz 1 (Ivacaftor + BSC → Placebo + BSC) zu Beginn von Behandlungsperiode 1 niedriger als die Werte zu Beginn von Behandlungsperiode 2 sind. Es ist jedoch ein deutlicher Abfall der Werte während der Auswaschphase zu sehen (siehe Anhang B, Abbildung 2).

Für die Endpunkte FEV₁ und CFQ-R Domäne Atmungssystem verweist der pU außerdem auf durchgeführte statistische Tests im Rahmen der Analysen mit gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) zur Bewertung von Carry-over-Effekten. Diese ergaben für die Faktoren Behandlungssequenz und Behandlungsperiode keine statistisch signifikanten Effekte. Für den primären Endpunkt FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) berechnet der pU zudem Effektschätzungen für die 1. Behandlungsperiode, die laut Einschätzung des pU von ähnlicher Größenordnung sind wie die der Analysen die beide Behandlungsperioden beinhaltet. Es fehlen jedoch die notwendigen [16,17] entsprechenden Daten für jede Behandlungsperiode und jede Behandlungssequenz zu den patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik (Symptomatik gemessen mittels CFQ-R sowie pulmonale Exazerbationen) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels CFQ-R).

Insgesamt verbleibt eine Unsicherheit ob die Auswaschphase in der Studie VX12-770-111 lang genug war um Carry-over-Effekte auszuschließen. Auch periodenspezifische Effektschätzungen für diese Endpunkte sind zu einer Beurteilung von Periodeneffekten notwendig [16,17]. Die Auswirkungen der fehlenden Daten zu Carry-over- und Periodeneffekten werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

2.4 Kurzeitergebnisse aus der vom pU eingeschlossenen Studie

2.4.1 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VX12-770-111

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden für die vom pU eingeschlossene Studie VX12-770-111 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
- 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 VX12-770-111 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 aus der Studie VX12-770-111 zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte					
	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX12-770-111	ja	ja	ja	ja	– ^a	ja

a: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.4.3.2)
 CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die VX12-770-111 umfasst Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Daher erscheint eine Betrachtung über Altersgruppen hinweg umso fraglicher, je größer der Altersunterschied der Patientinnen und Patienten ist. Liegen für die betrachteten Endpunkte Analysen getrennt nach Altersgruppen vor, werden diese dargestellt. Sofern keine Analysen getrennt nach Altersgruppen vorliegen, werden die Kurzzeitergebnisse auf Basis der gesamten Studienpopulation dargestellt.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX12-770-111	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^b	H ^b	– ^c	N

a: keine adäquate Auswertungsmethode
b: unzureichende Daten zur Beurteilung von Carry-over – und Periodeneffekten
c: keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; H: hoch; j: ja; 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

Zur Auswertung der Anzahl pulmonaler Exazerbationen verwendet der pU das Effektmaß Rate Ratio basierend auf einem Negativ-Binomial-Modell mit Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte, adjustiert nach Baseline-Werten von FEV₁ und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“. Die Behandlungsperiode wird in den vorliegenden Auswertungen nicht berücksichtigt. Der pU begründet dies damit, die Konvergenz der Modelle sicherstellen zu wollen. Für eine adäquate Auswertung einer Cross-over-Studie ist jedoch die Berücksichtigung der Behandlungsperiode erforderlich [16,17]. Aufgrund der Mängel in der Methodik zur Auswertung der Daten und unzureichender Daten zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für die Endpunkte zur Symptomatik (CFQ-R) und zur Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) wie folgt bewertet:

Der pU verwendet zur Auswertung stetiger Variablen (CFQ-R zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität) MMRM. In diesen Modellen gehen Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsperiode, Studienzeitpunkt (innerhalb der Behandlungsperiode), Behandlung × Studienzeitpunkt (innerhalb der Behandlungsperiode) als

festen Effekte ein. Die Patientin oder der Patient geht als zufälliger Effekt ein. Zudem erfolgt eine Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten von Alter, FEV₁ und jeweiligem CFQ-R Domänen-Score. Die Ergebnisse beziehen sich laut Angabe des pU beim CFQ-R auf den Gesamteffekt über alle Erhebungszeitpunkte innerhalb einer Behandlungsperiode hinweg. Das methodische Vorgehen des pU zur Auswertung der Daten ist sachgerecht. Aufgrund unzureichender Daten zur Beurteilung von Carry-over- und Periodeneffekten (siehe Abschnitt 2.3.2) wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik (CFQ-R) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) zusammenfassend mit hoch bewertet.

Zur Beschreibung der Ergebnisse bei dichotomen Endpunkten verwendet der pU das Effektmaß relatives Risiko (RR) berechnet nach der Mantel-Haenszel-Methode. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da das Cross-over-Design der Studie keine Berücksichtigung findet und relevante Faktoren wie Behandlungsperiode und Abhängigkeit der Messungen innerhalb einer Person nicht in die vorliegenden Auswertungen eingehen [16,17]. Für den Endpunkt SUEs liegen somit auch aus diesem Grund keine verwertbaren Daten vor (zum weiteren Grund siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller von ihm eingeschlossenen Endpunkte als niedrig einschätzt.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial mit niedrig bewertet. Es liegen in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse vor. Daher erübrigt sich für diesen Endpunkt eine Effektschätzung.

2.4.3 Ergebnisse

In Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 sind die Kurzzeitergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + BSC mit BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen aufweisen, über einen Zeitraum von 8 Wochen, 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 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + 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 (%)	
VX12-770-111					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	38	28 (73,7)	37	31 (83,8)	–
SUEs				nicht verwertbar ^c	
Abbruch wegen UEs	38	0 (0)	37	0 (0)	– ^b
<p>a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden 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>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre) ^b	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre) ^b	
VX12-770-111					
Morbidity					
pulmonale Exazerbationen					
Kinder, Jugendliche und Erwachsene [ab 12 Jahre]					
	30	8 (1,20 ^d)	29	8 (1,25 ^d)	0,84 [0,30; 2,36]; 0,740
Kinder [6 bis 11 Jahre]					
	8	2 (1,30 ^d)	8	2 (1,22 ^d)	k. A. ^e
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen					
Kinder, Jugendliche und Erwachsene [ab 12 Jahre]					
	30	1 (0,15 ^d)	29	4 (0,62 ^d)	k. A. ^e
Kinder [6 bis 11 Jahre]					
	8	1 (0,65 ^d)	8	1 (0,61 ^d)	k. A. ^e
a: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.					
b: Ereignisrate (n _E /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)					
c: Negativ-Binomial-Modell: Behandlung und Behandlungssequenz als feste Effekte; adjustiert nach Baseline-Werten von FEV ₁ und Alter und log(Studienzeit) als „Offset“; Berechnung erfolgte bei mindestens 5 Patienten mit Ereignis in jeder Gruppe					
d: eigene Berechnung					
e: wurde aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht vom pU berechnet					
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 17: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo+ BSC
	Endpunktkategorie	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	Endpunkt	
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
VX12-770-111							
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik ^d)							
Atmungssystem							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	70,56 (18,28)	9,10 (16,45)	29	73,56 (20,93)	-2,11 (18,57)	9,88 [4,16; 15,60]; 0,001 Hedges'g 0,88 [0,34; 1,42]
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	70,83 (14,77)	23,96 (13,68)	8	78,13 (20,38)	-3,13 (28,50)	11,29 [-4,25; 26,84]; 0,135
gastrointestinale Symptome							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	80,59 (17,18)	3,45 (15,74)	29	82,38 (16,13)	2,30 (8,60)	3,68 [-0,47; 7,84]; 0,081
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	70,83 (33,03)	8,33 (49,60)	8	83,33 (25,20)	4,17 (33,03)	-2,08 [-21,82; 17,67]; 0,811
Gewichtsprobleme ^e							
Jugendliche oder Erwachsene, für Kinder [12 bis 13 Jahre und 6 bis 11 Jahre] nicht vorgesehen							
	27	81,48 (33,76)	14,81 (28,24)	27	91,36 (17,52)	-1,23 (21,64)	4,52 [-2,68; 11,71]; 0,212
CFQ-R – Eltern- / Betreuer-Version Kinder 6 bis 11 Jahre, Domänen zur Symptomatik ^d							
Atmungssystem	8	75,14 (15,41)	20,00 (14,14)	8	79,86 (14,83)	1,25 (14,91)	11,26 [-2,17; 24,69]; 0,084
gastrointestinale Symptome	8	76,39 (15,07)	-1,39 (16,20)	8	79,17 (16,20)	0,00 (14,55)	2,13 [-1,30; 5,57]; 0,183
Gewichtsprobleme	8	75,00 (38,83)	0,00 (0,00)	8	70,83 (37,53)	-4,17 (41,55)	1,51 [-12,79; 15,82]; 0,818

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo+ BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX12-770-111							
Morbidity							
<i>FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert, absolute Veränderung)^d</i>	38	76,37 (20,33)	8,13 (9,95)	37	79,34 (20,84)	-5,87 (7,24)	13,76 [9,94; 17,57] < 0,001
<i>FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert, relative Veränderung)^d</i>	38	76,37 (20,33)	11,44 (13,10)	37	79,34 (20,84)	-6,60 (8,89)	17,73 [12,80; 22,67]; < 0,001
<i>BMI ([kg/m²] absolute Veränderung)</i>	38	22,24 (5,19)	0,75 (0,58)	37	22,53 (5,00)	0,04 (0,70)	0,69 [0,45; 0,92]; < 0,001
<i>BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)^f</i>	18	0,32 (1,1)	0,27 (0,24)	17	0,49 (1,08)	0,0 (0,33)	0,23 [0,07; 0,39] p = 0,006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt ^d							
körperliches Wohlbefinden							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	75,93 (21,05)	3,83 (10,98)	29	72,37 (23,30)	4,50 (11,13)	0,57 [-3,33; 4,48]; 0,769
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	72,92 (29,91)	-1,39 (14,77)	8	75,00 (27,38)	-6,94 (17,25)	3,70 [-8,86; 16,27]; 0,525
Gefühlslage							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	75,86 (19,21)	4,91 (10,59)	29	76,84 (22,42)	1,75 (13,03)	0,42 [-4,48; 5,31]; 0,863
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	80,21 (14,56)	8,33 (13,73)	8	78,13 (13,86)	1,56 (13,90)	1,97 [-4,52; 8,47]; 0,501

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo+ BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
	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)	
VX12-770-111							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt ^d							
Vitalität ^e							
Jugendliche oder Erwachsene, für Kinder [12 bis 13 Jahre und 6 bis 11 Jahre] nicht vorgesehen							
	27	60,80 (18,61)	7,10 (18,16)	27	62,96 (19,66)	0,00 (14,06)	7,09 [2,40; 11,78]; 0,004 Hedges'g: 0,79 [0,24; 1,35] ^g
soziale Einschränkungen							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	69,92 (18,22)	4,16 (12,79)	29	67,16 (19,33)	-1,75 (9,144)	1,05 [-2,78; 4,87] 0,580
Kinder [6 bis-11 Jahre]							
	8	60,71 (23,15)	1,19 (16,84)	8	66,07 (19,62)	-10,71 (17,77)	4,87 [-9,56; 19,31]; 0,447
Rollenfunktion ^e							
Jugendliche oder Erwachsene, für Kinder [12 bis 13 Jahre und 6 bis 11 Jahre] nicht vorgesehen							
	27	79,01 (16,57)	5,86 (13,83)	27	81,79 (16,51)	0,93 (12,94)	2,99 [-1,48; 7,46]; 0,183
Körperbild							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	77,41 (23,79)	4,60 (16,40)	29	81,99 (18,88)	-1,92 (11,14)	4,00 [-1,44; 9,43]; 0,145
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	72,22 (28,48)	8,33 (12,94)	8	77,78 (24,49)	5,56 (18,78)	0,63 [-14,03; 15,28]; 0,924
Essstörungen							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	92,22 (14,92)	3,83 (10,40)	29	92,34 (13,31)	1,53 (13,52)	2,39 [-1,13; 5,92]; 0,178
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	76,39 (20,09)	-1,39 (27,50)	8	70,83 (27,18)	4,17 (15,64)	-13,22 [-35,85; 9,41]; 0,204

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo+ BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX12-770-111							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt ^d							
Therapiebelastung							
Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
	30	60,37 (24,18)	1,53 (14,46)	29	57,09 (24,44)	1,53 (13,84)	1,94 [-4,36; 8,24]; 0,535
Kinder [6 bis 11 Jahre]							
	8	76,39 (17,25)	0,00 (17,82)	8	63,89 (26,39)	1,39 (34,85)	0,85 [-24,62; 26,32]; 0,938
subjektive Gesundheitseinschätzung ^e							
Jugendliche oder Erwachsene							
	27	60,08 (21,23)	12,76 (14,02)	27	60,91 (19,58)	0,41 (11,73)	8,23 [2,82; 13,64]; 0,004 Hedges' g: 0,85 [0,29; 1,41]
CFQ-R – Eltern- / Betreuer-Version Kinder [6 bis 11 Jahre], Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ^d							
<i>körperliches Wohlbefinden</i>	8	77,78 (18,89)	8,80 (12,03)	8	86,57 (12,03)	-11,57 (16,38)	14,81 [2,24; 27,38]; 0,026 Hedges' g: 1,09 [0,02; 2,16] ^f
<i>Gefühlslage</i>	8	83,33 (9,43)	1,67 (9,92)	8	90,83 (7,07)	-4,17 (7,92)	2,17 [-8,26; 12,61]; 0,650
<i>Vitalität</i>	8	69,17 (4,96)	3,33 (7,13)	8	72,50 (13,54)	-0,83 (19,33)	1,28 [-9,31; 11,87]; 0,779
<i>Körperbild</i>	8	77,78 (31,98)	-2,78 (9,85)	8	75,00 (29,55)	5,56 (14,55)	-5,56 [-13,84; 2,72]; 0,163
<i>Essstörungen</i>	8	81,25 (22,60)	-6,25 (12,40)	8	83,33 (19,92)	-12,50 (34,21)	-4,99 [-24,14; 14,17]; 0,530
<i>Therapiebelastung</i>	8	70,83 (13,20)	9,72 (24,80)	8	77,78 (11,88)	0,00 (11,88)	-1,10 [-10,97; 8,77]; 0,801
<i>subjektive Gesundheitseinschätzung</i>	8	77,78 (17,82)	2,78 (7,86)	8	83,33 (11,88)	0,00 (13,28)	1,94 [-8,98; 12,87] 0,670
<i>Schulschwierigkeiten</i>	8	69,44 (16,53)	11,11 (22,22)	8	75,00 (15,43)	-1,39 (16,20)	3,06 [-12,74; 18,86]; 0,669

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Kurzzeitergebnisse (Behandlungsdauer 8 Wochen) (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p><i>Kursiv dargestellte Ergebnisse: keine Interpretation von Vor- und Nachteilen der Behandlung</i></p> <p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden 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: Behandlung, Behandlungssequenz, Behandlungsperiode und Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt, adjustiert nach Baseline-Werten von Alter, FEV₁ und jeweiligem CFQ-R Score; Effekt bezieht sich auf die Differenz über alle Erhebungszeitpunkte nach Studienbeginn hinweg.</p> <p>d: Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Ivacaftor.</p> <p>e: Domäne ist in den Fragebogen für Kinder von 6 bis 11 Jahren und für Kinder von 12 bis 13 Jahren nicht enthalten.</p> <p>f: nur für Patientinnen und Patienten < 20 Jahre</p> <p>g: eigene Berechnung</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>
--

Nachfolgend werden die Kurzzeitergebnisse aus der vom pU eingeschlossenen Studie beschrieben. Für alle Ergebnisse liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Morbidity

Pulmonale Exazerbationen

Sowohl bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsene) als auch bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Unter der Behandlung mit Ivacaftor + BSC traten bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren 1 Ereignis und unter der Behandlung mit BSC traten 4 Ereignisse in 8 Wochen auf. Der pU legt kein Effektmaß und keine Berechnung zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds vor. Bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden in allen Altersgruppen mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme wurde gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

Domäne Atmungssystem

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von 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.

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern- / Betreuer-Version).

Domäne gastrointestinale Symptome

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (einschließlich Erwachsenen) zeigt sich in der Domäne gastrointestinale Symptome kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch 1 Effektmodifikation nach *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.4.4).

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern- / Betreuer-Version).

Domäne Gewichtsprobleme

In der Domäne Gewichtsprobleme Jugendlichen ab 14 Jahren (inklusive Erwachsenen) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Altersgruppen mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung des CFQ-R erhoben. Für diese Domänen liegen gepoolte Analysen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsene) vor und separate Analysen für Kinder ab 6 bis 11 Jahren. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung wurden gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

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

Weder für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsenen) noch für Kinder ab 6 bis 11 Jahren zeigt sich in einer der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale

Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen oder Therapiebelastung über einen Zeitraum von 8 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Domäne Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) zeigen sich in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das Konfidenzintervall des Hedges' g liegt in beiden Fällen oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt in diesen beiden Domänen ein relevanter Effekt vor.

Domäne Rollenfunktion

In der Domäne Rollenfunktion zeigt sich für Jugendliche ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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).

Während der 8-wöchigen Behandlungsperioden trat kein Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren auf Basis der vom pU eingeschlossenen Studie

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX12-770-111 werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %)
- *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn (ja, nein)

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. Dies entspricht weitgehend dem Vorgehen des pU.

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

Die Subgruppenergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

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

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SD)	
VX12-770-111							
Symptomatik: CFQ-R Domäne gastrointestinale Symptome, Kinder [12 bis 13] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion zu Studienbeginn							
ja	17	84,31 (16,69)	-1,31 (10,31)	18	82,72 (17,56)	3,09 (8,35)	-2,81 [-7,01; 1,40]; 0,180
nein	13	80,34 (18,23)	10,19 (19,80)	11	81,82 (14,29)	1,01 (9,24)	11,21 [3,83; 18,60]; 0,005 Hedges' g: 1,09 [0,204; 1,97]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert < 0,001
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden 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 analog zur Auswertung in der Gesamtpopulation</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Morbidität

CFQ-R: Domäne gastrointestinale Symptome

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene (ab 12 Jahre) liegt in der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R eine Effektmodifikation nach *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn (ja, nein) vor.

Für Patientinnen und Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt 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 Kurzzeiteffekte dar, welche 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 ergänzend dargestellt und die Kurzzeiteffekte beschrieben.

Insgesamt ergeben sich aus den Kurzeitergebnissen der Studie VX12-770-111 (8-Wochen-Zeitraum) folgende Vorteile oder Nachteile für Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC:

- Morbidität – Symptomatik: Vorteil für Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne Atmungssystem erfasst über den CFQ-R für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre
- Morbidität – Symptomatik: Vorteil für Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC in der Domäne gastrointestinale Symptome erfasst über den CFQ-R für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vorteil für Ivacaftor + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC jeweils in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung erfasst über den CFQ-R für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre

Für diese Ergebnisse liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 19: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Kurzeffekte in der Studie VX12-770-111 ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2015 ab. Dort hatte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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 B, 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 VX12-770-111 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 Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose. Dabei beschränkt sich die Fragestellung dieses Anwendungsgebietes auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Der Fragestellung des pU entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf die Studiendauer sachgerecht.

Studiendauer

Für die Studiendauer gibt der pU das Einschlusskriterium 8 Wochen an. Dies begründet er damit, dass in den 48 Wochen Studien zur Erstzulassung von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit der G551D-Gating-Mutation sich bereits nach 2 Wochen deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Endpunkten FEV₁, BMI und gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen über den CFQ-R zeigten. Die Wirkung von Ivacaftor entfalte sich in diesen Studien (VX08-770-102 mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und VX08-770-103 mit Patientinnen und Patienten ab 6 bis 11 Jahren) nach 2 bis 8 Wochen und bestehe mit konstanter Ausprägung für mindestens 48 Wochen. In der Studie VX12-770-111 (non-G551D Gating-Mutationen) zur Zulassungserweiterung von Ivacaftor trete die Wirkung von Ivacaftor nach 2 Wochen ein und entwickle sich bis Woche 8 in vergleichbarer Weise. Der pU gibt zudem an, dass die hier betrachteten Gating-Mutationen des CFTR-Gens bezüglich ihrer pathophysiologischen und klinischen Konsequenzen vergleichbar seien. In-vitro-Untersuchungen zeigten ähnliche funktionelle Eigenschaften der Gating-Mutationen G551D,

G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R und G970R. Daher seien für Patientinnen und Patienten mit den zugelassenen non-G551D Gating-Mutationen sehr ähnliche klinische Ergebnisse zu erwarten. Eine Studiendauer von 8 Wochen für die Studie VX12-770-111 sei daher ausreichend.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Maßgeblich liegt das daran, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Mutationen (non-G551D Gating-Mutationen) und die G551D-Mutation ausreichend ähnlich sind. Ivacaftor wurde für die G551D-Mutation bereits 2012 auf Basis von 2 Studien zugelassen. 2014 erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf 8 der 9 in der Studie VX12-770-111 untersuchten non-G551D Gating-Mutationen, welche seltener auftreten (< 1 %) [19].

Aus den vom pU vorgelegten Daten lässt sich nicht ableiten, dass Effekte (oder das langfristige Bestehen von Kurzeffekten) von Patienten mit G551D-Mutation auf Patienten mit non-G551D übertragbar sind. Beispielsweise liegen keine Ergebnisse mit 8 Wochen Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation (Kinder ab 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg) der Studie VX08-770-103 vor, die mit den Ergebnissen der Studie VX12-770-111 für die Altersgruppe 6 bis 11 Jahre verglichen werden könnten. Dies wäre nötig, um einschätzen zu können, ob die Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten mit non-G551D Gating-Mutationen ähnlich zu denen mit G551D-Mutation sind. Für die Altersgruppe ab 12 Jahre liegen in der Studie VX08-770-102 lediglich für 2 Endpunkte Ergebnisse nach 8 Wochen vor:

- pulmonale Exazerbationen: In den ersten 8 Wochen der Studie VX08-770-102 gab es 9 Patientinnen und Patienten (11 %) mit pulmonaler Exazerbation in der Ivacaftor + BSC-Gruppe und 10 (13 %) in der Placebo + BSC-Gruppe. In der Studie VX12-770-111 waren es 7 (23 %) Patientinnen und Patienten in der Ivacaftor + BSC-Gruppe und 6 (21 %) in der Placebo + BSC-Gruppe. Der pU gibt jedoch in Modul 5 B selbst an [20], dass der untersuchte Zeitraum von 8 Wochen zu kurz sei, um aussagekräftige Ergebnisse im Endpunkt pulmonale Exazerbationen zu erwarten.
- Der 2. Endpunkt, für den Daten aus beiden Studien zum Zeitpunkt 8 Wochen vorhanden sind, ist die Domäne Atmungssystem des CFQ-R in der Altersgruppe ab 12 Jahre. Hier zeigt sich in der Mittelwertdifferenz nach 8 Wochen jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC von 9,9 in der Studie VX12-770-111 und 6,8 in der Studie VX08-770-102 [21].

In der Gesamtschau kann auf Basis dieser Daten nicht ausreichend sicher angenommen werden, dass die in der Studie VX12-770-111 beobachteten positiven Effekte auch über 8 Wochen hinaus langfristig bestehen bleiben. Zudem ist unbekannt, welche weiteren positiven oder negativen Effekte von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei non-G551D Gating-Mutationen innerhalb einer längeren Behandlung von 24 Wochen auftreten können.

Eine Mindestdauer von 24 Wochen wird somit auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als sachgerecht angesehen. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Ivacaftor um eine Langzeittherapie handelt. 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 für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für UEs. Auch die Richtlinie der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [9].

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

Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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

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 zur Bewertung von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der Gating-Mutationen (Klasse III) G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen aufweisen, umfasst die Studie VX12-770-111. Die Studie ist mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC zu kurz und daher 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 VX12-770-111 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor herangezogen. Die vorgelegte Studie ist jedoch aufgrund ihrer zu kurzen Studiendauer für den randomisierten Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.7.2).

Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX12-770-111 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen 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 Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2). Darüber hinaus ist die Auseinandersetzung des pU mit der Umsetzung des zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 4 B unzureichend (siehe Abschnitt 2.3.2).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren und gibt an, dass daher die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

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

Für die Analyse der Endpunkte im Cross-over-Design stellte der pU jeweils die Ergebnisse nach 8 Wochen Behandlung mit Ivacaftor + BSC (Behandlungsperiode 1 und 2) den

Ergebnissen nach 8 Wochen Behandlung mit Placebo + BSC (Behandlungsperiode 1 und 2) gegenüber. Die Effektschätzung der Behandlungseffekte wurden anhand der Differenzen zum Baselinewert der jeweiligen Periode berechnet. In Behandlungsperiode 1 wurde hierfür die Differenz zwischen Studienbeginn und Woche 8, in Behandlungsperiode 2 die Differenz zwischen Woche 20 und Woche 12 betrachtet, sodass jeweils ein Gesamteffekt über die Dauer von 8 Wochen vorlag.

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 56 geteilt wurde. Die Exazerbationsraten beziehen sich daher auf einen Zeitraum von 8 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 VX12-770-111 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung UEs 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 VX12-770-111 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 berücksichtigt.

Morbidität

- Lungenfunktion mittels FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert)

Das FEV₁ gehört zu den spirometrischen Parametern. In der Studie VX12-770-111 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 VX12-770-111 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) / altersabhängiger z-Score des BMI

Der pU untersucht in seiner Bewertung den 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), in der der BMI als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [22]. Die Untersuchung des Parameters folge zudem den aktuellen Richtlinien der EMA [9].

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 VX12-770-111 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 der im Studienprotokoll geplanten absoluten Veränderung von BMI und BMI z-Score 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.

- 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- / Betreuer-Version.

Die Patientenversionen für Kinder der Altersgruppen von 6 bis 11 Jahren und 12 bis 13 Jahren besteht aus 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung). Bei Kindern von 6 bis 11 Jahren werden die Fragen von einem Interviewer gestellt, während Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren den Fragebogen selbst ausfüllen. Die Patientenversion für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren enthält zusätzlich zu den Domänen der Kinderversionen 1 weitere Domäne zur Symptomatik (Gewichtsprobleme) und 3 weitere Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar; je höher der Wert, desto besser die Symptomatik bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich zu dem CFQ-R Fragebogen für Kinder der Altersgruppe ab 6 bis 11 Jahre bzw. 12 bis 13 Jahre wurde in der Studie VX12-770-111 der CFQ-R für Eltern bzw. Betreuer (Eltern- / Betreuer-Version) eingesetzt. In diesem Fragebogen wird die Einschätzung der Eltern bzw. der Betreuer zur Symptomatik der Erkrankung (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und einzelnen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) abgefragt.

Alle Versionen des Fragebogens werden als valide angesehen [23].

In der Studie VX12-770-111 wurde entsprechend den Altersgruppen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten jeweils die richtigen Fragebogenversionen eingesetzt.

In der Studie VX12-770-111 wurden Patientinnen und Patienten aus Altersgruppen eingeschlossen, für die unterschiedliche Fragebogenversionen vorliegen. Kinder im Alter ab 6 bis 11 Jahre, Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 13 Jahre und Jugendliche und Erwachsenen ab 14 Jahren. Der pU legt in Modul 4 B getrennte Analysen zu Kindern 6 bis 11 Jahre und gepoolte Analysen zu den Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre vor, sofern die Domänen in beiden Fragebogen Versionen (12- bis 13-Jährige und Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene) vertreten waren. Es handelt sich um ein gemeinsames Fragebogensystem, das unterschiedliche Versionen für die jeweiligen Altersgruppen vorsieht. In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass eine gemeinsame Analyse der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für die Domänen die in beiden Fragebogenversionen enthalten sind adäquat ist. Es zeigen sich zwar zwischen den beiden Fragebogen Unterschiede in der Art und Anzahl der je Domäne eingehenden Items, jedoch messen die entsprechenden Items die jeweils gleiche Domäne für die jeweilige Altersgruppe. Die gemeinsamen Analysen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für die Domänen der Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung) werden daher ergänzend dargestellt. Auswertungen zu Domänen, die gemäß Fragebogensystem nur bei Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen erhoben werden (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung) werden entsprechend nur für diese Altersgruppe berücksichtigt.

Die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei Kindern von 6 bis 11 Jahren über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über den CFQ-R (Patientenversion, Altersgruppe 6 bis 11 Jahre) abgebildet. Für Kinder von 6 bis 11 Jahren werden zusätzlich die Ergebnisse der Eltern- / Betreuer-Version als nicht in der ergänzenden Betrachtung der Kurzzeiteffekte berücksichtigte Endpunkte dargestellt.

Für alle Domänen des CFQ-R stellt der pU jeweils Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderung der Punktzahl zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn mittels MMRM dar. Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R legt der pU zudem Responderanalysen vor. Eine Zunahme (Verbesserung) von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem betrachtet der pU als minimale klinisch relevante Differenz [24].

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 Analyse für alle Domänen des CFQ-R im Studienprotokoll vorgesehen war. 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 ergänzend dargestellt.

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

- pulmonale Exazerbationen

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

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

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen:

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

und legt für alle 3 Operationalisierungen folgende Auswertungen vor: Anzahl der 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 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 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 ab 14 Jahren 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 6 bis 11 Jahre und Kinder ab 12 bis 13 Jahre sind die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten. Für Kinder ab 6 bis 11 Jahre werden zudem ergänzend die Ergebnisse der Eltern- / Betreuer-Version dargestellt.

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

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.

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

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

- UEs, die mit der Studienmedikation assoziiert waren

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

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

- SUEs

SUEs sind ein patientenrelevanter Endpunkt. Aus der Betrachtung der Ergebnisse (siehe Anhang A) wird jedoch ersichtlich, dass die Erfassung der SUEs zu einem relevanten Anteil das PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ enthält. Diese Ereignisse sind auf die Grunderkrankung zurückzuführen. Eine adäquate Operationalisierung des Endpunkts SUEs ist aber eine Auswertung der SUEs ohne diese Exazerbationsereignisse. Eine solche Auswertung legt der pU nicht vor. Die Ergebnisse aus der vom pU vorgelegten Analyse zu SUEs sind nicht verwertbar. Außerdem findet das Cross-over-Design in den Auswertungen (Berechnung des RR) keine Berücksichtigung (siehe Abschnitt 2.4.2). Aus diesen beiden Gründen sind die Effekte für den Endpunkt SUEs nicht interpretierbar.

- 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. Während den 8-wöchigen Behandlungsperioden hat keine Patientin oder Patient die Therapie wegen UEs abgebrochen.

- spezifische UEs

Spezifische UEs 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, da das Vorgehen des pU zur Berechnung des RR in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen nicht sachgerecht ist (siehe Abschnitt 2.4.2). Aufgrund des Studiendesigns können anhand der vorhandenen Daten auch keine eigenen Berechnungen durchgeführt werden. Es wurden keine spezifischen UEs aufgrund des Krankheitsbildes 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 4.3.1.3.20 sind die Grundzüge des Umgangs mit Subgruppen verständlich beschrieben.

Subgruppenmerkmale

Für die Darstellung der Ergebnisse der Studie VX12-770-111 werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa)
- FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn (< 70 %, ≥ 70 % bis ≤ 90 %, > 90 %)
- *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn (ja, nein)

Alle berücksichtigten Subgruppenmerkmale waren a priori geplant.

Für die Domänen, die über den CFQ-R 6 bis 11 Jahre erfasst wurden, führt der pU für die Merkmale Geschlecht, Region, FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) zu Studienbeginn, *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion keine Subgruppenanalysen durch, da nur 8 Kinder dieser Altersgruppe angehörten. Das Vorgehen bei einer Gruppe von 8 Patientinnen und Patienten keine weiteren Subgruppenanalysen durchzuführen, ist sachgerecht.

Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests durch Hinzunahme eines Wechselwirkungsterms in den ursprünglich verwendeten Modellen bewertet. Für UEs verwendet der pU Generalized Estimating Equations (GEE)-Modelle mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Wechselwirkung zwischen Behandlung und jeweiliger Subgruppe.

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.

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, dass die Studie VX12-770-111 einen direkten Vergleich von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC abbilde. Das Verzerrungspotenzial sei gering und die statistischen Verfahren ausreichend beschrieben und valide. Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU neben der Beurteilung der Lebensqualität, die Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁) und des Körpergewichts (BMI bzw. altersabhängiger z-Score). FEV₁ betrachtet der pU zudem als Surrogat für Mortalität. Die Analysen zu pulmonalen Exazerbationen beschreibt der pU als zusätzliche Auswertungen.

Wie in Abschnitt 2.3 erläutert, ist die Studie VX12-770-111 aufgrund der kurzen Studiendauer nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die in der Studie VX12-770-111 eingesetzte Begleitbehandlung stellt zudem keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Dies reduziert die Aussagesicherheit der Kurzeitergebnisse, welche in der vorliegenden Dossierbewertung allerdings lediglich ergänzend dargestellt werden. Die Auswahl patientenrelevanter Endpunkte des pU stimmt nicht mit der Auswahl in dieser Bewertung überein (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Eine sachgerechte Validierung von FEV₁ als Surrogat für Mortalität legt der pU nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

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 des Teil 1 (randomisierte Studienphase) der Studie VX12-770-111 dar. Unterstützend führt er Daten an, die 24-Wochen-Analysen der 18 Patientinnen und Patienten der Behandlungssequenz Placebo → Ivacaftor ab Woche 12 zusammen mit dem 1-armigen Teil 2 der Studie bis Woche 36, also insgesamt 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor zeigen. Für die Endpunkte, für welche sich nach 8 Wochen Behandlung positive Effekte zeigen (verschiedene Domänen in der gepoolten Analyse des CFQ-R ab 12 Jahre, siehe Abschnitt 2.4.5), stellt der pU keine Ergebnisse nach 24 Wochen dar. Zudem stellt der pU die Daten der

35 Patientinnen und Patienten dar, die im Rahmen der Studie VX12-770-112 über 104 Wochen Ivacaftor erhielten. Den Zusatznutzen leitet der pU explizit ausschließlich aus den 8-Wochen-Ergebnissen des Teil 1 der Studie VX12-770-111 ab. Er schätzt die Qualität der Studie VX12-770-111 als hoch ein und leitet für alle Altersgruppen (ab 6 Jahre) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Es wird dem pU darin gefolgt, dass der Teil 2 der Studie VX12-770-111 sowie die Studie VX12-770-112 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind, da in diesen Studien ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zudem auch der Teil 1 der Studie VX12-770-111 wegen der kurzen Behandlungsdauer von 8 Wochen nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zur Einschätzung des übergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und zu den einzelnen vom pU betrachteten Endpunkten siehe Abschnitt 2.3.2, 2.4.2 und 2.7.4.3.2.

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

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 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 assoziierten Mortalität. Zur Unterstützung seiner Einschätzung zur Surrogatvalidität verweist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [25], eine Stellungnahme des BfArM [22] und eine Reihe von Publikationen [26-30]. 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 [31].

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 [15] korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Berichtsband 2012 [32] und den aktuellen Berichtsband 2017 [33] des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran. Der Berichtsband 2017 liefert Daten aus 91 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6106 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

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

1) Der pU zieht 6055 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs des Berichtsbandes 2017 heran, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde [33].

2) Aus dem Berichtsband 2012 [32] entnimmt der pU die Häufigkeit der S549N-Mutation innerhalb der Gruppe der Patienten, bei denen der Genotyp bestimmt wurde, da diese Information im aktuellen Berichtsband 2017 nicht dargestellt ist. Unter Berücksichtigung der homozygoten Patienten bestimmt er den Anteil der Patienten, bei dem diese Mutation in der Gruppe der getesteten Patienten vorliegt mit 0,057 %. Anteile zu weiteren Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in der entsprechenden Tabelle 6.7 [32, S.40] im Berichtsband 2012 sowie im Berichtsband 2017 [33] nicht explizit aufgeführt. Um diese Unterschätzung auszugleichen, nimmt der pU zusätzlich eine Obergrenze von 0,1 % an.

3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in einem Alter von ≥ 6 Jahren. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [33] den Anteil der Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren (14,75 %), den Anteil der Patientinnen und Patienten von 12 bis 17 Jahren (14,75 %) und den Anteil der Patientinnen und Patienten von ≥ 18 Jahren (58,10 %) im Register-Auswertungskollektiv. Zusammen sind es 87,6 % der Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Der pU trifft des Weiteren die Annahme, dass die Anzahl der Kinder über 6 Jahren, die weniger als 25 kg wiegen sehr gering ist und somit in den Berechnungen nicht weiter zu berücksichtigen ist.

4) Mit einem GKV-Anteil von 87,2 % [34,35] geht der pU von 2 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 2 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet 6055 Patientinnen und Patienten mit Genotypisierung im Jahr 2017 [33]. 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 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [37] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Dem Berichtsband des Deutschen Mukoviszidose-Registers für das Jahr 2012 lässt sich die Häufigkeit der S549N-Mutation entnehmen [32], jedoch nicht die Häufigkeit der restlichen Mutationen. Im aktuellen Berichtsband finden sich keine Informationen zu den zu betrachtenden Mutationen. Daher besteht eine Unsicherheit für diese Anteilswerte, auch wenn der pU versucht, durch Aufrundung diese Unsicherheit aufzufangen.

Im Rahmen der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2014 [38] im gleichen Anwendungsgebiet wurden auf Basis einer spezifischen Anfrage an das Deutsche Mukoviszidose-Registers eine Anzahl von 10 bis 11 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Diese Zahl kann trotz der beschriebenen Unsicherheiten als Näherung herangezogen werden.

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

Für die Jahre 2019 bis 2021 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5,2 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2017 im Deutschen Mukoviszidose-Register [33,39] 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 [33] 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. 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 [15].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [15].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (wie z. B. Leberfunktionstest) an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [15].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [15] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 2 bis 4 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2014 [38] im gleichen Anwendungsgebiet lassen sich 10 bis 11 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von Ivacaftor sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	2–4	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Aus der Dossierbewertung zu Ivacaftor aus dem Jahr 2014 [38] im gleichen Anwendungsgebiet lassen sich 10 bis 11 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnehmen.

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	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	262 260,96– 262 276,92	Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BSC	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	patienten-individuell unterschiedlich	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Kalydeco-Tabletten (Anwendungsgebiete A, B und D)

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Kalydeco-Monotherapie

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

Versäumte Dosis

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

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

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

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

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Tabelle 1-23: Dosierungsempfehlungen für die Kalydeco-Monotherapie

	Kalydeco-Monotherapie
Leichte Einschränkung (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung
Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich.
Schwere Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)	Anfangsdosis: Eine Tablette Ivacaftor 150 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kalydeco-Monotherapie bei Kindern unter 12 Monaten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

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

Art der Anwendung

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

Kalydeco-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

Gegenanzeigen

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

Kalydeco-Granulat (Anwendungsgebiete C und E)

Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit CF ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Tabelle I-24: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 12 Monaten

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

Versäumte Dosis

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht zwischen 14 kg und weniger als 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark

eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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

Gegenanzeigen

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have a non-G551D CFTR gating mutation (KONNECTION) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.10.2014 [Zugriff: 04.06.2019]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614470>.
4. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2014; 13(6): 674-680.
5. Vertex Pharmaceuticals. Study of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have a non-G551D CFTR gating mutation [online]. In: International Clinical Trials Registry Plattform. 21.08.2017 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000388-26-BE>.
6. A phase 3, two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study with an open-label period to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have a non-G551D CFTR gating mutation: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000388-26/results>.
7. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study with an open-label period to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have a non-G551D-CFTR gating mutation: study VX12-770-111; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
8. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, two-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study with an open-label period to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have a non-G551D-CFTR gating mutation: study VX12-770-111; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
9. 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.

10. 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.
11. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 205-216.
12. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis; 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62(4): 360-367.
13. 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.
14. 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.
15. Vertex. Kalydeco 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 02.10.2019]. 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. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2): 153-178.
19. European Medicines Agency. Kalydeco: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002494/II/0009 [online]. 26.06.2014 [Zugriff: 05.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
20. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): clinical overview, CTD Abschnitt 2.5; Addendum 5.
21. European Medicines Agency. Kalydeco (ivacaftor): rapporteur clinical critical assessment report; clinical aspects; extension of indication; procedure no. EMEA/H/C/002494/II/009. 2014.
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
23. 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.

24. 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.
25. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 91).
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut; 2013. URL: http://muko.info/fileadmin/redaktion/files_gruppen/muko_institut/Qualitaetsversicherung_Internet_2012.pdf.
33. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017. 2018.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2017 [online]. [Zugriff: 07.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

35. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18Bund [online]. 06.2018 [Zugriff: 07.06.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-09 [online]. 26.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 258). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-09_Ivacaftor-neues-Anwendungsgebiet_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
39. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. 2017.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

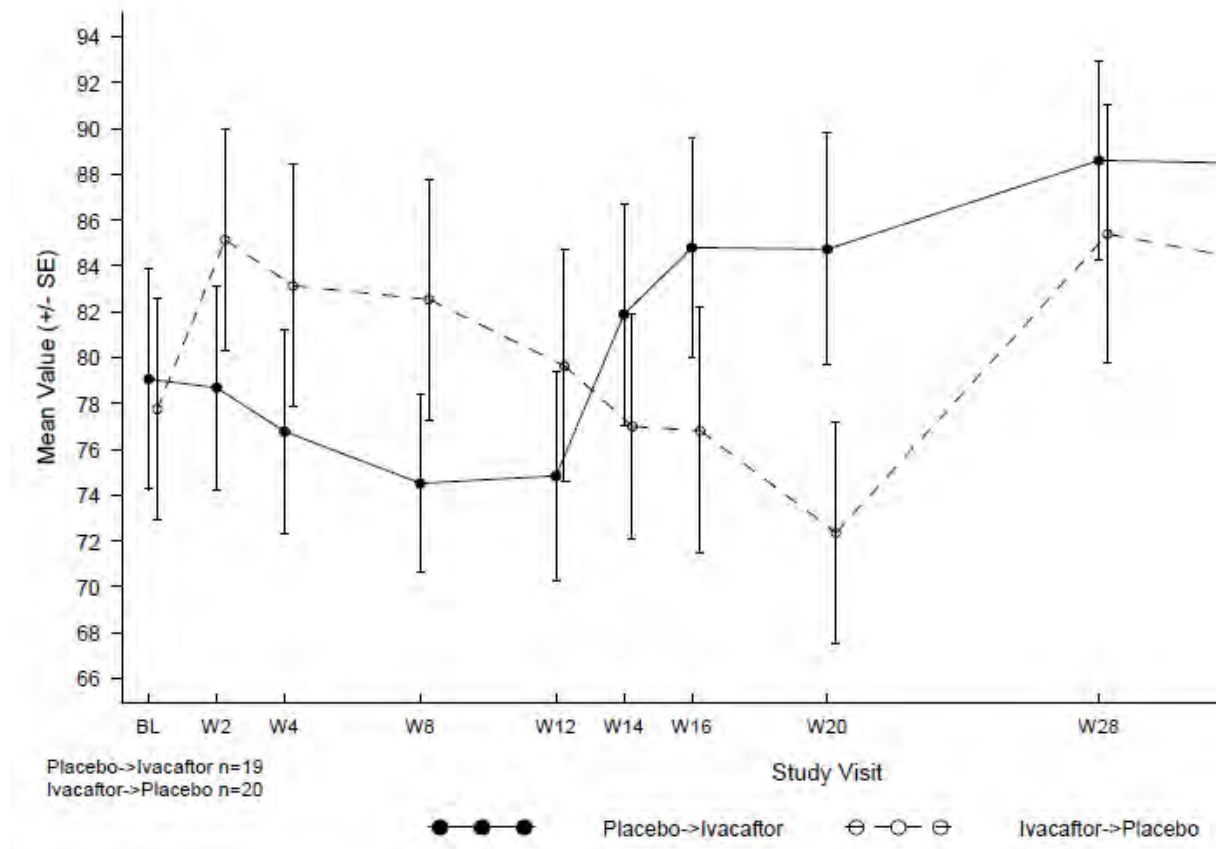
Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sollte eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs) erfolgen, die zum Abbruch geführt haben. In der Studie VX12-770-111 traten allerdings keine Abbrüche wegen UEs auf.

Tabelle 23: Häufige UEs während 8 Wochen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N ^b = 38	Placebo + BSC N ^b = 37
VX12-770-111		
Gesamtrate UEs	28 (73,7)	31 (83,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (39,5)	17 (45,9)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	9 (23,7)	11 (29,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (31,6)	16 (43,2)
Husten	6 (15,8)	7 (18,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (23,7)	2 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (15,8)	13 (35,1)
Abdominalschmerz	1 (2,6)	4 (10,8)
Uebelkeit	1 (2,6)	4 (10,8)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (13,2)	6 (16,2)
Kopfschmerz	3 (7,9)	5 (13,5)
Untersuchungen	4 (10,5)	3 (8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (10,5)	1 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (10,5)	6 (16,2)
a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

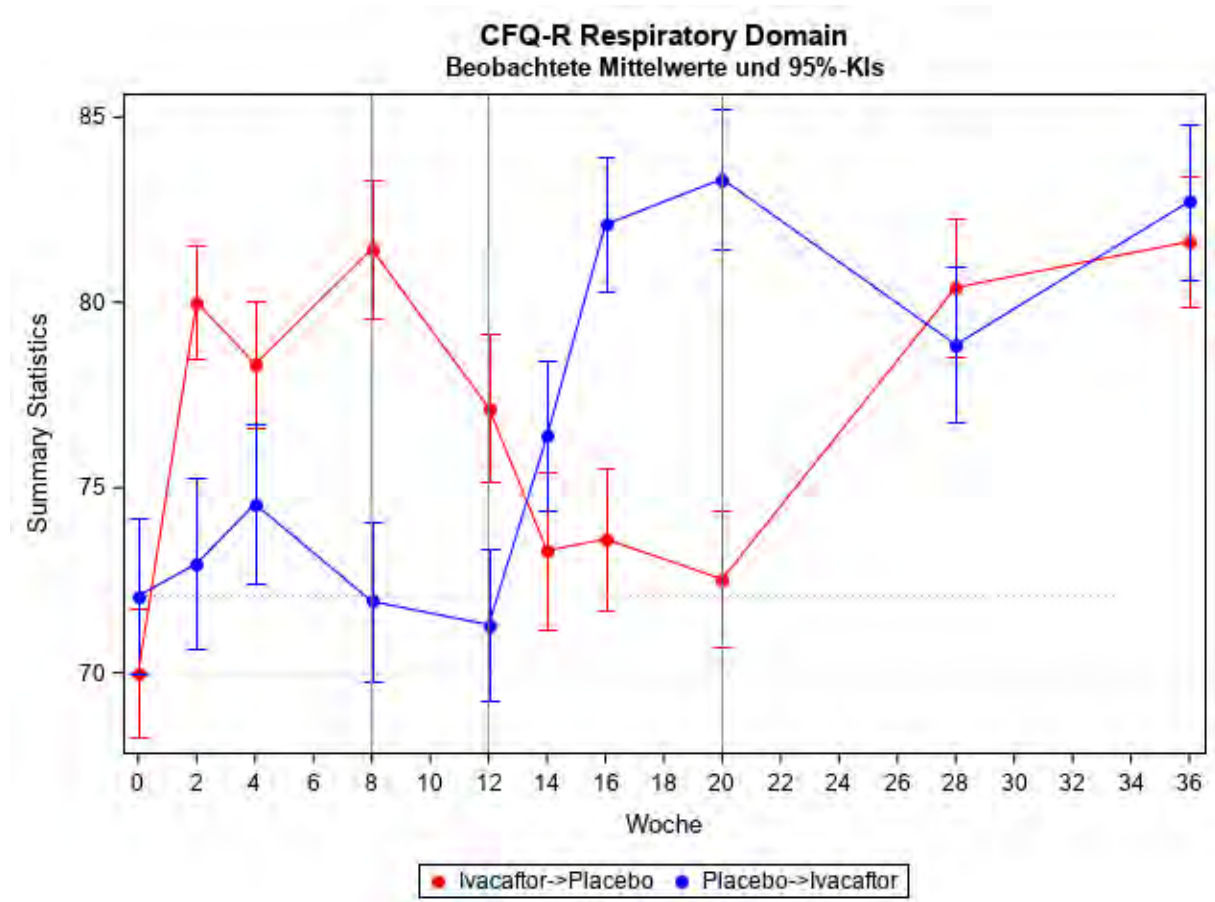
Tabelle 24: Häufige SUEs während 8 Wochen Behandlungsdauer – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Ivacaftor + BSC N ^b = 38	Placebo + BSC N ^b = 37
VX12-770-111		
Gesamtrate SUEs	4 (10,5)	7 (18,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (5,3)	6 (16,2)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	2 (5,3)	6 (16,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (5,4)
<p>a: MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. In die Auswertung gehen aufgrund des Cross-over-Designs Patientinnen und Patienten aus beiden Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.</p> <p>BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Anhang B – Abbildungen zu FEV₁ und CFQ-R im Studienverlauf

Behandlungsperiode 1: Behandlungsbeginn (BL) bis Woche (W8); Auswaschphase: W8 bis Woche 12 (W12);
Behandlungsperiode 2: W12 bis Woche 20 (W20). Ab Woche 20 (W20) bekamen alle Studienteilnehmenden
Ivacaftor.

Abbildung 2: FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) im Studienverlauf.



CFQ-R Domäne Atmungssystem im Studienverlauf: Eigene Berechnung aus den im Dossier vorhandenen Daten.
 Behandlungsperiode 1: Behandlungsbeginn (Woche 0) bis Woche 8; Auswaschphase: Woche 8 bis Woche 12;
 Behandlungsperiode 2: Woche 12 bis Woche 20. Ab Woche 20 bekamen alle Studienteilnehmenden Ivacaftor.

Abbildung 3: CFQ-R Domäne Atmungssystem im Studienverlauf

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

Externe Sachverständige

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

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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