



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4	Therapiekosten	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40

5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	40
5.2	Stellungnahme Professor Tümmler.....	88
5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	96
5.4	Stellungnahme der AG Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V.....	103
5.5	Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan	108
5.6	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	119
5.7	Stellungnahme der DGP und AGAM, PD Dr. Schwarz	130
5.8	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	135
5.9	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	141
5.10	Stellungnahme Professor Fischer	146
5.11	Stellungnahme Dr. Poplawska.....	149
D.	Anlagen	158
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	158
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	178

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V müssen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden. Das heißt bei diesen Arzneimitteln muss das vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstellende Dossier – solange die Privilegierung von Gesetzes wegen greift – keine Angaben zum medizinischen Nutzen bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Überschreitet der Umsatz des Orphan Drug mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten in einem anhängigen Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V einen Betrag von 50 Millionen Euro, ist der G-BA dazu berechtigt, den pharmazeutischen Unternehmer aufzufordern, ein Dossier für die Einleitung eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO mit vollständigen Nachweisen nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V vorzulegen. Das Verfahrensprivileg der nur eingeschränkten Prüftiefe bei der Nutzenbewertung entfällt. Die Verfahrensprivilegierung ist für Arzneimittel angemessen, die aufgrund ihrer Zulassung für seltene Erkrankungen einen nur geringen Umsatz haben. Erreicht der pharmazeutische Unternehmer mit dem Arzneimittel indes in der gesetzlichen Krankenversicherung einen Umsatz von mehr als 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten, ist es auch ihm zuzumuten, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen und hierfür ein vollständiges Dossier insbesondere zum Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Am 22.01.2021 wurde durch den G-BA auf der Grundlage von Angaben nach § 84 Abs. 5 Satz 4 SGB V ermittelt, dass der Umsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten 50 Millionen Euro überschritten hat. Das vom pharmazeutischen Unternehmer nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 11, 2. Halbsatz SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO vorgelegte Dossier ohne Nachweis des medizinischen Nutzens gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V und ohne Zusatznutzennachweis im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V ist für die vom G-BA nunmehr, nach Wegfall der Verfahrenserleichterungen infolge Umsatzschwellenüberschreitung durchzuführende Nutzenbewertung nicht vollständig.

Mit Schreiben vom 28.01.2021 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer gem. § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V dazu auf, ein vollständiges Dossier unter Vorlage der Nachweise

nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 7 VerfO für die Nutzenbewertung vorzulegen und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nachzuweisen. In dem Aufforderungsschreiben wurde der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen, dass es aufgrund des parallel in dem Spiegelverfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation) vorgelegten Dossiers möglich ist, eine Nutzenbewertung des im vorliegenden Verfahren vorgelegten Dossier nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem o.g. Spiegelverfahren vorzunehmen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde zudem darauf hingewiesen, dass die Drei-Monats-Frist des 5. Kapitel § 12 Nr. 2 G-BA VerfO dann nicht gilt, wenn er sein Einverständnis bzgl. der Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG im Spiegelverfahren erteilt, da diese Frist maßgeblich daran anknüpft, dass der pharmazeutische Unternehmer ein vollständiges zweites Dossier einreicht. Mit der seitens des pharmazeutischen Unternehmers am 28. Januar 2021 schriftlich erteilten Zustimmung zur Nutzenbewertung des Dossiers nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des Spiegelverfahrens ist die Einreichung eines zweiten vollständigen Dossiers obsolet geworden.

Parallel zum vorliegenden Verfahren zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird die Dossierbewertung zu Ivacaftor im übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-18; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-77; Addendum A21-03) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ sind CFTR-Modulatoren in folgenden Wirkstoffkombinationen zugelassen: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) sowie Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA)

Zur symptomatischen Therapie der CF sind zusätzlich folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam, Carbocistein¹, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin², Meronem, Mannitol, Pankreatin, Tobramycin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.

¹ Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

² Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“, liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Für TEZ/IVA als Kombinationsbehandlung mit IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ nach erneuter Bewertung durch Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. € (Beschluss vom 17. Dezember 2020) kein Zusatznutzen festgestellt.
- Für IVA als Kombinationsbehandlung mit TEZ/IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 20.02.2020) kein Zusatznutzen festgestellt.
- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patienten die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende weitere Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ (Beschluss vom 15. August 2019) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.
- Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für eine F508del-Mutation sind, kommen die für diese Mutation zugelassenen Wirkstoffkombinationen LUM/IVA oder TEZ/IVA + IVA gleichermaßen infrage, daher wird eine Behandlung mit LUM/IVA oder TEZ/IVA + IVA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie mit den oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) wie folgt bewertet:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind

Es liegt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ursprünglich die 4-wöchige Studie VX17-445-103 (nachfolgend Studie 103) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) eingereicht.

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Studie 109 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, kontrollierte Phase-III-Studie. Die insgesamt 178 eingeschlossenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (IVA/TEZ/ELX + IVA; N=88) oder den Vergleichsarm (TEZ/IVA + IVA; N=88) randomisiert, stratifiziert nach FEV₁ (< 70 % / ≥ 70 %), Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre) und Einnahme eines CFTR-Modulators (ja / nein). Es musste eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, sowie zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorliegen. Es wurde Endpunkte in den Kategorien Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben. Die Studiendauer der Studie 109 betrug 24 Wochen.

Mortalität

In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde auf zwei Arten ausgewertet:

Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde als Sicherheitsendpunkt über den Preferred Term (PT) „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben. Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde ebenfalls als Sicherheitsendpunkt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben.

Dies stellt eine Abweichung von früheren Verfahren dar, in denen eine pulmonale Exazerbation dann festgestellt wurde, wenn mindestens vier von zwölf definierten Kriterien (z.B. Fieber, vermehrte Dyspnoe, Hämoptyse u. a.) erfüllt wurden sowie eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich wurde. Es bestehen Unsicherheiten, ob die gemäß PT erhobenen pulmonalen Exazerbationen auch gemäß bislang anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären und ob somit hierdurch ein unterschiedliches Patientenkollektiv adressiert wird. Trotz des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials wird die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht grundsätzlich in Frage gestellt.

Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben, wodurch die Verzerrung

der Erfassung des Morbidität-Endpunktes als gering anzusehen ist. Der Fokus dieser Auswertung liegt auf den schwerwiegenden Ereignissen und ist im konkreten Fall als Annäherung an den Endpunkt Hospitalisierung durch pulmonale Exazerbationen anzusehen.

In beiden Auswertungen zeigt sich ein unterschiedlicher Fokus, so dass beide als relevante Information zur Ableitung eines Zusatznutzens interpretiert werden.

Insgesamt zeigt sich sowohl bei pulmonalen Exazerbationen als auch bei schwerwiegenden pulmonalen Exazerbationen ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Gemäß dem aktuellen Vorgehen des IQWiG Methodenpapier 6.0³ erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responderschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)

³ Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.

In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.

In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.

Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst und umfasste die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.

Auch hier hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Detail zeigte sich im Endpunkt der Kategorie spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für Frauen zeigte sich

kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese spezifische UA in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die Studie 109 mit einem direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA herangezogen. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im direkten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen sowie für die Domänen der Kategorie Symptomatik des CFQ-R (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Domänen der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der RCT 109 mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung nur einer eingeschlossenen Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA). Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Handelsname: Kaftrio) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX18-445-109 vorgelegt, in der die Gabe von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Dauer von 24 Wochen untersucht wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen, sowie in diversen Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) der Kategorie Symptomatik (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.

In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen sowie in den Domänen gastrointestinale Symptome, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (17. Dezember 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019].

wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %⁵ (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Tezacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	150 mg/100 mg/200 mg	150 mg/100 mg/200 mg	2 x 75 mg/50 mg/100 mg	365	730 x 75 mg/50 mg/100 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tezacaftor/Ivacaftor	100 mg/150 mg	100 mg/150 mg	1 x 100 mg/150 mg	365	365 x 100 mg/150 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Lumacaftor/Ivacaftor	400 mg/250 mg	800 mg/500 mg	4 x 200 mg/125 mg	365	1460 x 200 mg/125 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	56 FTA	12.867,29 €	1,77 €	734,27 €	€12.131,25 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ivacaftor	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tezacaftor/Ivacaftor	28 FTA	6.404,90 €	1,77 €	365,20 €	6.037,93 €
Ivacaftor	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Lumacaftor/Ivacaftor	112 FTA	12.076,19 €	1,77 €	689,09 €	11.385,33 €
Abkürzungen: FTA=Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Das vom IQWiG erstellten Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss 18. Februar 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT 23.03.2021 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions-(MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Lumacaftor/Ivacaftor
oder
Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen sowie den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteile in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie VX18-445-109 (parallele, doppelblinde RCT über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA)

Mortalität

Studie VX18-445-109 Endpunkt-kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA	TEZ/IVA + IVA	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Dezember 2020) und des Amendments, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert
Morbidität					
Pulmonale Exazerbationen^{b)}					
pulmonale Exazerbationen	87	10 (11,5)	88	36 (40,9)	0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^{c)}	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d)}					
Atmungs-system ^{e)}	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	4,50 ^{f)} [2,32; 8,69]; < 0,0001
gastrointestinale Symptome ^{e)}	87	8 (9,2)	88	9 (10,23)	0,89 ^{f)} [0,36; 2,22]; 0,8179
Gewichts- probleme ^{g)}	78	22 (28,21)	80	8 (10,0)	2,82 ^{f)} [1,34; 5,95]; 0,0065

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA				
	Baseline ^{h)}		Baseline ^{h)}		MD ⁱ⁾ [95 %-KI]; p-Wert; Hedges' g [95%-KI]				
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)
Morbidität									
FEV1%									
FEV1 - absolute Veränderung	87	63,0 (16,7)	86	11,2 (0,7)	88	64,2 (15,1)	87	1,0 (0,7)	10,2 [8,2; 12,1]; < 0,0001
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)									
Schweiß- chlorid - absolute Veränderung	87	89,0 (12,2)	87	-46,2 (1,3)	88	89,8 (11,7)	88	-3,4 (1,2)	-42,8 [-46,2; -39,3]; < 0,0001

Studie VX18-445- 109 Endpunkt kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA				TEZ/IVA + IVA				IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		Baseline ^{h)}		Absolute Veränder- ung zu Woche 24		MD ⁱ⁾ [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Body-Mass-Index (BMI)									
Absolute Veränderung im BMI	87	21,17 (3,43)	61	1,59 (0,13)	88	21,92 (3,89)	62	0,15 (0,13)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,0001
BMI (alters- abhängiger z-Score)	28	-0,79 (0,98)	16	0,47 (0,11)	30	-0,33 (0,95)	19	-0,04 (0,10)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,0018

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{j)} [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d)}					
Körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,59)	88	7 (7,95)	3,47 [1,58; 7,63]; 0,002
Gefühlslage	87	8 (9,2)	88	6 (6,82)	1,35 [0,49; 3,72]; 0,564
Vitalität ^{g)}	78	25 (32,05)	80	13 (16,25)	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0248
Soziale Einschränkungen	87	10 (11,49)	88	3 (3,41)	3,37 [0,96; 11,83]; 0,0578
Rollenfunktion ^{g)}	78	16 (20,51)	80	5 (6,25)	3,28 [1,26; 8,52]; 0,0147
Körperbild	87	11(12,64)	88	8 (9,09)	1,39 [0,59; 3,29]; 0,4528
Essstörungen	87	11 (12,64)	88	5 (5,68)	2,22 [0,81; 6,14]; 0,1224
Therapiebelastung	87	19 (21,84)	88	8 (9,09)	2,40 [1,11; 5,19]; 0,0259

Subjektive Gesundheits-einschätzung ^{g)}	78	26 (33,33)	80	8 (10,0)	3,33 [1,61; 6,91]; 0,0012
---	----	------------	----	----------	---------------------------

Nebenwirkungen

Studie VX18-445-109 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^{a)} [95%-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^{k)}					
UE (ergänzend dargestellt)	87	77 (88,5)	88	75 (85,2)	- ^{l)}
UE CTCAE Grad ≥ 3	87	6 (6,9)	88	4 (4,5)	1,52 [0,44; 5,19]; 0,507
SUE	87	4 (4,6)	88	6 (6,8)	0,67 [0,27; 2,31]; 0,53
Abbruch wegen UEs	87	1 (1,1)	88	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,575
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) ^{c)}	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 ^{d)}
<p>a) Darstellung in Modul 4 ohne Angabe zur genauen Berechnung von RR und p-Wert.</p> <p>b) Die Erhebung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich als PT im Rahmen der Erfassung von UE.</p> <p>c) Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung (A20-77 und A21-03): Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))</p> <p>d) Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik/ einer besseren Lebensqualität.</p> <p>e) Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“.</p> <p>f) Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.</p> <p>g) Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.</p> <p>h) Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.</p> <p>i) LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung x Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariate.</p> <p>j) Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.</p> <p>k) UE, die mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.</p> <p>l) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.</p>					
<p>Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n: Größe der Teilprobe; N: Gesamtstichprobengröße; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung;</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind
ca. 2400 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €
+ Ivacaftor	100.977,84 €
<i>Gesamtkosten</i>	259.117,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	78.708,73 €
+ Ivacaftor	100.977,84 €
<i>Gesamtkosten:</i>	179.686,57 €
oder	
Lumacaftor/Ivacaftor	148.415,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 23. März 2021
BAnz AT 23.03.2021 B4
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
(Überschreitung 50-Mio.-Euro-Grenze, Zystische Fibrose,
Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren
(homozygot bzgl. F508del-Mutation))**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 15.03.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions-(MF)-Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑ ↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen sowie den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑ ↑	Vorteile in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2020) und des Amendments, sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie VX18-445-109 (parallele, doppelblinde RCT über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA)

Mortalität

Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA	TEZ/IVA + IVA	IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
Mortalität			

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

Morbidität

Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA RR ^a [95%-KI]; p-Wert
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	
Morbidität					

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen^b

pulmonale Exazerbationen	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		0,28 [0,15; 0,53]; < 0,001
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	
pulmonale Exazerbationen	87	10 (11,5)	88	36 (40,9)	
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^c	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010

Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d

Atmungssystem ^e	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		4,50 ^f [2,32; 8,69]; < 0,0001
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	
Atmungssystem ^e	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	
gastrointestinale Symptome ^e	87	8 (9,2)	88	9 (10,23)	0,89 ^f [0,36; 2,22]; 0,8179
Gewichtsprobleme ^g	78	22 (28,21)	80	8 (10,0)	2,82 ^f [1,34; 5,95]; 0,0065

Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA				TEZ/IVA + IVA				IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA MD ^j [95 %-KI]; p-Wert; Hedges' g [95%-KI]
	Baseline ^h		Absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline ^h		Absolute Veränderung zu Woche 24		
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Morbidität									

Morbidität

FEV1%

FEV1 – absolute Veränderung	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		10,2 [8,2; 12,1]; < 0,0001
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
FEV1 – absolute Veränderung	87	63,0 (16,7)	86	11,2 (0,7)	

Schweißchloridkonzentration (*ergänzend dargestellt*)

Schweißchlorid – absolute Verände- rung	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		-3,4 (1,2)	-42,8 [-46,2; -39,3]; < 0,0001
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Schweißchlorid – absolute Verände- rung	87	89,0 (12,2)	87	-46,2 (1,3)		



Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA				TEZ/IVA + IVA				IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	Baseline ^h		Absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline ^h		Absolute Veränderung zu Woche 24		MD ^j [95 %-KI]; p-Wert; Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Body-Mass-Index (BMI)									
Absolute Veränderung im BMI	87	21,17 (3,43)	61	1,59 (0,13)	88	21,92 (3,89)	62	0,15 (0,13)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,0001
BMI (altersabhängiger z-Score)	28	-0,79 (0,98)	16	0,47 (0,11)	30	-0,33 (0,95)	19	-0,04 (0,10)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,0018
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA			TEZ/IVA + IVA			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA		
	N	Personen mit Ereignis, n (%)		N	Personen mit Ereignis, n (%)		RR ⁱ [95 %-KI]; p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^d									
Körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,59)		88	7 (7,95)		3,47 [1,58; 7,63]; 0,002		
Gefühlslage	87	8 (9,2)		88	6 (6,82)		1,35 [0,49; 3,72]; 0,564		
Vitalität ^g	78	25 (32,05)		80	13 (16,25)		1,97 [1,09; 3,57]; 0,0248		
Soziale Einschränkungen	87	10 (11,49)		88	3 (3,41)		3,37 [0,96; 11,83]; 0,0578		
Rollenfunktion ^g	78	16 (20,51)		80	5 (6,25)		3,28 [1,26; 8,52]; 0,0147		
Körperbild	87	11 (12,64)		88	8 (9,09)		1,39 [0,59; 3,29]; 0,4528		
Essstörungen	87	11 (12,64)		88	5 (5,68)		2,22 [0,81; 6,14]; 0,1224		
Therapiebelastung	87	19 (21,84)		88	8 (9,09)		2,40 [1,11; 5,19]; 0,0259		
Subjektive Gesundheitseinschätzung ^g	78	26 (33,33)		80	8 (10,0)		3,33 [1,61; 6,91]; 0,0012		
Nebenwirkungen									
Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA			TEZ/IVA + IVA			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA		
	N	Personen mit Ereignis, n (%)		N	Personen mit Ereignis, n (%)		RR ^h [95 %-KI]; p-Wert		
Nebenwirkungen^k									
UE (ergänzend dargestellt)	87	77 (88,5)		88	75 (85,2)		— ^l		
UE CTCAE Grad ≥ 3	87	6 (6,9)		88	4 (4,5)		1,52 [0,44; 5,19]; 0,507		
SUE	87	4 (4,6)		88	6 (6,8)		0,67 [0,27; 2,31]; 0,53		
Abbruch wegen UEs	87	1 (1,1)		88	2 (2,3)		0,51 [0,05; 5,48]; 0,575		



Studie VX18-445-109 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA		TEZ/IVA + IVA		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. TEZ/IVA + IVA
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE) ^c	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 ^d

- a Darstellung in Modul 4 ohne Angabe zur genauen Berechnung von RR und p-Wert.
- b Die Erhebung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte ausschließlich als PT im Rahmen der Erfassung von UE.
- c Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung (A20-77 und A21-03): Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))
- d Score: 0 – 100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik/einer besseren Lebensqualität.
- e Gepoolte Version „Kinder von 12 bis 13 Jahren“ und „Jugendliche und Erwachsene“.
- f Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.
- g Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- h Definiert als die jüngste nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsperiode.
- i LS Mittelwertdifferenz basierend auf einem MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung x Visite als feste Effekte im Modell und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) sowie Einnahme von CFTR-Modulatoren bei Screening (ja vs. nein) als Kovariate.
- j Generalisiertes lineares Modell mit der Variable „Behandlungsgruppe“ unter Verwendung einer Binomialverteilung mit log-link-Funktion.
- k UE, die mit dem MedDRA Preferred Term „infective exacerbations of cystic fibrosis“ kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.
- l Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n: Größe der Teilprobe; N: Gesamtstichprobengröße; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind
ca. 2 400 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.
4. Therapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158 139,51 €
+ Ivacaftor	100 977,84 €
Gesamtkosten	259 117,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	78 708,73 €
+ Ivacaftor	100 977,84 €
Gesamtkosten:	179 686,57 €
Oder	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 415,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2020 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zu der Anzahl der Patienten wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
- **Handelsname:** Kaftrio
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-585)

Modul 1

(PDF 397.92 kB)

Modul 2

(PDF 686.75 kB)

Modul 3

(PDF 1.30 MB)

Modul 4

(PDF 10.87 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 305.85 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/>

01.12.2020 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1.22 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 185.56 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 11.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor - 2020-09-01-D-585*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/>

01.12.2020 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	21.12.2020
Prof. Dr. Tümmler, Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover	07.12.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	17.12.2020
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) Prof. Stahl/ Dr. Hammermann	21.12.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.12.2020
Universitätsmedizin Essen, Dr. Sutharsan	22.12.2020
Bio Deutschland e.V.	22.12.2020
DGP, AGAM PD Dr. Schwarz (Charité-Universitätsmedizin Berlin)	22.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2020
Prof. Rainald Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West	22.12.2020
Dr. Poplawska, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz	22.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.						
Bönisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Petry, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Banik, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover						
Tümmler, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kopp, Hr. (Vertex)	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), PD Dr. Stahl/ Dr. Hammermann						
Hammermann, Fr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Stahl, Fr. PD Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Maaske, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Dietz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Universitätsmedizin Essen, Dr. Sutharsan						
Sutharsan, Hr. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Bio Deutschland e.V.						
Tyler-Weishaupt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGP, AGAM, PD Dr. Schwarz (Charité-Universitätsmedizin Berlin)						
Schwarz, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Kaftrio® Anwendungsgebiet B - homozygot bzgl. F508del-Mutation
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Heranziehen der 24-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studie VX18-445-109 für die Nutzenbewertung</p> <p>Für das Anwendungsgebiet B (AWG B) lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (26.08.2020) nur die Ergebnisse der abgeschlossenen Studie VX17-445-103 vor. Dabei handelt es sich um eine randomisierte Studie von vier Wochen Behandlungsdauer, die das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) plus IVA direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) TEZ/IVA (plus IVA) vergleicht. Unmittelbar vor der Dossiereinreichung berichtete die Studie VX18-445-109, die randomisiert den identischen Vergleich, jedoch über 24 Wochen Behandlungsdauer, untersuchte. Die Studie, welche zusätzlich und explizit für die Nutzenbewertung aufgesetzt und durchgeführt wurde, wurde schnellstmöglich analysiert. Die Ergebnisse wurden in einem „Modul 4 – Appendix“ am 16. September dem Gemeinsamen Bundesausschuss nachgereicht (1, 2).</p> <p>Da die Studie bis dato nicht in die Nutzenbewertung des G-BA eingeflossen ist, reicht Vertex die vollständige Darstellung der Studie VX18-445-109 hiermit erneut ein (3-6) und bittet den G-BA um die Bewertung dieser Evidenz für die Nutzenbewertung im AWG B.</p> <p>Die bisher verfügbare und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertete Studie VX17-445-103 stellt mit dem Vorliegen der Ergebnisse der Studie VX18-445-109 wegen der deutlich kürzeren Behandlungsdauer keine relevante zusätzliche Information mehr dar. Aus diesem Grund wird in dieser Stellungnahme nur in Ausnahmefällen auf konkrete Ergebnisse der Studie VX17-445-103 eingegangen und auch Aspekte der G-BA Nutzenbewertung werden primär wegen der generellen Bedeutung solcher Punkte im</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ursprünglich die 4-wöchige Studie VX17-445-103 (nachfolgend Studie 103) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) eingereicht.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Bei der Studie 109 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, kontrollierte Phase-III-Studie. Die insgesamt 178 eingeschlossenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (IVA/TEZ/ELX + IVA; N=88) oder den Vergleichsarm (TEZ/IVA + IVA; N=88) randomisiert, stratifiziert nach FEV₁ (< 70 % / ≥ 70 %), Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre) und Einnahme eines CFTR-Modulators (ja / nein). Es musste eine bestätigte</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikationsgebiet und speziell für die Bewertung der Studie VX18-445-109 ausgeführt.</p> <p>Im Folgenden werden die von Vertex getroffenen Einschätzungen zum Zusatznutzen zusammengestellt, die sich aus den Studienergebnissen der Studie VX18-445-109 ergeben. Die Details dazu können dem nachgereichten Modul 4 B entnommen werden (1).</p> <p>Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. In der hier vorliegenden Nachreichung neuer Daten zu Modul 4 B sind trotzdem in allen Details das Ausmaß und die Aussagesicherheit des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.</p> <p>Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second, FEV₁%</i>)</p> <p>Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% über 24 Wochen. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten, mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.</p> <p>Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (über 24 Wochen versus <i>Baseline</i>) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV₁% liegt bei 10,15 % und ist statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der</p>	<p>Diagnose der zystischen Fibrose, sowie zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße vorliegen. Es wurde Endpunkte in den Kategorien Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben. Die Studiendauer der Studie 109 betrug 24 Wochen.</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewältigung des Alltags. Dieser Effekt wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).</p> <p>Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor.</p> <p>Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV1% wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV1% für den Schwellenwert von 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten, statistisch signifikanten Effekt (relatives Risiko von 10,6) eine Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dieses Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 10 % wird als nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen. Hinsichtlich der Responderanalyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.</p> <p>Zusammenfassend liegt für den Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV1%) eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer Randomized Controlled Trial (RCT) ist dies als Hinweis einzustufen.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des Body-Mass-Index (BMI)</p> <p>Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI zu Woche 24. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (zu Woche 24 versus <i>Baseline</i>) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich des BMI liegt bei 1,44 kg/m² und ist statistisch signifikant. Diese Effekte spiegeln sich auch durch eine Verbesserung in einigen Domänen hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten wider (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt). Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des BMI begründet damit einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Die ebenfalls dargestellte Veränderung bezüglich des BMI z-Scores, der für Patienten bis zu ihrem 20. Lebensjahr eine belastbare Vergleichsgröße mit Gesunden darstellt, ergab auch für diese Subgruppe der Studienpatienten nach 24 Wochen Behandlung eine sehr deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dieses Ergebnis unterstützt die bereits bezüglich des BMI getroffene Einschätzung zum Zusatznutzen, soll jedoch nicht im Sinne einer separaten Zusatznutzeneinschätzung herangezogen werden.</p> <p>Zusammenfassend liegt für den Morbiditätspunkt BMI eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Dieser Gesamteffekt hinsichtlich des BMI begründet einen erheblichen Zusatznutzen. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen</p> <p>Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 24 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung über 24 Wochen versus <i>Baseline</i>) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bei -42,8 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt im Mittel deutlich unter den diagnostischen Grenzwert für die zystische Fibrose (CF) von 60 mmol/l. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -3,67 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in mehreren Morbiditätsendpunkten und Endpunkten der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).</p> <p>Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der vier geprüften Subgruppen-Faktoren vor.</p> <p>Zusammenfassend liegt für den Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen erheblichen Zusatznutzen begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.</p>	<p><i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i></p> <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse:</p> <p>Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Fragebogens CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 24 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um 15,9 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline sehr deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine im Indikationsgebiet bisher nie gezeigte Größe der Verbesserung in der Selbsteinschätzung des Patienten vor. Dieses Ausmaß entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergeben sich von den vier geprüften Subgruppenfaktoren Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich des FEV1 % bei Baseline und hinsichtlich des Alters bei Screening. Jedoch sind die sich numerisch unterscheidenden und jeweils statistisch signifikanten sehr ausgeprägten Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) insgesamt als gleichgerichtet einzuschätzen.</p> <p>Die Patienten mit bereits stärker eingeschränkter Lungenfunktion weisen zu Baseline sehr gut mit den älteren Patienten vergleichbare Werte bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ auf. Für beide Subgruppen gilt, dass sie bei Baseline eine bereits sehr deutlich weiter reduzierte Lebensqualität aufweisen als die jeweils alternativen Strata bezüglich dieser beiden Faktoren. Dies ist vollkommen plausibel, da wegen der Progredienz der Erkrankung höheres</p>	<p><i>Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i></p> <p>Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.</p> <p>Gemäß dem aktuellen Vorgehen des IQWiG Methodenpapier 6.0⁷ erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responderchwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderchwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.</p> <p>Für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.</p>

⁷ Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alter bekanntlich auch zu fortgeschrittenerer Lungenfunktionseinschränkung führt. Insofern sind die beiden Subgruppen hinsichtlich der in den analogen Strata vertretenen Studienpatienten höchstwahrscheinlich stark überlappend. Wegen der unterschiedlichen Ausgangslage erreichen die Verbesserungen in diesen beiden Strata der bereits stärker eingeschränkten Patienten größere Werte als in den alternativen Strata. Jedoch liegt nach 24 Wochen für alle Patienten eine einheitlich so gute Lebensqualität vor, dass kaum noch Reduktionen der Lebensqualität bezüglich des „Atmungssystems“ vorliegen. Diese Verhältnisse rechtfertigen es, die Subgruppeneffekte als gleichgerichtet anzusehen und daher den Gesamteffekt für die gesamte Studienpopulation zur Einschätzung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens vier Punkten Verbesserung eine Minimal Clinically Important Difference (MCID) etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 2,48 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet B ist das Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response so deutlich ausgeprägt, dass dadurch ein erheblicher Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist.</p> <p>Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.</p> <p>Weiter unten in dieser Stellungnahme (Stellungnahme zu spezifischen Aspekten, Überschrift „Validität und Bewertung der Responderanalysen zum Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) „Atemwegssystem“) ist eine</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatzauswertung angegeben, die die Response bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R unter Anwendung des neu geforderten Kriteriums „15 Score-Punkte Verbesserung“ zeigt. Auch bei Anwendung dieser um den Faktor 3,75 höheren MID, als der ankerbasiert ermittelten, ergibt sich ein sehr ausgeprägter, statistisch signifikanter Vorteil für IVA/TEZ/ELX (plus IVA) im Vergleich zur zVT TEZ/IVA (plus IVA) (siehe unten ab S. 31, Ergebnistabelle auf S. 34).</p> <p>In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine erhebliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen erheblichen Zusatznutzen, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.</p> <p>Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten):</p> <p>In zwei nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen nach 24 Wochen Behandlungsdauer jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Für die Dimensionen „körperliches Wohlbefinden“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges' g jeweils so groß, dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität belegt wird.</p>	<p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R</i></p> <p>Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-instruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst und umfasste die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.</p> <p>Auch hier hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für diese beiden Domänen ist jeweils kein Beleg auf Effektmodifikation aufgetreten. Die Aussagen zum Zusatznutzen treffen für das gesamte Anwendungsgebiet B zu.</p> <p>Für die Dimensionen „soziale Einschränkungen“ ist das Ausmaß hinsichtlich Hedges' g jeweils so groß, dass eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität belegt wird. Wegen eines Beleges auf Effektmodifikation liegt dieses Ausmaß nur für die Subgruppen der Patienten vor, die entweder bei Baseline ein FEV1 % von < 70 % hatten bzw. bei den Patienten, die zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i> bereits mit CFTR-Modulatoren vorbehandelt waren. In den beiden alternativen Strata ist ein Zusatznutzen jeweils nicht belegt.</p> <p>In weiteren sechs nicht-respiratorischen Dimensionen des CFQ-R liegen ebenfalls statistisch signifikante größere Verbesserungen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor; dies sind die Domänen „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „Essstörungen“, „Therapiebelastung“ und „Gewichtsprobleme“. Diese sind vom Ausmaß hinsichtlich Hedges' g nicht sicher klinisch relevant, weshalb dafür ein Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft wird.</p> <p>In der Gesamtschau dieser multidimensionalen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität bezüglich nicht-respiratorischer Dimensionen nach 24 Wochen Behandlung vor. Die Gesamtheit der Belege stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, die als</p>	<p>Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beträchtlicher Zusatznutzen zu bewerten ist. Auf der Basis einer hochwertigen RCT ist dieser als Hinweis einzustufen.</p> <p>Weiter unten in dieser Stellungnahme („Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“, ab S. 31) reicht Vertex zusätzliche Responderanalysen für alle Dimensionen des CFQ-R vor. Diese basieren auf der neu geforderten Relevanzschwelle von mindestens 15 Punkten Verbesserung. Sie sind kurzfristig zusätzlich analysiert worden und belegen bezüglich der Symptomatik und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).</p> <p>Mortalität:</p> <p>Es trat in der Studie VX18-445-109 kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich.</p> <p>Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV1% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4 von Modul 4 B). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen (im Zusammenhang auch mit den positiven Effekten bezüglich des BMI) werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten in Deutschland zeigen.</p> <p>Sicherheit/Verträglichkeit:</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Tezacaftor/Ivacaftor-Niveau (d.h. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) + <i>Best Supportive Care</i> (BSC), wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist). Teilweise konnten sogar niedrigere Raten unerwünschter Ereignisse unter der Tripel- Kombinationstherapie als unter der zVT beobachtet werden, obwohl der Wirkstoff Elexacaftor bei dem zu bewertenden Arzneimittel zusätzlich gegeben wird.</p> <p>Die Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stimmt mit der zVT weitestgehend überein, wobei unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) etwas weniger Patienten unerwünschte Ereignisse hatten (RR = 0,96). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Es lag ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich des Faktors „Behandlung mit einem CFTR-Modulator zum Zeitpunkt des Screenings“ vor. Daraus ergab sich, dass bei Patienten, die vor der Studie noch nicht mit einem CFTR-Modulator behandelt worden waren, eine statistisch signifikant niedrigere Rate an jedweden unerwünschten Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auftrat. Jedoch rechtfertigt das Ausmaß des Effektes für diese Kategorie unerwünschter Ereignisse (nicht alle Ereignisse sind schwer bzw. schwerwiegend) keinen Beleg eines Zusatznutzens. Zusammen mit dem für die Gesamtpopulation (und das alternative Stratum bezüglich der CFTR-Vorbehandlung) statistisch nicht signifikanten Unterschied, resultiert aus diesem Endpunkt daher kein Zusatznutzen.</p> <p>In der Detailanalyse aller unerwünschten Ereignisse (d.h. unabhängig vom Schweregrad) nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) ergaben sich</p>	<p>Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Detail zeigte sich im Endpunkt der Kategorie spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für Frauen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese spezifische UA in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich der PT's infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF und Husten („<i>Cough</i>“) jeweils statistisch signifikant weniger Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor).</p> <p>Das Ausmaß der Reduktion der Häufigkeit der für den aktuellen Gesundheitszustand, die Belastung und Lebensqualität aber auch für die Progredienz der CF höchst relevanten Ereignisse infektiöser pulmonaler Exazerbationen rechtfertigen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dieses Ergebnis ist ebenfalls unter den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (weiter unten in diesem Abschnitt) noch einmal beschrieben und dort hinsichtlich des Zusatznutzens übereinstimmend bewertet.</p> <p>Die Reduktion von unerwünschten Ereignissen des PT „Husten“ rechtfertigt – da nicht nur schwere oder schwerwiegende Ereignisse damit zusammengefasst sind – einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).</p> <p>Lediglich hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders) traten statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf. Alle Ereignisse in dieser SOC sind vom Schweregrad 1 oder 2, wobei 87,5 % der Ereignisse milde Ereignisse sind (Grad 1). Zusätzlich liegt ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Geschlecht vor. Nur in der Subgruppe der Männer ist die Erhöhung der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse dieser Kategorie statistisch signifikant, während für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Eine medizinische Rationale für diesen Geschlechterunterschied ist nicht bekannt. Trotzdem liegt mit diesen Ergebnissen der Zielpopulation des</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiets B ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen für Männer hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (Ereignisse vom Grad 3 oder 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten extrem selten in der gesamten Studie auf. Es gibt hinsichtlich der Ereignisse vom Grad 3 oder 4 keinen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weiter unten in dieser Stellungnahme unter der Überschrift „Bewertung der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit“ wird noch einmal ausführlicher auf diesen Aspekt eingegangen (siehe S. 26 der Stellungnahme).</p> <p>Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse liegt eine statistisch signifikant niedrigere Rate unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Aufgrund der Schwere dieser Ereignisse rechtfertigt dies einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Die zusätzlich vorgelegten Analysen für die Gesamtraten aller Kategorien unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF – die laut Beratung des G-BA als krankheitsbezogene Ereignisse betrachtet werden sollten – ergibt in der Gesamteinschätzung der vier betroffenen Kategorien unerwünschter Ereignisse (alle unerwünschten Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sehr gut vergleichbare Raten. Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese zusätzlichen vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) primär Ereignisse der Kategorie „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ verhindert werden können, was sowohl die allgemein sehr gute Sicherheit/Verträglichkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) unterstreicht, als auch die erfolgreichere Reduktion von Symptomen und Komplikationen der Grunderkrankung unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zVT belegt.</p> <p>Die – bereits bei den Detailanalysen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT erwähnten Reduktionen der sehr belastenden und für die Krankheitsprogression und die Lebensqualität der Patienten besonders relevanten infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF – wurden, um die Vollständigkeit der geforderten Darstellungen im Dossier zu gewährleisten, zusätzlich auch als unerwünschte Ereigniskategorie von besonderem Interesse dargestellt. Numerisch ergeben sich jedoch keinerlei Unterschiede bezüglich der Ergebnisse im Vergleich zu den Darstellungen des PT „infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF“. Es traten auch keine Belege auf Effektmodifikation auf. Die erreichte sehr deutliche, statistisch signifikante Reduktion von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar und rechtfertigt damit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).</p> <p>Bezüglich der Kategorie unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse „erhöhte Transaminasenwerte“ liegen insgesamt in beiden Therapiarmen</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sehr wenige Ereignisse vor und es ergibt sich auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ihnen.</p> <p>Hinsichtlich der Kategorie „Hautausschlag“ der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (a priori geplante Kategorie, die insgesamt 48 PT's aus der SOC „<i>Skin and Subcutaneous Tissue Disorder</i>“ zusammenfasst, unter denen Ereignisse in Bezug auf Hautausschlag („<i>Rash</i>“) kodiert worden sein könnten) ergab sich – bei insgesamt seltenem Auftreten - eine statistisch signifikant höhere Rate unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Jedoch sind alle in dieser Kategorie berichteten unerwünschten Ereignisse ausschließlich mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Trotzdem ist dieses Ergebnis ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor).</p> <p>Vor dem Hintergrund der generell sehr guten Vergleichbarkeit bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit in allen bewertungsrelevanten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse und angesichts der beträchtlichen Reduktion von infektiösen pulmonalen Exazerbationen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird zusammenfassend ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Sicherheit/Verträglichkeit gesehen.</p> <p>Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte Hinweise für einen erheblichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität (FEV₁%, BMI und Schweißchlorid) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p>	<p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und drei weiterer Domänen) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Positive Effekte im Sinne einer signifikanten Reduktion von unerwünschten Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bezüglich infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF und von Husten vor. In der Gesamtschau ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit zu sehen.</p> <p>Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als erheblich eingestuft.</p> <p>Ergebnissicherheit:</p> <p>Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX18-445-109, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 24 Wochen untersuchte, konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials herangezogen werden.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der RCT 109 mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im direkten Vergleich als hoch bewertet, welches sich in einem Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zVT niederschlägt.</p> <p>Vertex bittet den G-BA um vollumfängliche Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse der nunmehr verfügbaren Studie VX18-445-109 und Ableitung des Zusatznutzens im AWG B auf Basis dieser Evidenz.</p>	<p>Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung nur einer eingeschlossenen Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>
<p>Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes FEV₁%:</p> <p>Im Folgenden soll auf die Bewertung des Endpunktes FEV₁% als nicht patientenrelevant in dieser Stellungnahme noch einmal eingegangen werden. Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, ist weithin als zentraler Parameter für den klinischen Nutzen bei CF anerkannt und ein für die Patienten relevanter Parameter mit sowohl diagnostischer als auch prognostischer Bedeutung.</p> <p>Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen und noch im Dezember 2020 eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁% im G-BA“ bestehen (7).</p> <p>Seither sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Es gibt keine über die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4, AWG B aufgeführten zahlreichen Publikationen</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters hinausgehende neue Publikationen.</p> <p>Kurz seien im Folgenden noch einmal die Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV1% zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen im Abschnitt 4.5.4 des Moduls 4 B).</p> <p>Lunge und Atmung:</p> <p>Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens, und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechterer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst.</p> <p>Messung:</p> <p>Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (8). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV1% ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (9, 10). FEV1% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF.</p> <p>Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter:</p> <p>Alle zwölf verfügbaren Peer-Reviewed Longitudinal-Studien zu Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (11). Ein belegter Nutzen früher gegenüber später Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (11). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutlich frühere Diagnose und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (12).</p> <p>Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion sukzessiv, welches mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV1%-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30 % der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV1% von unter 70 %, und 7 % hatten ein FEV1% von nur noch unter 40 % (13). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne CFTR-Modulatoren wie Kaftrio[®], Symkevi[®], Kalydeco[®] und Orkambi[®], beträgt der FEV1%-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3 % (14). Die Verlangsamung des FEV1%-Abfalls stellt ein wichtiges, für die Patienten relevantes, Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (15).</p> <p>Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben:</p> <p>Eine Verschlechterung des FEV1% um 10 % geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV1% unter 30 % wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50 % beobachtet (16), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (17). Der Wert von 30 % ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (18).</p> <p>Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor Lungentransplantationen aufschieben bzw. verhindern könnte (19, 20). In einer retrospektiven Multi-Center-Studie mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung wurden sowohl statistisch signifikant weniger leitlinienbasierte Diskussionen von Lungentransplantationen beobachtet als auch statistisch signifikant weniger</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überweisungen zur Evaluation einer Lungentransplantation nach Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor vorgenommen (19). Auch Untersuchungen von pädiatrischen Patienten mit weit fortgeschrittener Lungenerkrankung legten nahe, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor die Notwendigkeit einer Lungentransplantation verhindern oder zumindest für einige Zeit aufschieben kann (20).</p> <p>Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV1% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV1 unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV1 von 80 % und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1 %, $p < 0,01$) (siehe Abb. 8.6).“ (21). Diese Angaben waren in keinem der später erschienenen Registerberichte mehr enthalten.</p> <p>Mindestens 80 % der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (22).</p> <p>Gesamteinschätzung:</p> <p>Zusammenfassend, ist ist FEV1% ein breit akzeptierter und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, inklusive der Listung zur Lungentransplantation, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den FEV₁%-Abfall aufzuhalten oder den FEV₁%-Wert zu verbessern, ist somit kritisch für die Verbesserung der Morbidität sowie zur Senkung des Mortalitätsrisikos der CF-Patienten.</p> <p>Vertex bittet den G-BA, die Einschätzung zur Patientenrelevanz des Lungenfunktionsparameters FEV₁% zu überprüfen.</p>	
<p>Patientenrelevanz der Konzentration von Chlorid im Schweiß:</p> <p>Die Messung der Schweißchlorid-Konzentration mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug hierfür dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Chlorid und Natrium vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (23). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden (24). Auch in Fachkreisen wird der Schweißtest als wichtig erachtet, da er die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (25). Folglich kann dieser Parameter eingesetzt werden, um das Ausmaß des Effekts der CFTR-Modulation, hier Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen.</p> <p>Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß gibt direkt Aufschluss über die CFTR-Funktion und erfasst somit das Ausmaß des Therapieeffekts. Dadurch werden die nächsten Behandlungsentscheidungen eines CF-</p>	<p><i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i></p> <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten direkt beeinflusst, was wiederum Auswirkungen auf die Prognose hat. Nach Auffassung von Vertex sollte daher die „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich Morbidität eingestuft werden.</p> <p>Außerdem wurde aufgrund der Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg der Biomarker Schweißchlorid von der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit korrelierenden klinischen Nutzen der CFTR-Modulation (26).</p> <p>Vertex bittet den G-BA, die Einschätzung zur Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration zu überprüfen.</p>	
<p>Bewertung der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit:</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass in den Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen - abgesehen von infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose, die dahingehend bereits berücksichtigt wurden - weitere Ereignisse enthalten sind, die der Grunderkrankung CF zugeordnet werden könnten und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse zur Sicherheit eingeschränkt würde.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden - gemäß den Vorgaben der Modulvorlage bzw. Verfahrensordnung sowie entsprechend der G-BA-Beratung (27) - für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schweren UE und</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Im Detail zeigte sich im Endpunkt der Kategorie spezifische UE „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (SOC) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Männer ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA +</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) Auswertungen vorgelegt, bei denen „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ als erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Für SUE wurden zusätzlich evtl. aufgetretene Todesfälle subtrahiert, da auch diese als Endpunkt separat berichtet werden und ein Doppelreporting zu vermeiden ist.</p> <p>Darüber hinaus wurden infektiöse pulmonale Exazerbationen als separater Endpunkt ausgewertet. Er wurde dafür in die Kategorie „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ eingeordnet, weil danach die Auswertungen in einem Detailgrad vorliegen, die eine umfassende Bewertung ermöglichen können. Außerdem ist dieser Endpunkt in der Indikation generell von besonderem Interesse.</p> <p>Für die Aussage zum Zusatznutzen ändert sich nichts zwischen den Ergebnissen ohne bzw. mit Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Exazerbationen.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer klinischen Studie ist definiert als jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt. Dabei braucht das Ereignis nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung zu stehen. Es schließt jedes neu auftretende Ereignis oder die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z.B. Zunahme ihrer Schwere oder Häufigkeit) ein. Eingeschlossen sind auch Labortests, Elektrokardiogramme, körperliche Untersuchungen und Vitalparameter, bei denen eine klinisch signifikante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert als UE dokumentiert wird.</p> <p>Vertex hat für die Auswertung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ ausgeschlossen. Ereignisse, die unter diesem PT kodiert und berichtet wurden, sind bereits anhand der Terminologie eindeutig als eine Verschlechterung der Grunderkrankung ausgewiesen.</p>	<p>IVA. Für Frauen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der klinischen Relevanz dieser geschlechterspezifischen Effektmodifikation, so dass diese spezifische UA in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt wird.</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde auf zwei Arten ausgewertet:</p> <p>Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde als Sicherheitsendpunkt über den Preferred Term (PT) „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben. Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde ebenfalls als Sicherheitsendpunkt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben.</p> <p>Dies stellt eine Abweichung von früheren Verfahren dar, in denen eine pulmonale Exazerbation dann festgestellt wurde, wenn mindestens vier von zwölf definierten Kriterien (z.B. Fieber, vermehrte Dyspnoe, Hämoptyse u. a.) erfüllt wurden sowie eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich wurde. Es bestehen Unsicherheiten, ob die gemäß PT erhobenen pulmonalen</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie auch bei der Einstufung eines Ereignisses als "unerwünschte Arzneimittelwirkung" (therapiebezogenes Ereignis) lassen sich die in klinischen Studien als unerwünschte Ereignisse erfassten Symptome und Beschwerden post-hoc auf Basis der PTs nicht nach objektiven Kriterien der Kategorie "krankheitsbezogene Ereignisse" zuordnen. Trotz der standardisierten Kodierung von unerwünschten Ereignissen nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) ist für eine solche Zuordnung stets eine subjektive medizinische Bewertung notwendig. Durch diese subjektive Komponente ist die Möglichkeit einer Verzerrung nicht auszuschließen. Aus diesem Grund sieht Vertex eine Erweiterung der Liste der Symptome der Grunderkrankung über den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ hinaus als nicht sachgerecht an.</p> <p>Wie bereits in Stellungnahmen zu zugehörigen Verfahren erläutert, ist selbst bei einem als „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ berichteten Ereignis unklar, ob es auf eine Nebenwirkung zurückzuführen ist oder ein Symptom der Grunderkrankung darstellt. Das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen ist in der Indikation unmittelbar ein unerwünschtes Ereignis, das auch für die Krankheitsprognose Relevanz besitzt; Ziel der CF-Behandlung ist es, solche Ereignisse zu verhindern. Es wird letztlich für ein konkretes Ereignis retrospektiv nie zu klären sein, was dafür jeweils kausal war.</p> <p>Vertex hatte die Frage nach den Ereignissen, die der G-BA als erkrankungsbezogene Ereignisse in dem Zusammenhang der Auswertung unerwünschter Ereignisse ansieht, im Rahmen des Beratungsantrags gestellt. Der G-BA hatte die Auskunft erteilt, dass außer den separat zu betrachtenden Ereignissen „Progression“ und „pulmonale Exazerbation“ zusätzliche Analysen von unerwünschten Ereignissen ohne Symptome des Fortschreitens der Grunderkrankung sinnvoll sein können, falls dies operationalisierbar wäre und solche Symptome anhand entsprechender PT identifizierbar seien.</p>	<p>Exazerbationen auch gemäß bislang anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären und ob somit hierdurch ein unterschiedliches Patientenkollektiv adressiert wird. Trotz des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials wird die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht grundsätzlich in Frage gestellt.</p> <p>Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben, wodurch die Verzerrung der Erfassung des Morbidität-Endpunktes als gering anzusehen ist. Der Fokus dieser Auswertung liegt auf den schwerwiegenden Ereignissen und ist im konkreten Fall als Annäherung an den Endpunkt Hospitalisierung durch pulmonale Exazerbationen anzusehen.</p> <p>In beiden Auswertungen zeigt sich ein unterschiedlicher Fokus, so dass beide als relevante Information zur Ableitung eines Zusatznutzens interpretiert werden.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konkrete dafür heranzuziehende Symptome/Ereignisse wurden nicht benannt (27).</p> <p>In der Indikation CF wäre eine Trennung von Symptomen/Ereignissen hinsichtlich ihrer Kausalität (allgemeines unerwünschtes Ereignis oder erkrankungsbezogenes Ereignis) belastbar nur negativ zu treffen: bei bestimmten PT ließe sich einschätzen, dass sie mit einer gewissen Plausibilität nicht erkrankungsbezogene Ereignisse sind – aber selbst für diese ist dies nicht sicher zu sagen. Im Indikationsgebiet CF sind Wirksamkeitseffekte und sicherheitsrelevante Ereignisse besonders schwer zu trennen. Versuche, diese Trennung weiter auszudehnen könnten sogar zu verzerrenden Einschätzungen führen.</p> <p>Möglich und vorliegend ist eine separate Betrachtung unerwünschter Ereignisse auf den Detailebenen von SOC und PT. Damit kann im Rahmen der Nutzenbewertung abgeschätzt werden, ob bestimmte, speziell interessierende Ereigniskategorien einen möglicherweise relevanten Einfluss auf die (um die infektiösen pulmonalen Exazerbationen bereinigten) Gesamtraten unerwünschter Ereignisse haben könnten.</p> <p>Somit sollte nach der Auffassung von Vertex mit dem Ziel einer umfassenden Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit eines Arzneimittels in der Indikation CF ein selektiver und immer mit einer gewissen Subjektivität behafteter Ausschluss einzelner Ereigniskategorien nicht erfolgen. Dadurch wird absehbar die Einschätzung nicht verlässlicher, sondern eher subjektiver und durch die Aufteilung auf mehrere Einzelkategorien auch weniger aussagekräftig. Solche Ausschlüsse könnten im Gegenteil sogar zu einem unrealistischen und verzerrenden Bild führen.</p> <p>Im Studienbericht sind die Details der schweren unerwünschten Ereignisse (vom Grad 3 oder 4), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse detailliert nach SOC und PT</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgeführt (UE Grad 3/4: S. 302-303; sUE: S. 297-298; Abbrüche wegen UE: S. 300 jeweils in (6). Daraus wird nach Auffassung von Vertex ersichtlich, dass keine einzelnen Ereignisausprägungen zu einer relevanten Verzerrung der Gesamtbetrachtung dieser Kategorien unerwünschter Ereignisse beigetragen haben kann. Dies auch schon deshalb, da insgesamt nur wenige unerwünschte Ereignisse in den Kategorien UE Grad 3/4, sUE und Abbrüche wegen UE aufgetreten sind.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex erfüllen die um Ereignisse einer „infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF“ bereinigten Analysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwere UE und SUE die Vorgabe der Modulvorlage und lassen eine unverzerrte Bewertung der Sicherheits-Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung zu.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzenbewertung S. 17 und S. 42	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Body-Mass-Index (BMI)-Relevanz für CF</p> <p>Der G-BA spricht dem Endpunkt BMI in der vorliegenden Situation unmittelbare Patientenrelevanz ab, stellt ihn jedoch ergänzend dar. Begründet wird dies damit, dass die mittleren BMI-Werte der Patienten in der Studie VX17-445-103 bei Baseline und zu Woche 4 im Normalbereich lägen. Generell wird vom G-BA jedoch auch bestätigt, dass der BMI hinsichtlich einer Normalisierung des Körpergewichts (bei krankheitsbedingtem Untergewicht) bzw. einer Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht (bei normalgewichtigen Patienten) für Patienten mit CF relevant ist.</p> <p>Vertex ist nicht der Auffassung, dass die Patientenrelevanz des Körpergewichts (ausgedrückt mittels des BMI bzw. BMI z-Scores) in der konkreten Bewertungssituation im AWG B in Frage steht. Patienten mit CF haben zeitlebens das Risiko, wegen CF-bedingter Störungen der adäquaten Aufnahme von Nährstoffen untergewichtig zu sein. Insofern gelten für CF-Patienten sogenannte „Zielwerte“ für den BMI, die höher liegen, als die Untergrenze des BMI-Normalbereichs für Gesunde von 18,5 kg/m². Dies ist dadurch begründet, dass für CF-Patienten niedrige BMI-Werte auch mit schlechterer Lungenfunktion und schlechterer Prognose verbunden sind.</p> <p>Dem trägt u.a. die S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz" der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung Rechnung (28). Unter Verweis auf</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>internationale Konsensus-Komitees (u.a. (29)) werden darin für erwachsene CF-Patienten BMI-Zielwerte von mindestens 22 kg/m² für Frauen und mindestens 23 kg/m² für Männer angegeben. Damit liegen die Patienten der Studie VX17-445-103 und nun vor allem der bewertungsrelevanten Studie VX18-445-109 zu Baseline im Mittel deutlich unter diesen Zielwerten, insbesondere wenn man von der tatsächlichen Geschlechter-Verteilung in der Studie von ca. 50:50 ausgeht (der mittlere BMI-Zielwert für die Studienpopulation sollte demnach als mindestens ca. 22,5 kg/m² betragen, beträgt jedoch nur ca. 21,6 kg/m²).</p> <p>In Übereinstimmung mit der Relevanz der genannten BMI-Zielwerte der S1-Leitlinie wird auch im aktuellen Auswertungsbericht des deutschen Mukoviszidose-Registers dargestellt, dass die Gesamtheit der CF-Patienten (also ohne Berücksichtigung des Genotyps) über den gesamten Altersbereich ab 18 Jahren die geschlechtsspezifischen Zielwerte nicht erreicht, dahingehend also noch therapeutischer Bedarf besteht (30).</p> <p>Im Folgenden wird konkret auf die wegen der Behandlungsdauer von 24 Wochen primär bewertungsrelevante (mit dieser Stellungnahme erneut nachgereichte) Studie VX18-445-109 eingegangen, wobei die Aussagen qualitativ auch für die Studie VX17-445-103 gelten.</p> <p>Das Erfordernis, den Ernährungszustand der Patientenpopulation speziell im AWG B zu verbessern, wird auch dadurch verdeutlicht, dass der mittlere BMI z-Score für Patienten, die noch nicht das 20. Lebensjahr vollendet haben, bei Baseline der Studie VX17-445-109 im Mittel ca. -0,5 beträgt und damit sogar eine im Mittel bestehende Mangelernährung für die immerhin ca. 33 % der</p>	<p>Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpatienten (58 von 175 Patienten) anzeigt. Die zuvor schon zitierte S1-Leitlinie empfiehlt (ebenfalls basierend auf internationalem Konsensus (29)) für Patienten von 5 bis 18 Jahren das Einhalten des BMI z-Wertes von mindestens 0 (entspricht der 50. BMI-Perzentile) (28). Auch für diese Teilpopulation ist das Ziel des Ernährungszustandes von CF-Patienten zu Baseline also noch nicht erreicht gewesen.</p> <p>Daraus folgt nach Auffassung von Vertex, dass für die Patienten im AWG B eine Verbesserung des Ernährungszustandes, gemessen anhand des BMI bzw. BMI z-Scores, relevant ist und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass ein sehr hoher Anteil (von ca. 98 % in Studie VX17-445-103, für Studie VX18-445-109 liegen diese Angaben konkret noch nicht vor, sind aber wegen der gleichen Patientenpopulation in gleicher Häufigkeit zu erwarten) der Patienten im AWG B unter Pankreasinsuffizienz leidet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Überprüfung der Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz des BMI (bzw. BMI z-Scores) und Anerkennung des gezeigten erheblichen Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Vergleich zur zVT.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewertung S. 21	<p>Anmerkung: Validität und Bewertung der Responderanalysen zum Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) „Atemwegssystem“</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse für alle 12 Domänen des CFQ-R, einem für Patienten mit zystischer Fibrose entwickelten und validierten Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.</p> <p>Besondere Bedeutung kommt dabei der Domäne „Atemwegssystem“ zu, was in der spezifischen Bedeutung der Lungenfunktion für Patienten mit CF begründet ist. Für diese Dimension liegt ein für die Patienten in der Indikation validiertes Response-Kriterium vor; ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn er mindestens 4 Punkte Verbesserung in dieser Dimension aufweist (31). Für keine andere Dimension des CFQ-R existiert eine etablierte oder validierte Responderdefinition, so dass die Domäne „Atemwegssystem“ dahingehend allein steht.</p> <p>Diese Responderdefinition für die Dimension „Atemwegssystem“ wurde bei bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CF regelhaft von Vertex vorgelegt und zeitweise vom G-BA anerkannt. Es diente folgerichtig auch zur Begründung eines patientenrelevanten Zusatznutzens, d.h. der klinischen Relevanz eines Effektes, sofern ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich dieses Kriteriums vorlag. Zuletzt war dies im Beschluss zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) für</p>	<p><i>Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i></p> <p>Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.</p> <p>Gemäß dem aktuellen Vorgehen des IQWiG Methodenpapier 6.0⁸ erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responderschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.</p>

⁸ Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezüglich F508del heterozygote Patienten mit CF ab 12 Jahren vom Mai 2019 der Fall (32).</p> <p>Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung nun anders bewertet und lediglich die mittleren Änderungen im Studienverlauf zur Relevanzbewertung herangezogen, mit der Begründung, dass dies ein konsistentes Vorgehen (mit den anderen 11 Domänen des CFQ-R) ermögliche (33). Dieses Argument ist fachlich nicht nachvollziehbar.</p> <p>Es widerspricht dem Ansatz einer sachgerechten Bewertung der Lebensqualität, die ganz generell unterschiedliche Skalierungen oder Responderdefinitionen für Einzeldimensionen eines Lebensqualitäts-Instruments beinhalten kann. Das Vorgehen des G-BA verwundert, führt er doch selbst aus, dass es sich um eine anker- und verteilungsbasierte Herleitung der Relevanzschwelle handelt (33). Damit entspricht diese Herleitung der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als präferierte Ermittlungsmethode für ein Responsekriterium bezeichneten (34).</p> <p>Nach den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und des Beginns des Nutzenbewertungsverfahrens gültigen Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG (35) gibt das IQWiG seinerseits an, eine Hierarchie zur Beurteilung der Relevanz zur Anwendung zu bringen – in Abhängigkeit, vom Vorhandensein bestimmter Voraussetzungen. Diese Voraussetzungen sind in der Reihenfolge der Hierarchie (beginnend mit der obersten Hierarchieebene):</p>	<p>Für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer für die jeweilige Skala begründeten Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied 2. Vorliegen von Responderanalysen über ein validiertes und etabliertes Responsekriterium (im Sinne einer individuellen <i>Minimal Important Difference</i> (MID)) 3. Bewertung der standardisierten Mittelwertdifferenzen unter Verwendung von Hedges' g und dessen Konfidenzintervall <p>Es wird von der jeweils höheren Hierarchiestufe zur nächst niedrigeren fortgeschritten, sofern die jeweils höhere Bedingung nicht erfüllt ist.</p> <p>Im hier vorliegenden Fall gibt es für den CFQ-R Domäne „Atemwegssystem“ keine Irrelevanzschwelle auf Gruppenniveau. Insofern sollte das Verfahren lt. IQWiG nun mit der Relevanzbewertung auf Ebene 2 fortfahren. Mit dem Responsekriterium von mindestens vier Punkten Verbesserung liegt das für diese Stufe geforderte validierte und etablierte Kriterium vor, anhand dessen die Relevanzbeurteilung vorgenommen werden kann. Dieses wurde im Dossier vorgelegt und diskutiert und führt zu einem Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens, da dafür auch die statistische Signifikanz belegt wurde. Ein Fortschreiten zur dritten Hierarchieebene - wie aus Konsistenzgründen vom G-BA vorgenommen - ist insofern für die Dimension „Atemwegssystem“ weder erforderlich noch entspricht es den methodischen Regeln des IQWiG. Die Einheitlichkeit über alle Skalen hinweg als zusätzliches Kriterium ist fachlich nicht plausibel (35).</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
	<p>Um zu untermauern, wie deutlich ausgeprägt und patientenrelevant die unter IVA/TEZ/ELX (plus IVA) erreichten Verbesserungen des CFQ-R „Atemwegssystem“ im Vergleich zur zVT sind, hat Vertex Zusatzanalysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von 15 Punkten Verbesserung als Responderanalysen des CFQ-R „Atemwegssystem“ durchgeführt und legt diese in der Stellungnahme zusätzlich zu den Analysen im Dossier vor. Damit befindet sich das Vorgehen in Einklang mit den seit 05.11.2020 gültigen, neuen Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 (34)), da der CFQ-R eine Skalenspannweite von 100 Punkten hat, sind die geforderten 15 % dieser Skalenspannweite exakt 15 Punkte. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle angegeben:</p> <p>Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse (Verbesserung um mind. 15 Punkte) der Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS</p> <table border="1" data-bbox="286 1066 1290 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="2">Anzahl der Patienten in der Analyse</th> <th colspan="2">Anzahl Responder, N (%)</th> <th>RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert</th> </tr> <tr> <th>IVA/TEZ/ELX</th> <th>TEZ/IVA</th> <th>IVA/TEZ/ELX</th> <th>TEZ/IVA</th> <th>IVA/TEZ/ELX vs. PLA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VX18-445-109</td> <td>87</td> <td>88</td> <td>40 (46,0)</td> <td>9 (10,2)</td> <td>4,50 [2,32; 8,69], p<0,0001 7,47 [3,33; 16,76], p<0,0001 35,7% [23,5%;48,0%], p<0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert	IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA	IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA	VX18-445-109	87	88	40 (46,0)	9 (10,2)	4,50 [2,32; 8,69], p<0,0001 7,47 [3,33; 16,76], p<0,0001 35,7% [23,5%;48,0%], p<0,0001	
Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert														
	IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA	IVA/TEZ/ELX	TEZ/IVA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA														
VX18-445-109	87	88	40 (46,0)	9 (10,2)	4,50 [2,32; 8,69], p<0,0001 7,47 [3,33; 16,76], p<0,0001 35,7% [23,5%;48,0%], p<0,0001														

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor /zuzüglich Ivacaftor) + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Quelle: (36)

Die Ergebnisse zeigen, dass selbst bei diesem, im Vergleich zu der spezifisch validierten Relevanzschwelle, 3,75-fach höheren Responderkriterium eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens unter IVA/TEZ/ELX (plus IVA) erreicht wird, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt. Damit bestätigt diese zusätzliche Responderanalyse die im hiermit nachgereichten Modul 4 B von Vertex getroffene und begründete Einschätzung des diesbezüglichen Zusatznutzens (die auch bereits im Modul 4 B der initialen Einreichung vom 26.08.2020 abgeleitet worden war).

Hinsichtlich der – in Übereinstimmung mit den Darstellungen in Modul 4 B – untersuchten vier Subgruppenfaktoren (FEV1% zu Baseline, Alter bei Screening, Geschlecht sowie Anwendung eines CFTR-Modulators zum Screening) trat ein Hinweis auf Effektmodifikation für die beiden Faktoren „Geschlecht“ und „Anwendung eines CFTR-Modulators zum Screening“ auf (p-Werte der Interaktionstests 0,025 bzw. 0,021). Es ergeben sich für beide Geschlechter jeweils sehr ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserungen, die zwar numerisch unterschiedlich sind, sich jedoch hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht unterscheiden (relatives Risiko der Verbesserung (RR, 95%-Konfidenzintervall; p-Wert): Männer RR = 18,57 (2,60; 132,68); p=0,0036; Frauen RR = 2,75 (1,37; 5,53); p=0,0046). Bezüglich des Faktors „Anwendung eines CFTR-Modulators zum Screening“ liegen ebenfalls in beiden Strata statistisch signifikante Ergebnisse vor, die sich numerisch unterscheiden, jedoch hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht als unterschiedlich einzuschätzen sind (relatives Risiko der Verbesserung (RR, 95%- Konfidenzintervall; p-Wert): ohne CFTR-

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modulator RR = 2,68 (1,32; 5,45); p=0,0065; mit CFTR-Modulator RR = 19,00 (2,67; 135,06); p=0,0033) (36).</p> <p>Die zunächst vermutlich als deutlich erscheinenden numerischen Unterschiede bezüglich der Responderraten bei beiden Subgruppenfaktoren sind offensichtlich sehr stark dadurch beeinflusst, dass in jeweils einer Subgruppe („Männer“ und „mit CFTR-Modulator“) im Arm der zVT jeweils nur ein Responder auftritt und damit die Schätzung sehr extrem ausfällt (was sich auch an der auffälligen Breite des 95%-Konfidenzintervalls für diese beiden Strata zeigt). Von daher können die beiden Subgruppeneffekte jeweils als gleichgerichtet bewertet werden.</p> <p>Damit kann zusammenfassend interpretiert werden, dass der erhebliche Zusatznutzen bezüglich des CFQ-R Domäne „Atemwegssystem“ für die gesamte Zielpopulation im gesamten AWG B belegt ist.</p> <p>Hiermit reicht Vertex weiterhin zusätzliche Responderanalysen für alle Dimensionen des CFQ-R vor (37). Diese basieren auf der neu geforderten Relevanzschwelle von mindestens 15 Punkten Verbesserung. Sie sind kurzfristig zusätzlich analysiert worden und belegen bezüglich der Symptomatik und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor (plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Sachgerechte Beurteilung der klinischen Relevanz und des damit ableitbaren Zusatznutzens für die Domäne „Atemwegssystem“ des</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CFQ-R durch Bewertung der vorgelegten Responderanalysen zum CFQ-R „Atemwegssystem“ sowie mehrerer weiterer Dimensionen der Symptomatik und Lebensqualität. Diese belegen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der Dimension „Atmungssystem“ und der weiteren Dimensionen der Symptomatik sowie der Lebensqualität, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen.</p>	
<p>G-BA Nutzenbewertung S. 27</p>	<p>Überprüfung der Einstufung des Verzerrungspotentials für den CFQ-R: Der G-BA hat eingeschätzt, dass die Darstellungen zu allen Domänen des CFQ-R ein „unklares Verzerrungspotential“ hinsichtlich vorhandener „Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ aufweisen würden. Begründet wird dies damit, dass die zusätzlichen CFQ-R-Ergebnisse für Eltern bzw. Betreuungspersonen für Patienten von 12 oder 13 Jahren nicht berichtet wären und daher unbekannt sei, wie groß diese Gruppe in der Studie war.</p> <p>Es soll darauf hingewiesen werden, dass die vorgelegten Auswertungen für den CFQ-R – wie allgemein üblich und dem Auswertungsalgorithmus des CFQ-R entsprechend – für alle Patienten gepoolt ausgewertet werden, d.h. darin sind die Einschätzungen auch der Altersgruppe von 12 oder 13 Jahren ebenso enthalten, wie die der mindestens 14 Jahre alten Patienten. Eine separate Auswertung für diese Altersgruppen ist nicht intendiert und nicht erforderlich. Diese Operationalisierung des CFQ-R wurde bisher von G-BA</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der RCT 109 mit Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.</p> <p>Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung nur einer eingeschlossenen Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und IQWiG so anerkannt und es wurde kein erhöhtes Verzerrungspotential gesehen (zuletzt bspw. in (38)).</p> <p>Auch wenn der Anteil von 12- oder 13-Jährigen an der gepoolten Auswertung unbekannt ist, erscheint es doch nicht plausibel, dass dies eine unklare, ergebnisgesteuerte Berichterstattung implizieren könnte. Angesichts eines medianen Alters der Studienpatienten von 27,5 Jahren, sind ohne Zweifel die deutliche Majorität der Studienpatienten > 14 Jahre alt. In jedem Falle ist nicht nachvollziehbar, wie dies zu einer Verzerrung der Gesamtaussage führen könnte. Auch sollte der direkt durch die Patienten berichteten Einschätzungen zur Lebensqualität weiterhin die höchste Relevanz (im Vergleich zu parallelen Einschätzungen durch Eltern/Betreuungspersonen) zukommen. Insofern ist das Fehlen der Auswertungen der Eltern-Versionen des CFQ-R in der Subgruppe der 12- bis 13-Jährigen in keinem Fall etwas, was die Aussagen der gepoolten Patientenversionen des CFQ-R für die gesamte Studienpopulation unsicherer machen würde oder gar potentiell verzerren könnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einstufung des Verzerrungspotentials des CFQ-R mit „niedrig“, da keine relevanten Hinweise auf eine mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzen bewertung S. 38	<p>Korrektur des Effektschätzers schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für die Kategorie „infektiöse pulmonale Exazerbation“:</p> <p>Der G-BA hat eine eigene Auswertung zum Effektschätzer von SUE's u.a. zu der Kategorie „infektiöse pulmonale Exazerbation“ in der Studie VX17-445-103 berichtet (siehe Tabelle 19). Dabei ist jedoch ein Übertragungsfehler passiert, so dass die Angabe nicht zutreffend ist. Korrekt ist das relative Risiko hierfür 0,945 (95%-Konfidenzintervall 0,061 bis 14,73, $p = 0,97$).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da dieser Fehler lediglich die Studie VX17-445-103 betrifft und daraus keine Konsequenzen für die Bewertung entstehen, ist keine Änderung erforderlich.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
G-BA Nutzen bewertung S. 33, S. 37 bis S. 39	<p>Anmerkung: Analysemethodik zu Safety-Endpunkten</p> <p>Bei den Ergebnissen der Safety-Endpunkte (inkl. dem unter „3.3 Morbidität“ in der Nutzenbewertung des G-BA dargestellten UE von besonderem Interesse „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“) merkt der G-BA an, dass nicht angegeben worden sei, ob die Berechnungen stratifiziert nach den in der Randomisierung zugrunde gelegten Baseline-Variablen (Baseline FEV1%, Alter bei <i>Screening</i>) erfolgte. Entsprechende Informationen finden sich jedoch im Dossier angegeben.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Operationalisierungen zu den <i>Safety</i>-Endpunkten und in den Fußnoten der dazugehörigen Zusatzauswertungen erfolgte keinerlei Stratifizierung. Daher war auch jeweils keine Stratifizierung erwähnt. Jedoch ergibt sich bereits aus der Verwendung von Vierfeldertafeln (die der G-BA bei den <i>Safety</i>-Endpunkten ebenfalls als Analysemethoden zitiert, dass hier keine Stratifizierung vorgenommen wurde. Bei Vierfeldertafeln für Vergleiche zweier Behandlungen ist es schlicht nicht möglich, eine oder gar mehrere stratifizierende Variable zu implementieren.</p> <p>Darüber hinaus werden für alle <i>Safety</i>-Endpunkte Subgruppenanalysen nach den stratifizierenden <i>Baseline</i>-Faktoren vorgelegt (sofern es die dafür geltenden Häufigkeitskriterien erforderlich machen).</p> <p>Alle <i>Safety</i>-Analysen waren auch für den klinischen Studienbericht unstratifiziert geplant (4) und sind demnach auch im Studienbericht so ausgewertet worden (4). Damit sichert das Vorgehen der Ergebnisdarstellung in Modul 4 B auch die Vergleichbarkeit zu den im Studienbericht verfügbaren Angaben.</p> <p>Gleiches gilt auch für alle im Rahmen der Studie VX18-445-109 durchgeführten Analysen der <i>Safety</i>-Endpunkte (inkl. dem UE von besonderem Interesse „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“) – auch diese waren unstratifiziert geplant und sind demnach auch im Studienbericht so ausgewertet worden.</p> <p>Die Aussagekraft der <i>Safety</i>-Endpunkte – inkl. dem unter „3.3 Morbidität“ in der Nutzenbewertung des G-BA dargestellten PT „infektiöse pulmonale</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Exazerbationen der CF“ – sind folglich in ihrer Aussagekraft nicht aufgrund fehlender Darstellung der Analysemethodik eingeschränkt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung der Anmerkung, dass die Analysemethodik zu Safety-Endpunkten nicht angegeben worden sei.</p>	
<p>IQWiG Dossier bewertung S. 5</p>	<p>Anmerkung: Zahl der Patienten in Deutschland: Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Die Begründung dieser Aussage steht nicht in Übereinstimmung mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister.</p> <p>Bei der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt (39). Darüber hinaus verwendet Vertex eine Sonderauswertung des Mukoviszidose-Registers für die Ermittlung der Patientenzahl im AWG B (40).</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (17. Dezember 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG legt jedoch der Dossier-Bewertung unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von „bis zu 8.000 Patienten“ zu Grunde (41). Diese Angabe von 8.000 Patienten erfolgt in der angegebenen Quelle lediglich in einem einführenden Fließtext unter der Rubrik „Was ist Mukoviszidose“ (Referenz 8 in (41)) und ist sonst aus wissenschaftlichen Berichten oder Publikationen nicht zu entnehmen. Es wird auf dieser Website keine Quelle für diese Zahl angegeben und eine solche Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (21), seither nicht mehr. Seit 2012 ist jedoch beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert (42).</p> <p>Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde (42), war bereits deswegen von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren sehr plausibel über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden</p>	<p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <p>1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %¹⁰ (3712 Patienten).</p>

⁹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019].

¹⁰ Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>leichten Anstieg konsistent berichtet wurden. Folglich war es ebenfalls bereits vorab plausibel, dass dieser Wert der Patienten, die auch tatsächlich wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einem der CF-Einrichtungen hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Andernfalls hätte man bei der Betrachtung über mindestens fünf Jahre eine stärkere Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2019 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2020) dargestellt:</p> <p>Tabelle 2: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2019 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)</p> <table border="1" data-bbox="288 1070 786 1390"> <thead> <tr> <th>Jahr (Datenstand)</th> <th>Patienten mit Dokumentation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2012</td> <td>5.111</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>5.101</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>5.187</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>5.331</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>5.720</td> </tr> </tbody> </table>	Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation	2012	5.111	2013	5.101	2014	5.187	2015	5.331	2016	5.720	<ol style="list-style-type: none"> 2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.
Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation													
2012	5.111													
2013	5.101													
2014	5.187													
2015	5.331													
2016	5.720													

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 788 671"> <tr> <td>2017</td> <td>6.106</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>6.340</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>6.463</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 691 618 719">Quellen: (21, 30, 39, 42-46)</p> <p data-bbox="293 794 1290 1161">Auch in den aktuellen Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das European <i>Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> (ECSF-Register) noch 2018 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 5.738 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) (47). Die geringfügige Abweichung von 18 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2016, erschienen Ende November 2017, berichteten 5.720 Patienten (45) und den 5.738 Patienten, die im (zuletzt veröffentlichten) ECSF-Register beim Stand „Juni 2018“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt.</p> <p data-bbox="293 1182 1290 1345">Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Patientenzahlen, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine „Schätzung“ von 8.000 CF-</p>	2017	6.106	2018	6.340	2019	6.463	
2017	6.106							
2018	6.340							
2019	6.463							

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in keiner CF-Einrichtung behandelt werden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.</p> <p>Als Basis für die Ableitung der für das AWG B konkret vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach nachvollziehbar publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2018) von 6.340 Patienten herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die heranzuziehende Gesamtzahl der für die GKV in Frage kommenden, versorgungsrelevanten CF-Patienten im Indikationsgebiet sollte vom G-BA nochmals überprüft werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Ivacaftor/Tezacaftor(Elexacaftor (Kaftrio) - Modul 4B - Nachreichung - vom 16.09.2020. 2020.
2. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen zur Studie VX18-445-109. 2020.
3. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol. Study VX18-445-109. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. Version 1.0, 30.05.2019. 2019.
4. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods). Study VX18-445-109. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. Version 1.0 (Final Analysis), 02.08.2020. 2019.
5. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report, Protocol VX18-445-109, Version 1.0, 16.10.2020. 2020.
6. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report, Protocol VX18-445-109, Version 1.0, 16.10.2020 - Tables. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020.
8. Barreiro, TJ, Perillo, I. An Approach to Interpreting Spirometry. American Family Physician. 2004;69(5):1107-14.
9. Corey, M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):334-7.
10. European Medicines Agency (EMA). 2009. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf [Zugriff am: 15.03.2019].
11. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2015.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.
13. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF). Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2014. Available from: https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf.
14. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010;9(4):250-6.
15. Sawicki, GS, McKone, EF, Pasta, DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(7):836-42.
16. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326(18):1187-91.

17. George, PM, Banya, W, Pareek, N, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.
18. Weill, D, Benden, C, Corris, PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
19. Birmingham, B, Rueschhoff, A, Ratti, G, et al. A Multicenter Retrospective Analysis of the Clinical Efficacy of Elexcfator-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Advanced Lung Disease. 34th Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 21-23, 2020; online 2020.
20. Melicoff, E, Tannheiser, H, Mallory, GB. Trikafta Use in Pediatric Patients Evaluated for Lung Transplantation. 34th Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 21-23, 2020; online 2020.
21. Sens, B, Stern, M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. 2013.
22. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
23. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
24. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor 2018 - Stenografisches Wortprotokoll. 2018.
26. European Medicines Agency. Kalydeco - Assessment Report, Procedure EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.
28. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz" (AWMF 068-020) der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. 2011.
29. Stallings, VA, Stark, LJ, Robinson, KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
30. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. *Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019*. 2020.
31. Quittner, AL, Modi, AC, Wainwright, C, et al. 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):1610-8.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) - Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2020.

34. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020 2020.
35. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [cited 2017 July 12].
36. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen CFQ-R Response (Relevanzschwelle 15 Punkte), Studie VX18-445-109. 2020.
37. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen CFQ-R Response nicht-respiratorische Domänen (Relevanzschwelle 15 Punkte), Studie VX18-445-109. 2020.
38. IQWiG. Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Dossierbewertung, Auftrag A19-70, IQWiG-Berichte Nr. 844. 2019.
39. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
40. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP vom 14.04.2020. 2020.
41. IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Dossierbewertung, Auftrag G20-18, IQWiG-Berichte Nr. 999. 2020.
42. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
43. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
44. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
45. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
46. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
47. Orenti, A, Zolin, A, Naehrlich, L, et al. ECSF Annual Report 2016. 2018.

5.2 Stellungnahme Professor Tümmler

Datum	08.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)
Stellungnahme von	<i>Burkhard Tümmler, Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zum IQWiG Bericht - Nr. 1008: Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor / Tezacaftor / Elaxacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)-</p> <p>in Verbindung mit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elaxacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B) vom 01.12.2020</p> <p>Sowohl in der Dossierbewertung als auch in der Nutzenbewertung wird mehrfach ausgeführt, dass die Studie VX17-445-103 aufgrund der nur 4-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet sei. Studien von mindestens 24 Wochen seien notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden.</p> <p>Diese von der Autoren der Dossierbewertung erhobene Forderung wird von der Studie VX18-445-109 (Studie 445-109; NCT04105972) erfüllt, deren Ergebnisse auf der diesjährigen Deutschen Mukoviszidose Tagung der Öffentlichkeit vorgestellt wurden. Das pdf des Posters ist dieser Stellungnahme beigelegt (S. Sutharsan et al. 24-WOCHEN-WIRKSAMKEIT UND -SICHERHEIT VON ELX/TEZ/IVA BEI PERSONEN MIT CF, DIE HOMOZYGOT FÜR F508DEL-CFTR SIND: EINE RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE PHASE-3B-STUDIE).</p> <p>Bei der Studie VX18-445-109 (Studie 445-109; NCT04105972) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-</p>	<p>Im Stimmnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3b-Studie, die eine vierwöchige TEZ/IVA-Run-in-Phase umfasste, um eine stabile Eingangsuntersuchung zu schaffen, gefolgt von einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Teilnehmer entweder ELX/TEZ/IVA oder TEZ/IVA erhielten. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Einsekundenkapazität in Prozent des Sollwerts (ppFEV1) zu Beginn der Run-in-Phase (<70 gegenüber >70), dem Alter bei Screening (<18 Jahre gegenüber >18 Jahre) und der Verwendung eines CFTR-Modulators bei Screening (Ja gegenüber Nein)</p> <p>Teilnehmer, die den Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an einer 48-wöchigen offenen Verlängerungsstudie teilzunehmen (VX19-445-115).</p> <p>Der primäre Endpunkt war die absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne (RD) des CFQ-R Fragebogens (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) von Behandlungsbeginn bis zur 24. Woche. Die Scores für die CFQ-R-Domänen werden als Lebensqualitätsmaß für pwCF ('people with cystic fibrosis') anerkannt.</p> <p>Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die absolute Veränderung des ppFEV1 von Behandlungsbeginn bis Woche 24.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte waren die absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß (SwCl) von Behandlungsbeginn bis Woche 24 sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsbewertungen basierend auf unerwünschten Ereignissen (UE), klinischen Laborwerten, Elektrokardiogrammen (EKGs), Vitalzeichen und Pulsoxymetrie.</p>	<p>wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse</p> <p>Insgesamt wurden 175 pwCF randomisiert und über den Behandlungszeitraum dosiert: 87 in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe und 88 in der TEZ/IVA-Gruppe.</p> <p>Die demografischen Merkmale und Baseline-Charakteristika der Teilnehmer waren zwischen den Behandlungsgruppen ELX/TEZ/IVA und TEZ/IVA ausgeglichen.</p> <p>Die ELX/TEZ/IVA-Behandlung ergab eine statistisch signifikante Verbesserung des CFQ-R RD-Scores (primärer Endpunkt), des ppFEV1 (wichtigster sekundärer Endpunkt), eine Abnahme der SwCl-Konzentration (sekundärer Endpunkt von Behandlungsbeginn bis Woche 24 im Vergleich zur TEZ/IVA-Behandlung.</p> <p>Der CFQ-R RD Score verbesserte sich um 17,1 Punkte unter ELX/TEZ/IVA und um 1,2 Punkte unter TEZ/IVA (<i>P</i>-Wert für den Behandlungsvergleich: < 0,0001).</p> <p>Die absolute Änderung des ppFEV1 in absoluten Prozentpunkten verbesserte sich um 11,2% Punkte unter ELX/TEZ/IVA und um 1,0% Punkte unter TEZ/IVA (<i>P</i>-Wert für den Behandlungsvergleich: < 0,0001).</p> <p>Die Chloridkonzentration im Schweißtest als Maß für den Basisdefekt bei zystischer Fibrose reduzierte sich um 46,2 mmol/L unter ELX/TEZ/IVA und um 3,4 mmol/L unter TEZ/IVA (<i>P</i>-Wert für den Behandlungsvergleich: < 0,0001). Bei der Mehrzahl der Patienten war unter Behandlung mit ELX/TEZ/IVA das Schweißchlorid in den Normalbereich abgefallen.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die Studie 109 mit einem direkten Vergleich zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA herangezogen. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Studie 109 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich im direkten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen sowie für die Domänen der Kategorie Symptomatik des CFQ-R (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für die Domänen der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA. Für die Domänen Gefühlslage, soziale</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Verbesserungen hatten sich bereits 4 Wochen nach Behandlungsbeginn mit ELX/TEZ/IVA etabliert und blieben in den nächsten 20 Wochen stabil oder verbesserten sich noch leicht weiter. Die Ergebnisse der 24-wöchigen Studie VX18-445-109 bestätigen somit die Ergebnisse der vierwöchigen Studie VX16-445-001, die also im Gegensatz zu der Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuß sehr wohl aussagekräftige Schlüsse zulässt.</p> <p>Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF traten zu 1,1 % in der ELX/TEZ/IVA-Gruppe und zu 10,2 % in der TEZ/IVA-Gruppe auf.</p> <p>Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA war sicher und gut verträglich. Die einzige Auffälligkeit war das Auftreten von Hautausschlägen in 12% der Studienteilnehmer. In der ELX/TEZ/IVA-Gruppe traten Ausschläge häufiger bei weiblichen Teilnehmern auf, insbesondere in der Untergruppe der weiblichen Teilnehmer, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen.</p> <p>Zusammenfassung: Ähnlich wie bei der Gruppe der F508del compound heterozygoten CF Patienten (F508del/MF) kann auch bei den F508del homozygoten Patienten ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA konstatiert werden.</p>	<p>Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
<p>Tabelle. Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie 445-109 (über 24 Wochen)</p> <table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">TEZ/IVA</th> <th style="text-align: left;">ELX/TEZ/IVA</th> <th></th> </tr> <tr> <th style="text-align: left;">N = 88</th> <th style="text-align: left;">N = 87</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores, Punkte</td> </tr> <tr> <td>KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)</td> <td>1,2 (-1,7, 4,2)</td> <td>17,1 (14,1, 20,1)</td> </tr> <tr> <td>P-Wert innerhalb der Behandlung</td> <td>0,4171</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)</td> <td>15,9 (11,7, 20,1)</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>P-Wert gegenüber TEZ/IVA</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des ppFEV₁, Prozentpunkte</td> </tr> <tr> <td>KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)</td> <td>1,0 (-0,4, 2,4)</td> <td>11,2 (9,8, 12,6)</td> </tr> <tr> <td>P-Wert innerhalb der Behandlung</td> <td>0,1447</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>QS KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)</td> <td>10,2 (8,2, 12,1)</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>P-Wert gegenüber TEZ/IVA</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des SwCl, mmol/L</td> </tr> <tr> <td>KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)</td> <td>-3,4 (-5,8, -1,0)</td> <td>-46,2 (-48,7, -43,7)</td> </tr> <tr> <td>P-Wert innerhalb der Behandlung</td> <td>0,0062</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>QS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)</td> <td>-42,8 (-46,2, -39,3)</td> <td>,0,0001</td> </tr> <tr> <td>P-Wert gegenüber TEZ/IVA</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA		N = 88	N = 87		Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores, Punkte			KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	1,2 (-1,7, 4,2)	17,1 (14,1, 20,1)	P-Wert innerhalb der Behandlung	0,4171	,0,0001	KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	15,9 (11,7, 20,1)	,0,0001	P-Wert gegenüber TEZ/IVA			Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des ppFEV₁, Prozentpunkte			KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	1,0 (-0,4, 2,4)	11,2 (9,8, 12,6)	P-Wert innerhalb der Behandlung	0,1447	,0,0001	QS KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	10,2 (8,2, 12,1)	,0,0001	P-Wert gegenüber TEZ/IVA			Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des SwCl, mmol/L			KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	-3,4 (-5,8, -1,0)	-46,2 (-48,7, -43,7)	P-Wert innerhalb der Behandlung	0,0062	,0,0001	QS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	-42,8 (-46,2, -39,3)	,0,0001	P-Wert gegenüber TEZ/IVA			
TEZ/IVA	ELX/TEZ/IVA																																																			
N = 88	N = 87																																																			
Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores, Punkte																																																				
KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	1,2 (-1,7, 4,2)	17,1 (14,1, 20,1)																																																		
P-Wert innerhalb der Behandlung	0,4171	,0,0001																																																		
KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	15,9 (11,7, 20,1)	,0,0001																																																		
P-Wert gegenüber TEZ/IVA																																																				
Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des ppFEV₁, Prozentpunkte																																																				
KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	1,0 (-0,4, 2,4)	11,2 (9,8, 12,6)																																																		
P-Wert innerhalb der Behandlung	0,1447	,0,0001																																																		
QS KQ-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	10,2 (8,2, 12,1)	,0,0001																																																		
P-Wert gegenüber TEZ/IVA																																																				
Sekundärer Endpunkt: Absolute Veränderung des SwCl, mmol/L																																																				
KQ-Mittelwertänderung (95 % KI)	-3,4 (-5,8, -1,0)	-46,2 (-48,7, -43,7)																																																		
P-Wert innerhalb der Behandlung	0,0062	,0,0001																																																		
QS-Mittelwert der Behandlungsdifferenz (ELX/ TEZ/IVA vs. TEZ/IVA) (95 % KI)	-42,8 (-46,2, -39,3)	,0,0001																																																		
P-Wert gegenüber TEZ/IVA																																																				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Burkhard Tümmler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

S. Sutharsan, E. Van Braeckel, J. Duckers, G. MacGregor, E. Tullis, C. Wainwright, D. Watson, N. Ahluwalia, B. G. Bruinsma, C. Harris, A. Lam, Y. Lou, S. M. Moskowitz, D. Waltz, E. McKone, M. Mall 24-WOCHEN-WIRKSAMKEIT UND -SICHERHEIT VON ELX/TEZ/IVA BEI PERSONEN MIT CF, DIE HOMOZYGOT FÜR *F508DEL-CFTR* SIND: EINE RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE PHASE-3B-STUDIE. Online – Deutsche Mukoviszidose Tagung 2020, 18.-21.11.2020

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	17.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor / Kaftrio® Ivacaftor / Kalydeco® Verfahren D-584, D-585, D-586, D-587
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext</u></p> <p>Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben.</p> <p>Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können.</p> <p>CFTR-Modulatoren sind die ersten ursächlichen Therapien bei Mukoviszidose. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapieansätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben.</p> <p>CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird.</p> <p>Der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) ist hierbei aufgrund seiner erheblichen Wirksamkeit in einer</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zur Erkrankung der zystischen Fibrose werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
breiten Patientenpopulation ein Durchbruch in der Therapie der cystischen Fibrose.	
<p><u>Vollständige Bewertung eingereicherter Unterlagen sicherstellen</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gibt an, dass aufgrund der Corona-Pandemie die Nutzenbewertungen D-586 und D-587 für Ivacaftor ohne Verwendung streng vertraulicher Daten aus Modul 5 durchgeführt wurde. Zudem wurden keine Abschnitte mit Kommentaren zu Modul 3 (Abschnitt 3.1) sowie Modul 4 der jeweiligen Dossiers erstellt. Entsprechend konnten weder Studienberichte inkl. deren Anhänge, regulatorische Dokumente sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) übermittelten Zusatzanalysen berücksichtigt werden.</p> <p>Dies hat konsequenterweise erhebliche Auswirkungen auf die Bewertungen. Eine adäquate Bewertung aller Endpunkte sowie ganzheitlich der Aussagesicherheit erscheint ohne Berücksichtigung dieser wesentlichen Bestandteile eines Dossiers schwerlich möglich. Dies betrifft ebenso die Kritik an der Umsetzung der zVT, deren adäquate Umsetzung unter Berücksichtigung der genannten Dokumente hätte nachvollzogen werden können.</p> <p>Vom pU wird auch unter Corona-Bedingungen ohne Abstriche ein den Anforderungen genügendes, umfassendes und vollständiges Dossier verlangt. Der pU ist dieser Verpflichtung trotz der auch für ihn aus der aktuellen Situation resultierenden Herausforderungen nachgekommen. Auch der G-BA berücksichtigt in der „Spiegeldossier“-Bewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-584 und D-585) sämtliche vom pU eingereichten Dokumente zur Erstellung seiner Dossierbewertung.</p>	<p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Parallel zum vorliegenden Verfahren zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird die Dossierbewertung zu Ivacaftor im übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-18; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-77;</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sofern es in den ersten Wochen der Corona-Pandemie noch mit Umstellungen der Prozesse entschuldigt werden könnte, dass nur Teilauswertungen des Herstellerdossiers erfolgen, so ist dies mehrere Monate nach Beginn der Pandemiesituation nicht mehr der Fall. Es stellt sich die Frage, wozu der pU Daten in seinem Dossier bereitstellen soll, auf deren Auswertung es dem Anschein nach und auch langfristig gar nicht anzukommen scheint. Im Kontext des Beschlusses über die neuen Dossievorlagen blieben Warnungen des BPI bezüglich unverhältnismäßiger Ausweitungen der Datenanforderungen weitgehend ungehört. Wenn diese Daten erforderlich sind, sind diese auch auszuwerten. Sind sie es nicht, so sind die Dossievorlagen anzupassen.</p> <p>Der BPI bittet den G-BA, seinen Auftragnehmer auf eine vollständige Dossierbewertung zu verpflichten.</p>	<p>Addendum A21-03) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen.</p>
<p><u>Stellenwert von FEV1% anerkennen</u></p> <p>FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung, bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>In den aktuell vorliegenden Nutzenbewertungen schätzen IQWiG und G-BA abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose FEV1% als nicht patientenrelevant ein. In den letzten 6</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahren hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose kontrovers gesehen und bewertet und dabei in jüngeren Verfahren festgehalten, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1% bestehen“.</p> <p>Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	
<p><u>Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen</u></p> <p>Der G-BA betrachtet die Schweißchlorid-Konzentration in den Nutzenbewertungen D-584 und D-585 als nicht patientenrelevant, da er keine für die Patienten direkt wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Das IQWiG geht in seinen Bewertungen D-586 und D-587 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein.</p> <p>Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet, da eine Veränderung einen direkten Schluss auf die CFTR-Funktion und somit das Ausmaß des auch vom Patienten wahrnehmbaren Therapieeffekts erlaubt. Dies wiederum beeinflusst Behandlungsentscheidungen und damit zusammenhängend die Prognose des Patienten.</p> <p>Auch die EMA bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass</p>	<p><i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i></p> <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt.	
<p><u>Patientenrelevanz des Body-Mass-Index (BMI) anerkennen</u></p> <p>Patienten mit CF haben stets ein erhöhtes Risiko für Untergewicht bedingt durch mit der Krankheit assoziierte Störungen in der Nährstoffaufnahme, welches auch mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden ist. Folgerichtig liegen die Zielwerte für den BMI über denen von Gesunden. Dieser Umstand wird auch in einer S1-Leitlinie bestätigt, in welcher für erwachsene CF-Patienten BMI-Zielwerte von 22kg/m² für Frauen und 23 kg/m² für Männer angegeben wird. Auch der Muko e.V. bestätigt, dass Patienten in der Regel nicht das ihrem Alter angemessene Zielgewicht erreichen.</p> <p>IQWiG und G-BA erkennen die Patientenrelevanz des BMI in den vorliegenden Nutzenbewertungen nicht an, da der BMI der Patienten zu Studienbeginn wie Studienende im Normalbereich läge.</p> <p>Die Studiendaten der pivotalen Studien für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor legen jedoch nahe, dass die Patienten eben diesen „Ziel“-Wert des BMI nicht erreicht haben. Auch gemessen über den BMI z-score wird dies deutlich.</p> <p>Angesichts dessen sowie des generellen Risikos für CF-Patienten für Untergewicht verbunden mit dessen Folgen für die Krankheitsprognose ergibt sich die grundsätzliche Relevanz des BMI, der daher ebenso in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der AG Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V.

Datum	13.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco) in Kombination mit Elaxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio) für F508del-homozygote CF-Patienten ab 12 Jahren
Stellungnahme von	<p><i>Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, repräsentiert durch:</i></p> <p>PD Dr. Mirjam Stahl Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Leiterin der Sektion CF an der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin mirjam.stahl@charite.de</p> <p>Dr. Jutta Hammermann Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Leiterin des Universitäts-MukoviszidoseCentrums (UMC) an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Fetscherstraße 74 01307 Dresden jutta.hammermann@uniklinikum-dresden.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: FGM/ GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Voranstellen möchten die Stellungnehmenden, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Ivacaftor (Kalydeco) in Kombination mit der Dreifachkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio) bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) ab 12 Jahren, welche homozygot für die häufigste Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane-Conductance Regulator (CFTR)-Gen F508del sind (Kürzel D-587), durch den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Päd. Pneumologie (GPP) gemeinschaftlich konsentiert wurde und daher von ihnen stellvertretend für die FGM im Mukoviszidose e.V. und die GPP eingereicht wird. Aus diesem Grund wird im weiteren Dokument von „wir“ gesprochen.</i></p> <p><i>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments fordern, welche Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollten, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien mit einer geeigneten Studiendauer.</i></p> <p><i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen allerdings dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Ivacaftor in Kombination mit Kaftrio einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht.</i></p> <p><i>Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren seit vielen Jahren möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern.</i></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: FGM/ GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie dem G-BA bestens bekannt ist, sind aufgrund der Paketierung und Vermarktung der CFTR-Modulatoren Kaftrio und Kalydeco in Europa aktuell die folgenden vier Verfahren in Begutachtung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für F508del-homozygote CF-Patienten), Normalverfahren - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen – um dieses geht es in dieser Stellungnahme2. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für F508del-heterozygote CF-Patienten mit MF-Mutation), Normalverfahren – Nutzenbewertung durch IQWiG sieht Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen3. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für F508del-homozygote CF-Patienten), OD-Verfahren (Zusatznutzen ist gegeben)4. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für F508del heterozygote CF-Patienten), OD-Verfahren (Zusatznutzen ist gegeben) <p>Aufgrund von Sicherheitsbedenken wird Kalydeco in Europa separat zu Kaftrio verordnet, anstatt dass (wie in den USA) zwei unterschiedliche Tablettenarten in einer Packung enthalten sind. Daher ergeben sich für die F508del-homozygoten und die F508del-/minimal function (MF)-compound heterozygoten CF-Patienten die Situation, dass für beide Patientengruppen jeweils zwei Nutzenbewertungsverfahren, nämlich einmal zu dem o.g. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio und eines zu Kaftrio in Kombination mit Kalydeco, stattfinden. Im Verfahren Kaftrio/Kalydeco, das im Orphan Drug-Verfahren läuft, gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung automatisch als belegt.</p>	<p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ein erheblicher Zusatznutzen für IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: FGM/ GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„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). [...] 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 VX17-445-103 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Kommentar:</i></p> <p><i>Wir empfehlen dringend die Einbeziehung der Daten der Studie VX18-445-109, bevor eine abschließende Nutzenbewertung erfolgt. Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass, obwohl die Studiendauer mit 4 Wochen formal zu kurz war, die hier erreichten Zusatzeffekte von Kalydeco in Kombination mit Kaftrio im Vergleich zur BSC- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit Kalydeco in Kombination mit Symkevi bahnbrechend sind und deutlich über der ermittelten Effektstärke jeglicher vorherigen Therapieansätze liegen. Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Therapieeffekte</i></p>	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: FGM/ GPP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>bei den F508del-homozygoten Patienten ebenso anhaltend sind wie bei den Patienten, die auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation (neben F508del auf dem ersten Allel) haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie Kalydeco/Kaftrio bei diesen Patienten ebenfalls auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den F508del-homozygoten Patienten gleichartig vorhanden. Hinzu kommt die klinische Erfahrung mit CF-Patienten, die F508del-homozygot sind und aufgrund einer fortgeschrittenen CF-Lungenerkrankung bereits seit Anfang 2020 im Rahmen eines compassionate use-Programms mit Kalydeco/Kaftrio behandelt wurden und bei denen sich eine Besserung der CFTR-Funktion (Abnahme des Schweißchlorids), der Lungenfunktion, des Gedeihens sowie eine Abnahme der pulmonalen Exazerbationen zeigte.</i></p>	

5.5 Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Datum	<< 21.12.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor- D584, D585, D586, D587->>
Stellungnahme von	<< Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kaftrio/Kalydeco hat eine ähnliche gute Verträglichkeit wie Symkevi/Kalydeco. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA über vier und 24 Wochen führte zu anhaltenden, klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der lungenbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und des Schweißchlorids im Vergleich zu TEZ/IVA bei pwCF mit dem F/F-Genotyp im Alter von >12 Jahren^{1,2,3,4,5}. Dreifachbehandlung mit Kaftrio zeigt sich im Vergleich zu der dualen Therapie (Symkevi/Kalydeco) erheblich besser.</p> <p>Seit zirka drei Jahren 19 Patienten in den klinischen Studien mit der Triplekombination mit der Mutation F508/F508 und F508/MF (Minimal Function Mutation) betreut.</p> <p>Klinisch bedeutsam war vor allem das Fehlen der Hustensymptomatik, Gewichtszunahme, Verbesserung der Lungenfunktion sowie vor allem die Reduktion der Zahl der i.v.-Antibiotika und damit die Zahl der stationären Aufenthalte, welche später dann im NJEM und im Lancet sowie auf der DMT 2020 publiziert wurden.</p> <p>Die erhebliche Reduzierung des erhöhten Schweißtestes zeigt sowohl bei Patienten mit F508/f508 als auch bei Patienten mit F508/MF ein Ansprechen der Tripleltherapie, damit liegt eine hocheffektive Therapie. Selten hat eine Therapie bei den Patienten eine Zufriedenheit und klinische Spürbarkeit verursacht. Die Patientenzufriedenheit spricht mehr als die veröffentlichten Ergebnisse. Diese Therapie wird den Verlauf der Mukoviszidose nachhaltig positiv verändern.</p> <p>Überraschend ist auch das sehr gute Ansprechen von CF-Patienten mit schwerer Lungenerkrankung mit FEV1 < 30% und 40% mit F508/F508 und mit F508/MF im Härtefall-Programm (ab 02/2020) im Real –World-Setting. Die meisten Patienten haben eine enorme Verbesserung der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebensqualität erfahren sowie sind viele nicht mehr Transplantationsprogramm. Reden, Lachen, Sprechen, Gehen, essen, usw., kaum noch Husten sind normale Aspekte für uns im Leben, aber nicht für die schwerkranken CF-Patienten. Viele Patienten sind sehr dankbar über das neue Leben unter CFTR-Modulatoren-Therapie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Tabelle 2 D-587 D-585	<p>Die Studie wurde am 24.07.2020 abgeschlossen. Die Ergebnisse der „24-WOCHEN-WIRKSAMKEIT UND -SICHERHEIT VON ELX/TEZ/IVA BEI PERSONEN MIT CF, DIE HOMOZYGOT FÜR F508DEL-CFTR SIND: EINE RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE PHASE-3B-STUDIE wurde auf der digitalen Deutschen Mukotagung 2020 veröffentlicht.</p> <p>Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA über 24 Wochen führte zu anhaltenden, klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der lungenbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und des Schweißchlorids im Vergleich zu TEZ/IVA bei pwCF mit dem F/F-Genotyp im Alter von >12 Jahren. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der vorangegangenen vierwöchigen Pivot-Studie (Studie 445-103)⁴ in dieser Patientenpopulation überein Die ELX/TEZ/IVA-Behandlung war im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Die Sicherheitsdaten stimmen mit dem etablierten Profil von ELX/TEZ/IVA überein. Diese Ergebnisse bestätigen den nachhaltigen und erheblichen Nutzen der ELX/TEZ/IVA-Behandlung im Vergleich zur TEZ/IVA-Behandlung für pwCF im Alter von >12 Jahren mit dem F/F-Genotyp.³</p>	<p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15 D-587	<p>Bitte um eine Änderung und Streichung</p> <p>2.3.2 Morbidität Absolute Veränderung des FEV1% Der Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.</p> <p>Der Erhalt der Lungenfunktion (ppFEV1) ist unter anderem einer der wesentlichen Merkmalen und das herausragende Therapieziel bei der Behandlung von CF-Patienten in allen CF-Ambulanzen in Deutschland. Die Lungenfunktion ist eine der wichtigen Qualitätsmerkmale für Deutsche Register sowie für das Benchmarking.</p> <p>Es ist von einer positiven Korrelation von Lungenfunktion (ppFEV1) und Lebensqualität (CFQ-R) auszugehen^{13,14}. Die Verringerung der Lungenfunktion wird generell für Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen; schwere Lungenerkrankung bei < 40 % FEV1.</p> <p>Der Abfall der Lungenfunktion (FEV1) unter Grenzwert (30 %) ist ein wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation¹⁵.</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die verringerte Lungenfunktion korreliert mit höherer Inzidenz pulmonaler Exazerbationen, daraus schließt sich im Umkehrschluss eine Verbesserung durch medikamentöse Therapie wie durch IVA/TEZ/ELX und IVA unter anderen in der Lungenfunktion führt zu sehr erheblichen Reduktion von Exazerbation, welche wir in den klinischen Studien über die letzten drei Jahren gesehen haben. Bei Patienten mit geringerer Lungenfunktion treten häufiger pulmonale Exazerbationen auf^{1,3,4,11,12}.</p>	
Seite 16, D-587	<p>Stellungnahme nur bedingt zutreffend</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt „Absolute Veränderung des FEV1%“ (vom standardisierten Normalwert) als nicht patientenrelevant bewertet, da dieser spirometrische Parameter die von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abbildet. Es liegen keine Daten vor, die die Validität des FEV1% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen. Da das FEV1% mit einer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei CF einhergeht, wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.</p>	<p>Siehe oben Ausführung zu „<i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i>“</p>

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FEV1 ist in den meisten CF-Studien primärer Endpunkt und dieses auch von den Zulassungsbehörden (FDA und EMEA) anerkannt. In der Regel basiert die Zulassung der verschiedenen Modulatoren auf der Basis der FEV1-Verbesserung bei der CF-Patienten. Daher ist wohl auf eine Patientenrelevanz zu schließen, ansonsten würden die Zulassungsbehörden wohl nicht diese als primären Endpunkt anerkennen und die Zulassung weltweit gestatten.</p> <p>In den klinischen Studien haben sich die klinisch spürbar hochwirksamen Veränderung(kein Husten , kein Sputum, mehr Energie, mehr Luft zum Einatmen und Ausatmen→ wieder Lachen, Sprechen und Essen ohne Luftnot zu spüren) in der Lungenfunktion neben dem Schweißtest, BMI ,etc. niedergeschlagen.</p> <p>Patienten betonen immer verbesserte pulmonale Situation, welche im alltäglichen Leben (Lachen, gehen, Laufen, Essen, Reden ohne zu Husten sich widerspiegelt. Aus Sicht der Patienten würde ich nach den tatsächlichen gemachten Erfahrungen über die letzten drei Jahre in den klinischen Studien und aktuell im real-World-Setting von wesentlicher Bedeutung bejahen.</p> <p>FEV1% dient heutzutage nahezu in den meisten Studien im Bereich der Pneumologie als primärer Endpunkt. Der FEV1%-Wert ist ein etablierter Marker für zystische Fibrose (CF), der zur Erfassung des</p>	

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Verlaufes und zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit verwendet werden. Die Forschungsgemeinschaft hat den FEV1%-Wert durch eine Vielzahl von Beobachtungsdaten wie Patientenregister etabliert, und es gibt eine wachsende Pipeline neuer CF-Therapien, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben, indem sie Verbesserungen bei FEV1%-Wert aufweisen⁶⁻¹⁰.</p> <p>Die Veränderung bzw. die Verringerung der Lungenfunktion wird generell für bei verschiedenen Erkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, usw.) zur Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen. Der Abfall der Lungenfunktion (FEV1%>30%) ist sehr ein wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation¹⁵.</p> <p>Bei CF-Patienten in der aktuellen Studie mit Elexcaftor/Tezacaftor/Ivacaftor ist hierbei zu beachten, dass die erzielte Verbesserung des FEV1-Wertes nicht nur Tag x vorlag, sondern während der gesamten Studienzeit und im Zeitraum über 2-3 Jahren nahezu konsistent war. Die konsistente Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Wochen bzw. 96 Wochen spiegelt sich unter anderem in der verbesserten Lebensqualität, Belastbarkeit, in der Senkung der Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate wieder. Die Reduzierung der Hospitalisierung und Exazerbation ist im normalen klinischen Alltag enorm wichtig. Gerade für berufstätige CF-Patienten sowie für in der Ausbildung/ in der Schule befindlichen CF-Patienten heißt weniger Fehlzeiten und Ausfall enorm bedeutend</p>	

Stellungnehmer: Dr. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Anerkennung als gleichwertig zu den gesunden Menschen. Mehr Ausfall durch Hospitalisierung und Exazerbation führt bei den Patienten zu einer Depression. Insgesamt ist mit der Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV1-Wertes indirekt eine weitere Beeinflussung andere Parameter erkennbar, somit ist die Verbesserung des FEV1-Wertes als patientenrelevant zu sehen.⁶⁻¹⁰</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patientenrelevanz vorhanden (z.B. in der Lungentransplantation bei CF oder gute Korrelation zu Exazerbation)</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] Middleton, P.G., et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>
- [2] Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30268-X/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30268-X/pdf)
- [3] Sutharsan, S., et al., 24 Wochen-Wirksamkeit und –Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Personen mit CF, die homozygot für F508DELCFTR sind: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie. Präsentiert auf der Digitalen Deutschen Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2020, 18.–21. November 2020 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2020_abstactband.pdf
- [4] Heijerman, H.G.M., et al., Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/>
- [5] Fajac, I., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30555-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30555-5/pdf)
- [6] Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- [7] CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-clinical-development-medicinalproducts-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf
- [8] Collaco, J.M., et al., Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(9): p. 1137-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581166>
- [9] Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010. 45(2): p. 127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>
- [10] Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(5): p. 592-599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460885>
- [11] Goss, C.H. and J.L. Burns, Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 2007. 62(4): p. 360-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387214>
- [12] de Boer, K., et al., Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 680-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680566>
- [13] Gee, L., et al., Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2005. 4(1): p. 59-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752683>
- [14] Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*, 2007. 132(1): p. 231

[15] Weill, D., et al., A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2015. 34(1): p. 1-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085497>

5.6 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) und Ivacaftor (Kalydeco®) Verfahren D-584, D-585, D-586, D-587
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von der in Deutschland ca. 6.000 Betroffene leben. Sie gehört damit zu den seltenen Erkrankungen.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, mit der Folge einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu pathologischen Veränderungen bis zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt.</p> <p>Kaftrio® als Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation im CFTR-Gen (F508del/MF) auf dem zweiten Allel oder Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zur Erkrankung der zystische Fibrose werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kombination aus Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert und den beiden selektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor, welche die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöhen, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Tezacaftor und Elexacaftor (als CFTR-Korrektoren) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt bei betroffenen Patienten zu einem erhöhten Chloridionentransport durch die Zellmembran.</p> <p>Das Wirkprinzip der Kombination eines CFTR-Korrektors mit einem CFTR-Potentiator ähnelt dabei den bekannten Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor. Durch das zusätzliche Hinzufügen eines zweiten CFTR-Korrektors (Elexacaftor) konnte der kombinierte Effekt dieser Wirkstoffkombination nochmals erheblich gesteigert werden.</p> <p>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bietet auf dieser Basis eine bisher unerreichte Wirksamkeit mit erheblicher Relevanz für die Patienten. Sowohl die Lungenfunktion, maßgeblich für den Behandlungserfolg, sowie auch die Anzahl von Hospitalisierungen sowie die vom Patienten direkt erfahrene Lebensqualität wird in einer Weise verbessert, wie sie bisher nicht erreicht werden konnte.</p>	
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes FEV1%</u></p> <p>Die Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung entscheidend, denn kardio-pulmonale Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar. Die Krankheit</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>manifestiert sich typischerweise durch Husten, bronchiale Obstruktion, Tachypnoe und rezidivierende Pneumonien. Eine Einschränkung der Lungenfunktion geht mit der Erkrankung zwangsläufig einher.</p> <p>Die Veränderung der Lungenfunktion ist ein zentraler Aspekt für die Einschätzung des klinischen Nutzens von CF-Therapien.</p> <p>Für die Feststellung der Lungenfunktionalität stellt das forcierte Einsekundenvolumen FEV1% (engl.: <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>) einen dynamischen, zeitabhängigen Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. FEV1% eignet sich somit als wichtiger Parameter zur Bestimmung des Lungenfunktionsumfanges bei Mukoviszidose, der auch von Zulassungsbehörden in der Vergangenheit für Studien benannt wurde. Auch, weil die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt. FEV₁% ist hier ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Deshalb muss FEV1% als verlaufs begleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden. Nicht vollziehbar ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) FEV1% als patientenrelevanten Endpunkt nicht anerkennt. Weshalb keine ausreichende Validität vorliegen soll, wird nicht begründet.</p>	<p>absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p><u>Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung in Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Wie auch schon in vorherigen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren wird bemängelt, dass in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) möglicherweise Ereignisse enthalten sind, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Der pharmazeutische</p>	<p><i>Pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmer (pU) hat dies bereits berücksichtigt und für den <i>preferred term</i> „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bereinigte Sicherheitsanalysen vorgelegt, was von G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auch anerkannt wird. Jedoch wird angemerkt, dass es sich auch bei weiteren Teilkomponenten der berichteten UE um Ereignisse der Grunderkrankung handeln könne.</p> <p>Eine klare Trennung zwischen unerwünschten Ereignissen und Wirksamkeitsendpunkten ist in der CF grundsätzlich sehr schwer zu treffen. Dies zeigt sich bereits bei den bereits ausgeschlossenen „Infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose“ – diese werden nachvollziehbarerweise als unerwünschtes Ereignis gesehen, eine Reduktion dieser ist ebenso nachvollziehbar auch ein Wirksamkeitsendpunkt in der CF. Eine klare Zuordnung individueller <i>preferred terms</i> erscheint somit nur subjektiv vornehmbar und kann retrospektiv stets kritisiert werden. Dies zeigt sich auch daran, dass weder IQWiG noch G-BA klare Vorgaben definieren können, wie die Auswahl der herauszurechnenden Effekte aus den Sicherheitsanalysen erfolgen soll.</p> <p>Die Schwierigkeit, Sicherheitsaspekte, die Teil der Grunderkrankung sind korrekt zu benennen, zeigt sich auch daran, dass der G-BA selbst in seiner Bewertung D-584 nur drei unerwünschte Ereignisse nennen kann, die er mit Sicherheit nicht als Ereignis der Grunderkrankung betrachtet („Kopfschmerzen“, „Diarrhö“, „Nasopharyngitis“).</p> <p>Letztendlich erscheint es auch unlogisch, dass durch eine gezielte Nichtberücksichtigung einzelner Effekte aus den Sicherheitsanalysen die Aussage zur Sicherheit verlässlicher werden soll. Da die Auswahl der betreffenden Effekte nicht objektiv getroffen werden kann, würden die Sicherheitsanalysen eine derartige Auswahl allenfalls unnötig verzerrt.</p>	<p>Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde auf zwei Arten ausgewertet:</p> <p>Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde als Sicherheitsendpunkt über den Preferred Term (PT) „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben. Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde ebenfalls als Sicherheitsendpunkt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben.</p> <p>Dies stellt eine Abweichung von früheren Verfahren dar, in denen eine pulmonale Exazerbation dann festgestellt wurde, wenn mindestens vier von zwölf definierten Kriterien (z.B. Fieber, vermehrte Dyspnoe, Hämoptyse u. a.) erfüllt wurden sowie eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich wurde. Es bestehen Unsicherheiten, ob die gemäß PT erhobenen pulmonalen Exazerbationen auch gemäß bislang anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären und ob somit hierdurch ein unterschiedliches Patientenkollektiv adressiert wird. Trotz des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials wird die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht grundsätzlich in Frage gestellt.</p> <p>Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben, wodurch die Verzerrung der Erfassung des Morbidität-Endpunktes als gering anzusehen ist. Der Fokus dieser Auswertung liegt auf den schwerwiegenden Ereignissen und ist im konkreten Fall als Annäherung an den Endpunkt Hospitalisierung durch pulmonale Exazerbationen anzusehen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die von G-BA und IQWiG gestellte Anforderung der Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung in den Sicherheitsanalysen scheint somit nicht nur unrealistisch, sondern auch ergebnisverzerrend.</p>	<p>In beiden Auswertungen zeigt sich ein unterschiedlicher Fokus, so dass beide als relevante Information zur Ableitung eines Zusatznutzens interpretiert werden.</p> <p>Insgesamt zeigt sich sowohl bei pulmonalen Exazerbationen als auch bei schwerwiegenden pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p>

Anerkennung von Responsekriterien auf Basis einer *minimal important difference*

Der G-BA merkt an, dass der pU für die Domäne Atmungssystem des Lebensqualitätsfragebogens CFQ-R eine Verbesserung von 4 Punkten als *minimal important difference* (MID) betrachtet und erkennt die korrespondierende Responderanalyse nicht an. Dies wird mit dem Argument begründet, dass für alle 12 Domänen des CFQ-R Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderung vorliegt und mit der Nutzung dieser Ergebnisse eine konsistente Auswertung möglich wäre.

Zum einen ist es nicht der pU, der eine Verbesserung von 4 Punkten in der respiratorischen Domäne des CFQ-R als MID betrachtet – vielmehr handelt es sich um einen unabhängig validierte und für die CF spezifische MID, die zudem anker- und verteilungsbasiert ist und somit der vom IQWiG präferierten Methode zur Ermittlung eines Responsekriteriums laut aktuellem Methodenpapier entspricht.

Zum anderen ist nicht ersichtlich, warum eine klinisch validierte MID nun nicht mehr anerkannt wird und stattdessen ein willkürlich erscheinender Wert von 15% der Spannweite der jeweiligen Skalen gewählt wird. Dies kann naturgemäß nicht die Besonderheiten spezifischer Indikationen und Lebensqualitätswahrnehmungen reflektieren.

Schlussendlich ist auch das Argument, dass alle 12 Domänen des CFQ-R konsistent über die gemittelte Änderung ausgewertet werden müssen, nicht nachvollziehbar. Wenn eine klinisch validierte MID, wie in diesem Fall existent, vorliegt, sollte diese auch für eine sachgerechte Bewertung im Sinne einer

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Gemäß dem aktuellen Vorgehen des IQWiG Methodenpapier 6.0¹¹ erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responderschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

¹¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>

<p>patientenrelevanten Bewertung der entsprechenden Domäne genutzt werden.</p> <p>In Summe ist die Ablehnung der Akzeptanz des 4-Punkte <i>Responsekriteriums</i> für die respiratorische Domäne des CFQ-R methodisch nicht nachvollziehbar und sollte überprüft werden.</p>	
<p><u>Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</u></p> <p>Das IQWiG hält fest, dass die von ihm durchgeführten Bewertungen von Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) aufgrund der Corona-Pandemie ohne Berücksichtigung streng vertraulicher Daten in Modul 5 erfolgte. Das Modul 5 enthält jedoch für die Bewertung maßgebliche Dokumente, wie beispielsweise die Studienberichte der pivotalen Studien oder vom pU erstellte Zusatzanalysen, die verpflichtend nach den Anforderungen des IQWiG und des G-BA erstellt wurden. Ebenso wurden keine Bewertungen mit Kommentaren zu Modul 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 erstellt.</p> <p>Es ist festzuhalten, dass sowohl pU als auch G-BA zu einer vollständigen Erstellung bzw. Bewertung des vollständigen und geforderten Dossiers im Stande waren. Eine durch die Corona-Pandemie bedingte Nichtbearbeitung der o.g. Abschnitte durch das IQWiG wirft die Frage auf, wie relevant die vom pU erstellten Zusatzanalysen nach Ansicht des IQWiG überhaupt sind und ob Studiendetails, die in den Studienberichten dargelegt wurden, dann einen relevanten Einfluss auf die Nutzenbewertung haben können.</p> <p>BIO Deutschland bittet den G-BA, eine adäquate Nutzenbewertung unter Berücksichtigung aller angeforderten und vom pU auch bereitgestellten Informationen in diesen Verfahren sicherzustellen. Die Frage der Relevanz der geforderten Daten (Module 3 und 4)</p>	<p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Parallel zum vorliegenden Verfahren zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird die Dossierbewertung zu Ivacaftor im übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-18; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-77;</p>

<p>sollte vor dem Einfordern im Rahmen zukünftiger Verfahren geklärt werden.</p>	<p>Addendum A21-03) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.</p>
<p><u>Patientenzahlen</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG zieht jedoch beziehungsweise auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext mit der Konkretisierung „... bis zu 8.000 Patienten“ auftaucht. Die Zahl wird weder weiter spezifiziert noch wird begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr.</p> <p>Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (17. Dezember 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹².</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %¹³ (3712 Patienten). 2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).

¹² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019].

¹³ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

<p>Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert. Im Register wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106 und 2018: 6.340).</p>	<p>3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.</p>
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.7 Stellungnahme der DGP und AGAM, PD Dr. Schwarz

Datum	21.Dezember.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor
Stellungnahme von	<i>PD Dr. med. Carsten Schwarz für die DGP und die AGAM (Leitung Sektion Cystische Fibrose der Charité- Universitätsmedizin Berlin)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene bis dato unheilbare Krankheit. Vor allem bronchopulmonale Infekte und eine ausgeprägte Inflammation in der Lunge führen zu einer Progredienz der Lungenmanifestation und stellt die häufigste Todesursache der CF dar. Bis vor kurzem gab es nur rein symptomatische Therapien, die das Fortschreiten der Multiorgankrankheit verlangsamt hat. Mit den sogenannten CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) -Modulatortherapien (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor und Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor) stehen erstmals Medikamente zur Verfügung, die einen kausalen Ansatz in der Therapie verfolgen. Die bereits über 2000 bekannten Mutationen lassen sich in sechs Klassen unterteilen, weshalb nicht eine CFTR-Modulatortherapie für alle Patienten gleichermaßen zur Verfügung steht respektive wirkt. Dies muss bei der Beurteilung der Zulassungsstudien, die im Weiteren diskutiert werden, auch berücksichtigt werden.</p> <p>Die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) mit F/F und F/M Mutationsstatus stellt eine sichere und sehr effektive Therapie dar, die aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für diese Patientengruppe darstellt.</p> <p>Zunächst ist bei einer Nutzenbewertung vor allem der Mensch, in diesem Falle der Patient mit Mukoviszidose, im Vordergrund stehend. Die Abbildung der Prognose für diese Menschen ist ein wichtiger Bestandteil dieser Bewertung. Aufgrund der prognoselimitierenden Lungenmanifestation liegt es nahe, einen Parameter zu verwenden, der diese Prognose widerspiegelt. Ein etablierter Biomarker für die Bewertung ist deshalb die Feststellung der Progredienz der Lungenbeteiligung bei CF durch die FEV1 der Lungenfunktion (1,2), die</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen zur Erkrankung der zystische Fibrose werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch als Verlaufparameter allgemein und zur Beurteilung von klinischen Interventionen verwendet wird (3).</p> <p>Aus diesem Grund ist es prinzipiell von Wichtigkeit bei Therapiestudien diesen Endpunkt zu berücksichtigen, was dazu führt, dass die meisten Studien bei CF die FEV1 als primären Endpunkt wählen (4,5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP und AGAM, PD Dr. Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienergebnisse spiegeln den starken Zusatznutzen, den die Patienten unter der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor erleben, auch in der täglichen, klinischen Praxis wider. Nach einer bereits mehrmonatigen Erfahrung als Kliniker mit Patienten, die Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor einnehmen, kann man berichten, dass Patienten belastbarer sind, weniger Müdigkeit (Fatigue) haben, weniger Infekte (Exazerbationen) und weniger schwere Infekte haben, wieder mehr Schmecken und Riechen können, Gelenksbeschwerden weniger werden (ohne Schmerzmittel), besser schlafen können und insgesamt das Gefühl haben, mehr Energie und Kraft zu haben.</p> <p>Patienten berichten sogar, dass sie die Mukoviszidose gar nicht mehr merken und ein normales Leben führen könnten.</p> <p>Die stark signifikanten Verbesserungen der FEV1 und der bronchopulmonalen Exazerbationen sowie des BMI bedeuten aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten mit F/F und F/M CFTR-Mutation, die Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor einnehmen können. Die deutliche Besserung in vielen Domänen der Lebensqualitätsbewertung unterstützt die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten und spiegelt auch die gute Verträglichkeit der Medikation wider.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, schwerwiegende pulmonale Exazerbationen, sowie in diversen Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) der Kategorie Symptomatik (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.</p> <p>In den Endpunkten Mortalität, Nebenwirkungen sowie in den Domänen gastrointestinale Symptome, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen des CFQ-R zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018
<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- (2) ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.
- (3) Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010. 45(2): p. 127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>
- (4) Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- (5) CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf
- (6) Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381(19):1809-1819.
- (7) Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31.

5.8 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	16. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Indikationsgebiet Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B) durch den Gemeinsame Bundesausschuss (GBA). Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation Zystischer Fibrose beschäftigt, möchten wir zu oben genannten Verfahren Stellung nehmen.</p> <p>Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) ist zugelassen als Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Bewertung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1%) als patientenrelevanten Parameter bei der Zystischen Fibrose (CF)2. Geänderte Berichtstruktur des IQWiG begründet durch die Corona-Pandemie	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Die Bewertung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1%) als patientenrelevanter Parameter bei der Zystischen Fibrose (CF)</p> <p>Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als klinisch relevanter Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (3).</p> <p>Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als patientenrelevanter Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (4).</p> <p>Der pU zitiert aus nicht veröffentlichten Dokumenten, dass das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor), den klinisch relevanten FEV1% als Endpunkt charakterisiert hat, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (5).</p> <p>Weiterhin konnte der pU anhand der eingereichten Unterlagen zeigen, dass die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 4 versus Baseline) unter IVA/TEZ/ELX (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu IVA/TEZ (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV1% bei 10 % liegen und statistisch signifikant sind. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV1%) ist vom Patienten wahrnehmbar, so stehen Verbesserungen in der Lungenfunktion mit einer Zunahme der Belastbarkeit und Verbesserungen bei der Bewältigung des Alltags im</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenhang. Dies wird auch durch eine gleichzeitige Verbesserung der Lebensqualität, die mittels des CFQ-R Fragebogens erhoben wurde, bestätigt (1, 2).</p> <p>Darüber hinaus wurden in einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (6) in einem 5-Jahres Überlebensmodell die wichtigsten klinisch relevanten Faktoren der CF identifiziert. Dabei analysierten die Autoren Patientendaten aus dem „Cystic Fibrosis Foundation“ Patientenregister (CFFPR), das longitudinale Daten in den USA von bis zu 90% der CF Patienten seit 1986 erfasste. Liou et al. entwickelten multivariate logistische Regressionsmodelle und untersuchten 5,820 Patienten, die randomisiert aus einem Patientenpool von 11,630 CFFPR Patienten von 1993 selektiert wurden.</p> <p>Basierend auf den multivariaten logistischen Regressionsmodellen wurde von Liou et al. das FEV1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert und daher stuft der pU die im Dossier präsentierten Ergebnisse in hohem Maße als patientenrelevant ein (2).</p> <p>AbbVie ist auf Basis der genannten Gründe der Auffassung, dass es sich bei FEV1% um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</p> <p>Mit dem Bewertungsbericht zu dem Wirkstoff Ramucirumab (IQWiG-Berichte – Nr. 912), veröffentlicht am 15.05.2020, hat das IQWiG seine Berichtsstruktur geändert. Diese Praxis findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 999 zu IVA/TEZ/ELX (plus Ivacaftor) Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:</p> <p>„Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.“</p> <p>Die Corona-Pandemie stellt eine sehr große Herausforderung dar.</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass durch die Änderungen bei der Berichtsstruktur die Informationstiefe und Transparenz zur Position des IQWiG im zugrundeliegenden Verfahren eingeschränkt ist.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Informationen als essenziell, sowohl vor dem Hintergrund der Studienplanung als auch der Dossiererstellung.</p>	<p>Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Parallel zum vorliegenden Verfahren zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird die Dossierbewertung zu Ivacaftor im übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.</p> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-18; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-77; Addendum A21-03) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: nicht zutreffend Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: nicht zutreffend Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.9 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) von Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (F508del) bzw. die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle auf der Basis einer randomisiert-kontrollierten Studie (VX17-445-103) für beide Anwendungsgebiete ausschließlich positive Effekte in der Kategorie der Morbidität und Lebensqualität. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier insg. einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die zentralen Endpunkte „Absolute Veränderung des FEV1%“, „Body-Mass-Index“, „Absolute Veränderung des Schweißchlorids“ aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz.</p> <p>Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i></p> <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literatur:

5.10 Stellungnahme Professor Fischer

Datum	<< 22.12.2020 >>
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Triple-Kombination) und Abenddosis Ivacaftor, Kürzel D-584 bis 587
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Rainald Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die verfügbare Tripel-Therapie ist für Patienten mit Mukoviszidose und den Mutationen dF508 homozygot sowie dF508/Minimalfunction seit der Verfügbarkeit in 2020 (anfangs mit Einzelfallanträgen, seit September mit Zulassung) der bisher größte Schritt in der Therapie seit etwa 25 Jahren.</p> <p>Unter der neuen Therapie haben sich die Häufigkeiten der intravenösen Antibiotika-Therapie um 80 % verringert, ebenso die Zahl der stationären Aufenthalte. Die Lungenfunktion hat sich bei fast allen Patienten deutlich verbessert.</p> <p>Die Lebensqualität vieler Patienten ist so gut geworden, dass man bei manchen fast von einer Heilung der CF sprechen kann. Es gibt zwar auch wenige Non-Responder, aber in der Summe führt die Verfügbarkeit der Tripel-Therapie inzwischen dazu, dass CF in der Betreuung deutlich einfacher wird.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Fischer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.11 Stellungnahme Dr. Poplawska

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in der Kombination mit Ivacaftor (IVA) Markenname : Kaftrio® und Kalydeco®
Stellungnahme von	<i>Dr.med. Krystyna Poplawska</i> Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin Universitätsmedizin Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Kombinationspräparat aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) mit Ivacaftor (IVA) steht in Deutschland zur Behandlung von an Mukoviszidose (zystische Fibrose) erkrankten F508del homozygoten (F/F) und p.Phe508del heterozygoten Patienten mit Minimalfunktionsmutation (F/FM), seit Herbst 2020, zur Verfügung. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Ergebnisserandomisierten, doppelblinden und Placebo- oder TEZ/IVA-kontrollierten Studien. Die Studie VX17-445-109, in welcher die Wirkung des Medikamentes bei homozygoten Patienten untersucht wurde, zeigte nach 24 Wochen eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (gemessen als FEV₁ Wert), signifikante Verbesserung in der respiratorischen Domäne der Lebensqualität (CFQ-R) und deutlichen Abfall der Chlorid Konzentration im Schweiß in der mit IVA /TEZ/ELX behandelten Gruppe, im Vergleich zur der, welche mit TEZ/IVA therapiert wurde. Diese Studie zeigte auch ein gutes Sicherheitsprofil vom IVA/TEZ/ELX, mit weniger Nebenwirkungen in der IVA/TEZ/ELX – Gruppe als in der TEZ/IVA- Gruppe . Nur ein Patient in der IVA/TEZ/ELX -Gruppe musste die Behandlung abbrechen¹.</p> <p>Auch die Studie VX17-445-102 für die Patienten mit F/FM Mutationen, zeigte eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (FEV₁) des Body-Mass- Indexes (BMI) der respiratorischen Domäne der CFQ-R und den Abfall der Chlorid- Konzentration im Schweiß. Auch für die nicht-respiratorische Domänen des CFQ-R konnten signifikante Effekte für die homozygoten Patienten in 7/11 Domänen² und für die F/FM Patienten sogar in 10 von 11 Domänen³ beobachtet werden</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, die Studie VX18-445-109 (nachfolgend Studie 109) vorgelegt. In der Studie erfolgte ein Vergleich gegen den aktiven Komparator TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose grundsätzlich Studien von 24 Wochen notwendig. Da, mit der Studie 109, eine 24-wöchige Studie vorliegt, wird die 4-wöchige Studie 103 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt FEV₁</p> <p>Die Wahl des FEV₁ Wertes als primären Endpunkt in diesen Zulassungsstudien erfolgte aufgrund der besonderen Wertigkeit dieses Parameters in der Einschätzung des klinischen Zustandes der Menschen mit Mukoviszidose. FEV₁ wird als Verlaufsparemeter für die Einschätzung der Wirksamkeit der antibiotischen Therapien (Messung vor und nach der Therapie) und wird routinemäßig zur Beurteilung des klinischen Verlaufes der Menschen mit Mukoviszidose herangezogen. FEV₁ Wert zeigt positive Korrelation mit der Lebensqualität (CFQ-R)^{4,5}.</p> <p>Im Laufe des Lebens nimmt die Lungenfunktion bei den Menschen mit Mukoviszidose kontinuierlich ab, das Lungenversagen, häufig in dem jungen Erwachsenenalter, stellt die häufigste Todesursache dar, somit bleibt das Hauptziel der Therapie der zystischen Fibrose der Erhalt einer stabilen Lungenfunktion (ppFEV₁)^{6,7}.</p> <p>Trotz der Suche nach immer neuen und individuellen Biomarker für Verlauf der Mukoviszidose bleibt der einfacher FEV₁ Wert der beste prädiktive Marker für das Überleben der Menschen mit Mukoviszidose^{8,9}.</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1 %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 103 und 109 jeweils als absolute Veränderung über 4 Wochen bzw. 24 Wochen Behandlung gemessen.</p> <p>In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV1% zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt BMI</p> <p>Registerdaten zeigen, dass ein höherer BMI mit einer besseren Lungenfunktion (ppFEV1) korreliert und dass die Schwellenwerte von 22 (Frauen) bzw. 23 (Männer) mit einem ppFEV1 von mind. 60% assoziiert sind., Aus diesem Grund empfehlen deutsche und internationale Leitlinien diese Zielwerte für den BMI^{10,11}.</p> <p>Da das Patientenkollektiv in den Zulassungsstudien zu Studienbeginn im Durchschnitt einen BMI unter den Zielwerten hatte, führte der signifikanter Anstieg des BMI-Wertes zur weiteren Überlebensvorteilen der behandelten Personen. Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass ohne Hilfe der CFTR-Modulatoren, das Erreichen des höheren BMI, häufig mit größten Anstrengungen im täglichen Leben der Menschen mit Mukoviszidose verbunden ist und für einige diese Patienten sich als unmöglich zu erreichen erwies.</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 109 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes aber nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt Schweißtest Die Bestimmung der Schweißchloridkonzentration ist ein bekanntes, diagnostisches Kriterium für zystische Fibrose; Werte ≥ 60 mmol/l führen zur Diagnose der Mukoviszidose. Die Konzentration des Chlorids im Schweiß ist ein Biomarker der die CFTR-Aktivität widerspiegelt. Wird unter CFTR-Modulatoren der Abfall des Chlorids beobachtet, ist von einer Verbesserung der CFTR Funktionen im allgemeinen an allen Körperorganen, in welchen CFTR Protein exprimiert wird, auszugehen^{12,13}.</p>	<p><i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i> Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. In der Studie 109 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für die Schweißchloridkonzentration zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA festgestellt. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>
	<p>Pulmonale Exazerbationen: Pulmonale Exazerbationen sind mit einem schnellem Verlust der Lungenfunktion und mit einer schlechter Prognose bei Mukoviszidose verbunden. Eine konsequente Behandlung der Exazerbationen ist eine wichtige Säule der CF-spezifischen Therapie. Leichte pulmonale Exazerbationen oder Verschlechterung bei den Patienten mit gut erhaltener Lungenfunktion werden in der Regel oral behandelt, schwere Exazerbationen, und Exazerbationen bei eingeschränkter Lungenfunktion häufig dagegen, intervenös. Eine Entscheidung für die häusliche oder stationäre Therapie wird</p>	<p><i>Pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen</i> Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde auf zwei Arten ausgewertet: Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde als Sicherheitsendpunkt über den Preferred Term (PT) „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben. Der</p>

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sehr individuell, abhängig von Präferenzen und Möglichkeiten des Patienten und des Teams, getroffen^{14,15}.</p>	<p>Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde ebenfalls als Sicherheitsendpunkt als schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben.</p> <p>Dies stellt eine Abweichung von früheren Verfahren dar, in denen eine pulmonale Exazerbation dann festgestellt wurde, wenn mindestens vier von zwölf definierten Kriterien (z.B. Fieber, vermehrte Dyspnoe, Hämoptyse u. a.) erfüllt wurden sowie eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie erforderlich wurde. Es bestehen Unsicherheiten, ob die gemäß PT erhobenen pulmonalen Exazerbationen auch gemäß bislang anerkannter Operationalisierung als pulmonale Exazerbationen gewertet worden wären und ob somit hierdurch ein unterschiedliches Patientenkollektiv adressiert wird. Trotz des dadurch bedingten Verzerrungspotenzials wird die Patientenrelevanz des Endpunkts nicht grundsätzlich in Frage gestellt.</p> <p>Der Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen wurde mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erhoben, wodurch die Verzerrung der Erfassung des Morbidität-Endpunktes als gering anzusehen ist. Der Fokus dieser Auswertung liegt auf den schwerwiegenden Ereignissen und ist im konkreten Fall als Annäherung an den Endpunkt Hospitalisierung durch pulmonale Exazerbationen anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. K. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 2. <i>Patientenrelevante Endpunkte:</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In beiden Auswertungen zeigt sich ein unterschiedlicher Fokus, so dass beide als relevante Information zur Ableitung eines Zusatznutzens interpretiert werden.</p> <p>Insgesamt zeigt sich sowohl bei pulmonalen Exazerbationen als auch bei schwerwiegenden pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA.</p>

3. Eigene Erfahrungen und einige Beobachtungen aus dem klinischen Alltag

In der CF-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz werden über 100 Patienten mit Mukoviszidose, im verschiedenen Alter (0 bis 60), behandelt. Bereits vor zwei Jahren, im Rahmen der Zulassungsstudie VX 17-445-102, begannen erste Personen aus unserer Ambulanz die IVA/TEZ/ELX Medikation zu nehmen. Bereits in den ersten Tagen der Therapie konnten Verbesserungen in der Lungenfunktion, im Wohlbefinden beim Appetit und in der körperlichen Fitness beobachtet werden. In den letzten zwei Jahren haben unsere Studienteilnehmer keine pulmonale Exazerbation erlitten, welche mit intravenösen Antibiotika zu behandeln wären, obwohl eine Patientin zuvor 3-4 mal im Jahr intravenöse Therapie benötigt hatte. Für diese Person hat das Medikament völlig neue Lebensperspektiven geöffnet. Im weiteren Verlauf, noch einige Monate vor der Zulassung, wurden 4 sehr kranke Personen (kurz vor der Listung für Lungentransplantation im Rahmen der sogenannten „compassionate use“) auf die Kombination der Modulatoren IVA/TEZ/ELX eingestellt. Einer der Patienten wurde bei deutlicher Besserung von allen relevanten Parametern von der Transplantationsliste entfernt. Unsere junge Patientin, die im letzten Jahr auf Grund der Besiedlung mit schwer behandelbaren Keimen fast das ganze Jahr intravenöse Therapie benötigt hatte, wurde seit der Einstellung im Juni 2020 nicht mehr antibiotisch behandelt und konnte aktuell eine Ausbildung beginnen - ein Jahr zuvor absolut unvorstellbares Szenario.

Aktuell werden in unserer Ambulanz 35 Personen mit IVA/TEZ/ELX therapiert. Es wurden keine schwere Nebenwirkungen beobachtet, keiner der Patienten musste die Therapie abbrechen oder pausieren. Zwei Patientinnen haben während des Kontrolltermins, bei einer Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 40% (!) von Freude geweint. Wir bekamen aber auch nicht weniger enthusiastische Rückmeldungen von den Patienten mit guter Lungenfunktion, welche über ein Ende der chronischen, CF-spezifischen Müdigkeit und Appetitlosigkeit berichteten.

Die Therapie mit IVA/TEZ/ELX hat bereits das Leben vieler Menschen mit Mukoviszidose verändert und soll, meiner Meinung nach, keinem Patienten mit entsprechender Mutation, unabhängig vom gesundheitlichen Zustand, verwehrt werden.

Literaturverzeichnis:

1. Sutharsan, S., et al., 24 Wochen-Wirksamkeit und –Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Personen mit CF, die homozygot für F508DEL-CFTR sind: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie. Präsentiert auf Digitalen Deutschen Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2020, 18.–21. November 2020
2. Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study
3. Fajac, I., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study
4. Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326.
5. Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*, 2007. 132(1): p. 231-7.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018.
7. ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ecfspr_report2016_06062018.pdf
8. Liou, T.G., et al., Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 2001. 153(4): p. 345-52.
9. Kerem, E., et al., Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1992. 326(18): p. 1187-91.
10. Stern M. et al. Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE). AWMF-Register Nr. 068/020, Stand 05/2011.
11. Castellani C., et al., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.
12. Farrell, P.M., et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S33-S44.e2
13. Accurso F.J. et al., Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):139-47.
14. Waters, V. and F. Ratjen, Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12 Suppl 2: p. S200-6.
15. Bhatt, J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 205-16.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in
Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587 Ivacaftor)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 14:59 Uhr bis 16:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.:**

Herr Dr. Bönisch
Herr Petry
Herr Dr. Dr. Banik
Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Maaske
Frau Dietz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BIO Deutschland e. V.:**

Frau Dr. Tyler-Weishaupt
Herr Kahnert

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Kopp

Angemeldete Teilnehmer der **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann
Frau Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité-Universitätsmedizin Berlin:**

Herr PD Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmer des **Mukoviszidose-Zentrums München-West:**

Herr Prof. Fischer

Angemeldete Teilnehmerin des **Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz (JGU):**

Frau Dr. Poplawska

Angemeldeter Teilnehmer des **Christiane-Herzog-Zentrums für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover (ZSE):**

Herr Prof. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer der **Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen (UKE):**

Herr Dr. Sutharsan

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die bei den vorangegangenen Anhörungen nicht dabei waren, noch ein gutes und frohes neues Jahr für uns alle mit hoffentlich etwas mehr Normalität ab dem Sommer. Wir sind jetzt bei der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor. Wir haben vier unterschiedliche Dossiers, die in dieser einen Anhörung zusammengepackt sind. Das sind einmal die Dossiers 585 und 587, die sich auf die homozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen, und dann haben wir die Dossiers 584 und 586, gleiche Kombination, die sich auf die heterozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen. Wir haben unterschiedliche Stellungnehmer zu den unterschiedlichen Dossiers. Zu den Homozygoten sind neben dem pharmazeutischen Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für PDGP und AGAM, die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. und der Vorstand der Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie als Stellungnehmer aufgetreten, dann Herr Professor Dr. Dr. Tümmler vom Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen, Frau Dr. Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Professor Dr. Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West, AbbVie Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, BIO Deutschland, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei den Heterozygoten haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen wieder vom pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Vertex Pharmaceuticals Ireland, dann von Fachgesellschaften, klinischen Fachexperten, hier wieder die Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Frau Dr. Hannemann und Frau Privatdozentin Dr. Stahl, dann wieder Universitätsmedizin Essen, Herr Dr. Sutharsan, Privatdozent Dr. Carsten Schwarz und die AGAM, Herr Professor Reinhard Fischer, München-West, Dr. Christina Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz, hatten wir eben auch schon, und von den pharmazeutischen Unternehmen und Verbänden auch eine Reihe von Stellungnahmen. Wir haben für heute angemeldet, und deshalb muss ich jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Vertex Pharmaceuticals Ireland, Herrn Dr. Bönisch, Herrn Petry, Herrn Dr. Dr. Banik und Frau Schmeding. Dann haben wir Frau Dr. Hammermann und Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Herrn Dr. Schwarz von der Charité; Herr Schwarz fehlt; Fragezeichen, dann Herrn Professor Fischer, München; Herr Professor Fischer – Fragezeichen –, dann Frau Dr. Poplawska vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Frau Poplawska, sind Sie da? Auch nicht. Das ist aber doof. Dann Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan, Essen? Ist er da oder nicht? Fragezeichen. Dann Herr Dr. Wilken und Herr Kopp vom BPI, Herr Maaske und Frau Dietz von AbbVie, Frau Dr. Tyler-Weishaupt und Herr Kahnert von BIO Deutschland, Herr Werner vom vfa.

(Herr Dr. Rasch, vfa: Herr Werner ist für heute nicht angemeldet.)

Herr Rasch, Sie sind da. Jetzt frage ich noch einmal nach: Herr Dr. Schwarz, Charité? – Nein. Herr Professor Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West? – Nein. Frau Poplawska, Mainz? – Auch noch nicht. Das müssen wir nachverfolgen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht einleitend zu den Dossierbewertungen des IQWiG, die datieren vom 1. Dezember des vergangenen Jahres, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir – dabei müssen wir versuchen, die Heterozygoten und die Homozygoten immer ein wenig auseinanderzuhalten – in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die einleitenden Bemerkungen machen? – Frau Schmeding, bitte, Sie haben das Wort.

Frau Schmeding (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Bevor wir näher auf die Dreifachkombination zu sprechen kommen, möchte ich gerne die Kollegen an meiner Seite kurz vorstellen bzw. dem derzeitigen Format geschuldet, sie sich gerne selber vorstellen lassen und würde das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dr. Bönisch, übergeben.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Clemens Bönisch, Medizinischer Direktor in Deutschland und verantwortlich für die Triplekombination. Ich gebe weiter an Dennis Petry.

Herr Petry (Vertex): Schönen guten Tag! Dennis Petry ist mein Name, bei Vertex verantwortlich für den Market Access. – Ich gebe weiter an Herrn Dr. Dr. Banik.

Frau Schmeding (Vertex): Herr Banik scheint technische Probleme zu haben. Insofern würde ich das Wort wieder übernehmen. Herr Banik ist der Geschäftsführer der Firma Winicker Norimed und hat uns bei der Dossiererstellung unterstützt. Wir hoffen, dass er später noch dazu kommt. – Annette Schmeding mein Name, ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. Die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator, ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose. Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose genannt oder abgekürzt mit CF, ist der Schwerpunkt von Vertex. Wir forschen schon seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Betroffenen eine kausale Therapie, das heißt eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Mit der Dreifachkombination sind wir unserem Ziel einen deutlichen Schritt nähergekommen.

Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe. Doch immer ist auch die Lunge betroffen, und so ist die bei weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben daran. Das mediane Sterbealter in Deutschland lag 2019 bei nur 34 Jahren. Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Mit einem CFTR-Modulator ist es möglich, spezifisch durch die Mutation verursachten Fehler das CFTR-Protein zu korrigieren und damit die zugrunde liegende Krankheitsursache zu adressieren. Folglich kann die Krankheitsprogression gebremst werden.

Die Triplekombination ist nun der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator. Er ist seit September 2020 für Patienten ab zwölf Jahren in Deutschland verfügbar; und dies in zwei Anwendungsgebieten. Zum einen sind es Patienten mit einer F508del-Mutation und Patienten mit zwei F508del-Mutationen. Heterozygote Patienten, also Patienten mit einer F508del-

Mutation, haben auf dem anderen Allel eine sogenannte Minimalfunktionsmutation. Für diese Patienten ist die Triplekombination die erste kausale zugelassene Therapie überhaupt. In der 24-Wochen-Zulassungsstudie konnten noch nie dagewesene Ergebnisse gegenüber der bisher rein symptomatischen Therapie gezeigt werden. Das zweite Anwendungsgebiet sind die F508del homozygoten Patienten. Das heißt, die Patienten haben auf beiden Allelen die F508del-Mutation. Bereits die vierwöchige Zulassungsstudie hat beeindruckende Ergebnisse gezeigt. Diese wurden zudem bestätigt und bestärkt durch Ergebnisse einer 24 Wochen randomisierten kontrollierten Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem aktiven Komparator.

Aufgrund der Tatsache, dass die Dreifachkombination eine sehr frühzeitige Zulassung von der europäischen Zulassungsbehörde erhalten hat, lagen diese 24-Wochen-Daten zur Dossiereinreichung noch nicht final vor. Um den Patienten die neue hochwirksame Therapie doch schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen, haben wir uns für eine Dossiereinreichung beim G-BA mit den 4-Wochen-Daten der Zulassung entschieden. Die 24-Wochen-Daten haben wir im Prozess nachgereicht. Die Daten dieser 24-Wochen-Studie gegenüber der zVT belegen eine außerordentlich hohe Wirksamkeit der Dreifachtherapie, auch bei Patienten mit zwei F508del-Mutationen, das heißt der weltweit mit Abstand häufigsten Mutation. Somit kommen wir mit der Dreifachkombination unserem Ziel, allen Patienten mit CF eine kausale Therapie zu ermöglichen, ein großes Stück näher.

Sehr geehrter Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich das Wort gern an meinen Kollegen, Dr. Bönisch, übergeben, sodass dieser noch mehr auf die medizinischen Details eingehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Schmeding. – Sie haben das Wort, Herr Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde über drei Dinge sprechen: erstens über den Wirkmechanismus der Triplekombination, der die deutlich verbesserte Wirksamkeit erklärt, zweitens über die neuen beeindruckenden Daten bei den F508del-homozygoten Patienten aus der 24-Wochen-Studie und drittens über die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität, die einen erheblichen Zusatznutzen zeigen.

Erstens zum Wirkmechanismus: Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit. Die mit Abstand häufigste Mutation ist F508del. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure hat hier dramatische Konsequenzen. Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an und das, was ankommt, ist defekt. In der Triplekombination haben wir nun zum ersten Mal drei Wirkstoffe zur Behandlung der F508del-Mutation kombiniert. Zwei dieser drei Wirkstoffe sind auch schon im Vorgängerpräparat Symkevi enthalten: Tezacaftor und Ivacaftor. Tezacaftor, ein sogenannter CFTR-Korrektor, erhöht die Menge an CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche, und der Potentiator Ivacaftor erhöht dann zusätzlich die Funktion. Der zusätzliche Wirkstoff Elexacaftor ist ein neuartiger CFTR-Korrektor mit einer anderen Bindestelle im CFTR-Protein. Elexacaftor führt zusammen mit Tezacaftor dazu, dass viel mehr Chloridkanal an die Zelloberfläche gebracht wird und das erklärt, warum diese Therapie so viel wirksamer ist.

Zweitens die 24-Wochen-Studie bei F508del-homozygoten Patienten: Bei diesen Patienten ist die zVT ein anderer CFTR-Modulator, nämlich das angesprochene Vorgängerpräparat Symkevi, die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor. Wir haben nun in einer Studie über

24 Wochen den direkten Vergleich der Triplekombination mit der zVT vorgelegt und sehen hier eindrucksvoll die Daten aus der 4-Wochen-Zulassungsstudie bestätigt: 10 Prozentpunkte mehr in der Lungenfunktion, 70 Prozent weniger Exazerbationen. In der respiratorischen Domäne des CFQ-R-Fragebogens, also der patientenberichteten Lungensymptomatik, haben wir zu Studienbeginn etwas über 70 von 100 möglichen Punkten, und wir sehen eine Verbesserung auf über 90 – auf über 90 – von 100 möglichen Punkten; fast symptomfrei.

Drittens die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität gemäß dem 15-Prozent-Kriterium aus dem IQWiG-Methodenpapier 6.0: Diese Analysen haben wir eigens für die Stellungnahme angefertigt, und sie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen für beide Populationen in der patientenberichteten Lebensqualität. Bei den F508del-homozygoten Patienten zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in fünf von neun Lebensqualitätsdomänen; wohl gemerkt im Vergleich mit einem anderen CFTR-Modulator, im Vergleich mit Tezacaftor/Ivacaftor. Hier ist in zwei Domänen das Ausmaß erheblich, einmal in der Domäne körperliches Wohlbefinden. Wie schwer oder wie leicht fällt mir das Gehen, das Treppensteigen, kann ich Sport treiben? Zum anderen in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung: Fühle ich mich krank oder fühle ich mich gesund?

Bei den F508del-heterozygoten Patienten, also im Anwendungsgebiet A im Vergleich zu Placebo zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in neun von neun, in allen Lebensqualitätsdomänen. Hier ist das Ausmaß in vier zusätzlichen Domänen, also in insgesamt sechs Domänen ist das Ausmaß erheblich. Diese bemerkenswerten Studienergebnisse decken sich auch mit dem, was wir von Behandlern und Patienten zurückgespiegelt bekommen. Patienten, die nachts immer aufwachten, weil sie husten mussten, schlafen durch. Patienten, die Probleme beim Treppensteigen hatten und immer wieder Pausen machen mussten, meistern Treppen wieder problemlos. Patienten, die zur Lungentransplantation gelistet waren, sind von der Transplantationsliste. Meine Damen und Herren, die Triplekombination bietet einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bönisch, herzlichen Dank, Frau Schmeding, für diese Einführung. – Ich kann jetzt für das Protokoll feststellen, dass Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan und Herr Dr. Schwarz seit geraumer Zeit zugeschaltet sind und auch mitgehört haben. Also, danke für diese Einführung, und dann eröffne ich die Fragerunde. Wer möchte beginnen? – Bänke, PatV? – Jetzt habe ich als Erstes noch einmal Frau Schmeding. Entschuldigung, Frau Schmeding, wenn ich Sie abgewürgt hatte. Nein, Frau Schmeding, das ist eine alte Wortmeldung. – Frau Biester vom IQWiG, bitte schön.

Frau Biester: Vielen Dank für Ihre Einführung. – Ich habe Fragen zu den nachgereichten Daten, und zwar einmal zu dem Anwendungsgebiet homozygot und auch zu dem heterozygot, was aber auch beide Anwendungsgebiete betrifft. Vielleicht erst mal für die neue nachgereichte Studie: Erst einmal finde ich es sehr positiv, dass es jetzt eine längere Studie für das Anwendungsgebiet gibt, die sehr wahrscheinlich für die Nutzenbewertung infrage kommt. Sie haben in Ihrer Einführung gerade das Ergebnis zu den Exazerbationen hervorgehoben. Darauf zielt meine Frage ab. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die Ergebnisse beschrieben. Da ist mir aufgefallen, dass der Endpunkt Exazerbationen ausschließlich über die UE erhoben wurde, also nur über den preferred term. Das unterscheidet sich ganz maßgeblich von all Ihren anderen Studien, in denen Sie einen sehr umfangreichen Endpunkt hatten, der das Konstrukt der Exazerbationen abbildet, was auch nicht eindimensional ist, weil

da verschiedene Symptome mit erfasst werden. Es hat mich verwundert, dass Sie das in der Studie nicht gemacht haben, weil Sie das jetzt so hervorheben und auch in Ihrer Stellungnahme schreiben, dass es für die Patienten ein ganz zentraler Endpunkt ist. Können Sie hierzu bitte etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik, wir verstehen sie ganz schlecht.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich möchte beginnen mit der Antwort auf die Frage von Frau Biester. Vertex hat bisher in allen Studien die Exazerbationen zum koprimären Endpunkt gewählt gehabt und hat deshalb auch die ... (akustisch aufgrund der Internetübertragung unverständlich). Jetzt erstmalig im direkten Vergleich mit einer aktiven Substanz, mit dem Symkevi, war dies nicht mehr möglich, weil die Erwartungen dahin gehend nicht hoch waren, und deshalb wurde der Endpunkt, wie es auch sonst im klinischen Alltag üblich ist, ausschließlich als Nebenwirkungsendpunkt erfasst. Das möchte ich erst einmal dazu sagen, vielleicht kann Herr Bönisch noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bönisch, haben Sie noch ergänzend etwas vorzutragen? – Ich höre Sie nicht, Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wir haben hier den Vergleich mit dem Symkevi, dem aktiven Komparator, durchgeführt und da wäre dann, um wirklich für diesen Endpunkt zu powern, wie wir das in der Vergangenheit mit den Placebovergleichen gemacht haben, hätte die Studienpopulation so in die Größe getrieben, dass wir die Studie kaum hätten durchführen können. Man muss bedenken, dass Symkevi auch schon die Exazerbationsrate um 35 Prozent gegenüber Placebo reduziert, und somit haben wir das hier über den Safety-Endpunkt erhoben. Allerdings hat das eine große klinische Relevanz. Das ist auch das, was im klinischen Alltag passiert, und wir sehen hier diese Reduktion der Exazerbationen, die als Ereignis der Grunderkrankung reduziert werden, sehr deutlich; einerseits die Reduktion aller Exazerbationen über diesem preferred term pulmonale Exazerbation der CF um ungefähr 70 Prozent. Aber auch wenn wir nach den schwerwiegenden Ereignissen schauen, also schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Exazerbationen, sehen wir eine deutliche Reduktion. Wir haben neun Ereignisse in der TEZ-IVA-Gruppe und nur ein einziges Ereignis in der Triplekombinationsgruppe bei den schwerwiegenden Exazerbationen; also auch hier eine deutliche Reduktion, die sogar statistisch signifikant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bönisch, für diese Ergänzung. – Ich frage jetzt mal Frau Biester: Ist das für Sie ausreichend, was dazu ausgeführt wurde, oder Nachfrage?

Frau Biester: Ich glaube fast, dass der pU nicht viel mehr dazu sagen kann. Ich hatte Herrn Banik akustisch nicht gut verstanden, aber ich nehme an, dass das von Herrn Bönisch dann auch noch mal gesagt wurde mit der Power.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aus meiner Sicht, ja.

Frau Biester: Genau. – Was das nicht erklärt, und das können Sie wahrscheinlich jetzt auch nicht aufklären, ist, oder vielleicht können Sie etwas dazu sagen: Erfasst man dann überhaupt noch den Endpunkt? Wenn man sich dazu entscheidet, diesen Endpunkt erheben zu wollen, weil man zu viele Patienten dafür bräuchte, was nicht machbar erscheint – das lasse ich einfach mal so stehen –, muss man sich fragen, ob man dann das erfasst, was man erfassen möchte, wenn man das nur über die UE macht. Das wäre jetzt noch nicht geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich sehe, Herr Dr. Bönisch meldet sich. – Bitte schön, Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wir hatten in der Studie 102 die Exazerbationen als Morbiditätsendpunkt präspezifiziert und definiert erfasst, wo wir auch eine deutliche Reduktion sehen: 60 Prozent weniger und auch weniger schwere Exazerbationen. Wenn wir bei der Studie 102 in die Safety schauen, sehen wir auch eine deutliche Reduktion der pulmonalen Exazerbation. Also, auch wenn das nicht 100-prozentig kongruent ist, ist es doch so, dass wir mit beiden Analysen, ob jetzt über den präspezifizierten Morbiditätsendpunkt oder auch über das Safetyset, sehen, dass die Exazerbationen deutlich reduziert werden und somit hier ein patientenrelevanter Zusatznutzen besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bönisch. – Herr Banik hat sich auch gemeldet. – Herr Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Das hat sich weitgehend erledigt. Ich wollte auch sagen, dass wir ... (akustisch unverständlich) einen sehr spezifischen Terminus haben, infektiöse Exazerbationen, pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose und deshalb, wie Herr Bönisch schon sagte, kann ... (akustisch unverständlich) sollte der Effekt keinesfalls infrage stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kam jetzt nur sehr abgehackt an, lieber Herr Banik. Ich weiß nicht, wie es bei den anderen war. Da hat man es da besser verstanden?

Frau Bickel: Vielleicht noch einmal aus- und einwählen. Das hilft manchmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich weitergeben an Frau Schulz, FB Med.

Frau Schulz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die sich an die klinischen Experten richtet. Inwiefern ist die Studienpopulation der eingereichten Studien für die in der vorliegenden Indikation erkrankten Patientinnen und Patienten repräsentativ, insbesondere hinsichtlich der vorliegenden Baseline-Charakteristika wie dem BMI; denn der mittlere BMI der Studienpopulation lag in beiden Anwendungsgebieten sowohl zu Therapiebeginn als auch nach der 24-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation im Normalbereich. Könnten Sie hierzu bitte ausführen? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Schulz. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Dr. Schwarz, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Danke. – Wenn man sich den Verlauf der Patienten über die letzten Jahre, Jahrzehnte anschaut, ist das Ziel, wenn die Patienten vom Kindesalter ins Erwachsenenalter transitieren, immer eine normale Lungenfunktion, und der BMI wird

eigentlich bei sehr vielen mittlerweile erreicht. Daher bildet sich die aktuelle BMI-Landschaft bei der Mukoviszidose sehr gut ab. Das ist eigentlich normal, das würde man so erwarten. Das sehen wir selbst bei Studien, an denen Patienten teilnehmen, bei denen eine schlechtere Lungenfunktion vorliegt, wo mittlerweile der BMI eigentlich im Normbereich liegt. Von daher würde ich das nicht hinterfragen; das würden wir im Moment eigentlich erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Ausführungen? Möchte sonst noch jemand von den Klinikern etwas dazu sagen? – Keiner. – Dann habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Bönisch im Nachgang zu dem, was Herr Banik gesagt hat, danach Frau Bickel, Frau Afraz und Frau Biester. – Herr Bönisch zunächst einmal.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das hat sich mittlerweile erledigt; das war nur ein Nachtrag zu dem, was Herr Dr. Banik sagte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Studie der Heterozygoten, und zwar zur Studie 102. Da kritisiert das IQWiG, dass die Begleittherapie stabil gehalten werden musste, und vor diesem Hintergrund leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für die Endpunkte ab. Könnten Sie noch einmal genau sagen, was im Studienprotokoll war und warum das gegebenenfalls nicht angepasst werden konnte? Ist das anders als bei den Studien, die Sie sonst durchgeführt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte dazu? – Herr Bönisch, bitte.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Im Studienprotokoll steht, dass die Patienten bereit sein sollten, eine konstante Begleitmedikation über die Studiendauer bereitzuhalten. Aber es steht auch drin, dass, wenn es für notwendig erachtet wird, eine Anpassung der Begleittherapie vorgenommen werden kann, sodass die bestmögliche symptomatische Therapie umgesetzt werden kann. Man sieht das auch in den Daten, die wir eingereicht haben. Man sieht, dass es zum Beispiel über den Studienverlauf zu neuen Antibiosen kam, die am Anfang der Behandlung nicht auftraten. Interessanterweise sieht man auch hier, dass in der Placebogruppe häufiger neue Antibiosen, auch häufiger neue iv-Antibiosen gestartet werden mussten als in der Triplekombinationstherapie, sodass diese Anpassungen erfolgen konnten, auch erfolgten und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care adäquat umgesetzt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Nachfrage dazu.

Frau Bickel: Ich wollte nachfragen, inwieweit das anders war im Vergleich zu den anderen Studien, die wir bislang gesehen haben. Wir hatten auch schon Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Bönisch, bitte.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Noch mal zu dem Punkt: Das war auch etwas, was in den vorangegangenen Studienprotokollen ebenso war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja gut, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Afraz, bitte.

Frau Afraz: Ich habe eine Nachfrage an die Kliniker. Ich wollte das mit dem BMI noch mal thematisieren, den wir gerade hatten und Sie nach Ihrer Einschätzung fragen, nach der Patientenrelevanz in der Erwachsenenpopulation. Wenn wir uns außerhalb des Untergewichts befinden – wir sind schon im Normalbereich –, dazu wollte ich Ihre Einschätzung wissen, wenn es noch Verbesserungen, wenn man die so nennen will, gibt, wie Sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte dazu? – Bitte winken oder klicken. – Herr Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ich kann es noch einmal wiederholen: Zum einen geht man davon aus, dass die Werte zwar normal sind, aber das, was wir klinisch gesehen haben, und das ist extrem interessant, geht in die gleiche Richtung, was quasi gerade von der Firma berichtet wurde, dass sich die Patienten zum einen wirklich klinisch deutlich besser fühlen und belastbarer sind, und trotzdem oder vielleicht auch deshalb, weil die Erkrankung weniger konsumieren kann, deutlich an Gewicht zunehmen. Die stärksten Gewichtszunahmen, die wir aus der Community kennen, sind teilweise über 10 Kilo. Da sieht man, dass, selbst wenn ein Mensch normalgewichtig ist, zumindest in Zahlen, dann scheint noch nicht das Gewicht erreicht, was wir mit der gleichen Ernährung erreichen. Die Patienten essen nicht unbedingt mehr, sondern sie können es besser verstoffwechseln, was ein extrem positives Zeichen ist. Das heißt, trotz des normalen BMI sieht man aus meiner Sicht eine klinisch signifikante Verbesserung in diesem Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Schwarz. – Ich schaue jetzt einmal zu den anderen Klinikern. Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan, oder ist das okay, selbsterklärend? – Herr Sutharsan, Sie haben sich noch gemeldet dazu. – Herr Sutharsan, Sie müssten das Mikrofon einschalten. Wir hören keinen Ton. Jetzt tut sich etwas.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Wir in der Erwachsenenambulanz Mukoviszidose mussten jahrelang unsere Mukoviszidose-Patienten dazu anhalten, dass sie sich anders als die normal Gesunden hochkalorisch ernähren, um überhaupt das Gewicht zu halten oder zu steigern. Sie mussten mehrere Mahlzeiten, Zwischenmahlzeiten einlegen, unter anderem hochkalorische Kost wie Fresubin zu sich nehmen, um das Gewicht zu halten. Wir kennen die Beziehung zwischen BMI und Lungenfunktion, und uns war immer daran gelegen, dass das Gewicht nicht abfällt, und über die Jahre haben die CF-Patienten jetzt auch Modulatoren. Das erste war mit Lumacaftor und Ivacaftor, dann kam Tezacaftor/Ivacaftor und die Tripletherapie. Wir sehen über die Jahre mit dem CFTR-Modulator, dass sich das Gewicht gebessert hat. Trotzdem waren sie angehalten, sich auch weiter hochkalorisch zu ernähren, um das Gewicht auf einem guten Level zu halten. Wir sehen mit der neuen Triplekombination, dass das Gewicht unter anderem gehalten werden kann, wobei die Patienten die zusätzlichen Mahlzeiten zum Teil reduzieren können. Wir sehen deutliche Gewichtszunahmen bis zu 10 Kilo, wie es Herr Schwarz schon beschrieben hat. Es ist auch weiterhin wichtig, dass das Gewicht oben bleibt. Ich sehe es sehr positiv, dass die

Patienten jetzt nicht fünf bis sechs Mahlzeiten oder Fresubin als hochkalorische Kost zu sich nehmen müssen, sondern das Positive an der Modulatorentherapie ist, dass sie sich normal ernähren können und dass es ein gutes Zeichen ist, dass der Magen-Darm-Trakt unter den Modulatoren gut anspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler noch gemeldet. – Herr Tümmler dazu, danach Frau Biester, Frau Teupen, Frau Bend. – Bitte schön, Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Ja, meine Damen und Herren, die Besonderheit ist meines Wissens, dass das Entscheidende nicht mehr der BMI, sondern dass die Lungenfunktion so dramatisch besser geworden ist. Das konnte man mit der symptomatischen Therapie bisher nicht erzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmler, für diesen wichtigen Hinweis. – Jetzt habe ich Frau Biester und danach Frau Teupen, PatV, und Frau Bend, ebenfalls Patientenvertretung. – Frau Biester. Bitte.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex, und zwar zu den nachgereichten Responderanalysen, zu den 15 Prozent – vielen Dank erst einmal, dass Sie die nachgeliefert haben –, was schön zeigt, dass man über die verschiedenen Domänen hinweg auf Basis der Responderanalysen eine konsistente Bewertung vornehmen kann, was vorher nicht möglich war. Es gibt vier Domänen, die für Kinder unter 14 Jahren nicht vorgesehen sind. Das sind Gewichtsprobleme, Therapie, die Belastung, Vitalität und Rollenfunktion. Sie haben das bei den MMRM-Analysen, die Sie im Modul 4 übermittelt haben, berücksichtigt und die Patienten aus der Analyse für diese Domänen herausgenommen, haben das aber für die Responderanalysen nicht gemacht. Da haben Sie das hineingenommen, ungeachtet dessen, ob das für Sie geeignet ist oder nicht. Das betrifft meines Wissens, soweit ich das gesehen habe, beide Anwendungsgebiete. Gibt es einen Grund dafür, oder war es ein Versehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Ich muss ganz ehrlich gestehen, aufgrund der Zeit, in der Kürze, in der wir die Analysen gemacht haben, haben wir uns das entsprechend angeschaut und das, glaube ich, schlichtweg an der Stelle übersehen und es deshalb mit hineingenommen, was aber aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen, den diese Ergebnisse zeigen, nicht schmälert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Ich schaue, ob Frau Biester noch eine Nachfrage hat. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Gut. – Das mag Ihre Bewertung sein, dass das den erheblichen Zusatznutzen nicht infrage stellt. Es geht darum, dass das auch von unabhängiger Stelle zu bewerten ist. Dafür bräuchte man die korrekten Auswertungen. Es wäre gut, wir hätten die richtigen Auswertungen und nicht die, die offensichtlich dann fehlerhaft sind, was passieren kann, aber das müsste korrigiert werden. Eine Anschlussfrage noch zu den Responderanalysen: Was Sie

nicht dazu geliefert hatten, ist, wie die Response definiert war. Ist es die erstmalige, die dauerhafte, eine bestätigte Response? Was wurde gemessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bönisch dazu.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst einmal, wie Frau Schmeding schon gesagt hat: Wenn da ein Fehler unterlaufen ist, können wir das gerne noch einmal prüfen und schauen, inwieweit wir das für diese Domäne nachprüfen können. Ungeachtet dessen haben wir weitere Domänen, wo alle Patienten in die Bewertung eingehen müssen, und auch da sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen. Auch wenn in manchen Domänen vielleicht manche Analysen noch nachgebessert werden müssten, so haben wir doch immer noch insgesamt in mehreren Domänen den erheblichen Zusatznutzen. Ganz wichtig ist auch, was wir geliefert haben, die Analyse bis Woche 24, die Response.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bönisch. – Ergänzungen dazu jetzt von Herrn Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich wollte nur das Methodische bestätigen. Bei der Analyse handelt es sich um die Responderanalyse über die 24 Wochen, das heißt sie hat im Studienverlauf bestanden. Es ist kein einzelner Zeitpunkt. Zu dem Ansprechen in den einzelnen Domänen denke ich auch, dass wir dahin gehend auf der sicheren Seite sind, dass bei den sehr jungen Patienten meines Erachtens dadurch keine zusätzliche Response entstanden sein kann. Wir sollten da eigentlich sogar konservativ sein. Trotzdem hat Frau Biester recht, es sollte alles stimmen, und das haben wir in der Eile tatsächlich nicht bemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Wir gehen in der Fragerunde weiter. Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung, dann Frau Bend von der Patientenvertretung, Herrn Lenzen, GKV-SV, Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach ist Herr Bönisch wieder dran, wenn er nicht vorher eine Frage beantworten muss und dann könnte er das sagen, was er jetzt in der Wortmeldung sagen will. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zu den Heterozygoten, auch in der Studie 102 ab zwölf Jahre. Zu den UE und anderen Endpunkten gibt es eine Effektmodifikation vom IQWiG, bezogen auf das Alter unter 18/über 18. Wir sind jetzt nicht sicher, ob die Responderanalysen irgendetwas verändern würden. ... (akustisch unverständlich) der Kliniker. Sehen Sie ein Problem mit dem Alter? Können Sie sich das irgendwie erklären, oder sehen Sie da keine Relevanz? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Wer winkt oder wer schickt ein X? – Keiner winkt, keiner schickt ein X, keiner will mehr mitspielen. – Sehen Sie andere Leute als ich? Ich sehe keinen winken. Also, es geht um die Effektmodifikation. Wie bewerten Sie die differenzierte Betrachtung aus klinischer Sicht? – Herr Dr. Banik, Sie haben sich gemeldet. Wollen Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ja gern, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; in Verzweiflung, weil die Kliniker sich offenbar dazu nicht äußern möchten. Bitte schön, Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Natürlich ist hier vorrangig die klinische Einschätzung gefragt. Ich will mich deshalb auch nicht vordrängen, aber für uns ist der Faktor Alter wieder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung geschuldet, sodass es so ist, dass ältere Patienten in ihrer Progredienz schon fortgeschrittener sind und deshalb die größeren Effekte auch bei den älteren Patienten erreicht und gezeigt werden können. Andere Unterschiede sehen wir da nicht und würden es auch nicht dahin gehend anders interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich jetzt noch mal Herrn Bönisch, auch wieder pU, sehen Sie das auch so aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das ist genau das, was Herr Banik gerade gesagt hat: Wir haben hier eine größere Einschränkung bei den Patienten, sodass diese Effekte dann leichter zu bewerten sind. – Ich habe gesehen, dass sich Herr Dr. Schwarz von der Charité auch mit dem Handzeichen gemeldet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der ist hier gerade aufgetaucht mit dem Handzeichen. Herr Sutharsan hat gefragt, ob Frau Teupen ihre Frage präzisieren könnte. Aber ich gebe jetzt Herrn Schwarz das Wort, und vielleicht ist das selbsterklärend, damit Herr Sutharsan dann ergänzend vortragen kann. – Herr Dr. Schwarz, bitte schön.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ich hatte es schon einmal versucht, jetzt das zweite Handzeichen. – Letztendlich haben wir alle ein wenig gezögert, weil man das wahrscheinlich nicht so ganz pauschal beantworten kann. Es gibt ältere Patienten, die stabil sind, andere sind eingeschränkt, weil sie älter sind und eine fortgeschrittene Erkrankung haben. Deshalb ist es schwierig, das direkt und einfach zu beantworten. Aber so, wie es quasi im Vorgang schon besprochen wurde, ist meistens die Erkrankung fortgeschritten; dementsprechend kann man stärkere Effekte sehen. Aber ich will aus klinischer Sicht rückspiegeln, dass es nicht für alle älter gewordenen CF-Patienten gilt. Viele sind älter geworden, weil sie vielleicht keine ganz starken Ausprägungen haben oder die Therapie gut mitgemacht haben, das heißt, eine gute Therapieadhärenz als Patienten hatten. Also, es ist schon sehr differenziert zu betrachten. Deshalb waren, glaube ich, alle Kliniker etwas zögerlich, direkt eine Antwort zu geben. Das kann man nicht pauschal beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Jetzt nur als geschäftsleitender Hinweis für all diejenigen, die nicht täglich an den Anhörungen teilnehmen: Wenn Ihr Winken nicht erhört wird, weil wir nicht alle Kacheln vor uns sehen, weil wir im Augenblick doch eine ganze Reihe von Teilnehmern im Chat haben, kann man auch im Chat ein X schicken, dann wird man nicht übersehen. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler gemeldet und danach Herr Sutharsan. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Nur zur Klarstellung: Wenn Sie die Daten im langfristigen Maßstab sehen, wie Registerdaten, wo die Modulationstherapie schon sechs oder zehn Jahre läuft, sehen wir, dass gerade die jüngeren Patienten sogar noch mehr profitieren. Wenn Sie nur auf ein halbes bis ein Jahr schauen, ist es so, dass die Grundlage der Erkrankung und die Sprünge, die Sie am Anfang sehen von den stärker betroffenen Patienten größer sind. Aber der Benefit ist bei den jüngeren Altersstufen sogar langfristig nach

den jetzigen Registerdaten höher. Wir können das in einem Maßstab von über fünf Jahren sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Herr Sutharsan, wie gesagt, es geht um die vom IQWiG festgestellten Effektmodifikationen, zu denen die Vorredner schon Stellung genommen haben. Haben Sie dazu noch eine Ergänzung? – Dann habe ich noch Frau Stahl, die sich auch dazu gemeldet hat.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Wir sehen relativ viele Patienten und viele Modulatoren. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon gesagt haben: Es ist sehr unterschiedlich, und jeder Patient spricht unterschiedlich an. Wir haben viele Patienten, die jünger sind und sehr gut angesprochen haben. Wir haben viele ältere, die normal angesprochen haben. Das ist auch von den Komorbiditäten abhängig. Deshalb habe ich am Anfang gezögert, dazu überhaupt eine Antwort zu geben. Wir sehen, dass die jüngeren Patienten, die wir jetzt heterozygot oder auch homozygot eingeleitet haben, relativ sehr gut angesprochen haben. Auch die älteren Patienten haben gut angesprochen, aber bei uns haben gerade die jüngeren eigentlich formidabel angesprochen ... (akustisch unverständlich) sogar bis 35 bis 40 Prozent, was unter anderem nicht zu erwarten war. Aber diese Unterschiede haben wir gesehen. Das kann ich dazu beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich noch Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose. Bitte schön, Frau Dr. Stahl.

Frau Dr. Stahl (FGM, GPP): In Ergänzung zu den Ausführungen meiner Kollegen kann man zudem sagen, dass das Ansprechen des CFTR-Kanals selbst bei jüngeren Menschen in der Regel besser ist als bei den älteren. Daher kann man auch sagen, es gibt eine gewisse Altersabhängigkeit des Ansprechens. Es ist immer die Frage, welche Endpunkte in den Studien verwendet werden. Wenn ich bei einem Patienten ein FEV1 messe, der eine normale spirometrische Lungenfunktion hat, gibt es irgendwann einen Zieleffekt, wo ich dann keine Verbesserung um 30 Prozent mehr sehen kann, was aber vielleicht bei Jüngeren mit einer eingeschränkten Spirometrie möglich ist. Um Effekte noch messen zu können, ist immer die Wahl der Methoden das Entscheidende. Aber die Aktivierung des CFTR-Kanals funktioniert in der Regel sogar bei jüngeren Menschen mit Mukoviszidose besser als bei den älteren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stahl. – Frau Bickel, haben Sie dazu eine Frage, oder haben Sie sich jetzt in die Reihe gestellt?

Frau Bickel: Ich habe mich in die Reihe gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann mache ich jetzt weiter mit Frau Bend von der PatV, dann Herr Lenzen, und danach wäre Frau Bickel dran, weil ich glaube, die Meldung von Herrn Bönisch hat sich erledigt; der müsste sich dann irgendwie bemerkbar machen. – Bitte schön, Frau Bend, PatV.

Frau Dr. Bend: Ich habe eine Frage an die Kliniker: Mich würde interessieren, wie die Kliniker die Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten gerade über eine längere Zeit einschätzen würden. Es gibt da, soweit ich weiß, schon Erfahrungen aus den Härtefallprogrammen, aus den Studien, über diese längere Zeit, weil die Zulassungsstudie nur vier Wochen lang war. Dann würde mich noch interessieren, wie stark die Kanalfunktion durch

diese Dreifachkombination wiederhergestellt werden kann. Kann man das sagen? Gibt es die Möglichkeit eines Vergleichs, vielleicht mit Genträgern, in der Richtung, oder Patienten mit einer unklaren Diagnose im Graubereich? Das wären die zwei Themenbereiche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Professor Tümmler, bitte.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Ja, meine Damen und Herren, ich möchte mich nur zur Verbesserung der CFTR-Funktion äußern. Wir sehen mittlerweile, dass wir bei einer Minderheit der Patienten eine ähnliche CFTR-Funktion wie bei gesunden Genträgern erzielen können. Wir sehen eine sehr große Bandbreite, die in gewisser Weise gewebsabhängig ist, sodass wir individuelle Signaturen sehen, aber die Patienten sich in der Regel mindestens in dem Graubereich bewegen, in dem wir über die sogenannten von CFTR assoziierten Erkrankungen sprechen, oder aber im Normalbereich sind. Normalbereich dann aber auch klassischerweise in der sogenannten unteren Quartile, also nicht bei 50 Prozent, aber im Normbereich bezüglich der CFTR-Funktion – sowohl im Darm als auch in der Lunge als auch in der Schweißdrüse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tümmler. – Jetzt hat sich noch Herr Dr. Schwarz, Charité, gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Das, was Herr Tümmler gerade gesagt hat, kann ich nur bestätigen. Die meisten Daten gibt es zum Schweißtest. Da sieht man, dass der Großteil – fast alle, muss man sagen; die Frage ist, ob man Homozygote oder Heterozygote hat – in diesen Graubereich zwischen 30 und 60 mmol kommt und das, was man vorher vielleicht gar nicht so erwartet hatte, dass Patienten unter diesem Graubereich sind, also unter 30 mmol, sehen wir doch recht häufig. Das spiegelt, glaube ich, ganz gut wider, auch wenn es keine lineare Korrelation ist, wie gut die CFTR-Funktion wieder hergestellt wurde. Bei diesen an großen Zentren sehr selten angewendeten Methoden wie der Nasal-Potenzial-Messung oder der Gleichstrommessung aus den Darmproben sieht man das letztendlich noch genauer. Aber das kann man gut wiedergeben.

Das andere waren longitudinale Daten, nach denen Frau Bend gefragt hat. Da haben wir schon seit Jahren im Rahmen von Studien viel Erfahrung, wo Patienten schon über zwei Jahre mit Kafrio, mit der Dreifachtherapie und Kalydeco therapiert werden, dann aus dem Härtefallprogramm, das erwähnt wurde, und zusätzlich mit den Patienten, die originär die Zulassungsindikation seit dem 21. August haben. Da sieht man – auch über die lange Sicht, muss man sagen –, dass diese Daten nicht nur einen Kurzeiteffekt haben, sondern dass sich das eigentlich über die Zeit, in der wir die Patienten alle beobachten, sehr stark stabilisiert. Vor allem bei den schwerkranken Patienten gibt es Patienten, die wieder exazerbieren und bei denen wir denken, na ja, wir haben die jetzt von der Lungentransplantationsliste heruntergenommen, vielleicht muss man die wieder aktiv listen. Bis jetzt haben wir es bei keinem machen müssen. Von daher bestätigt sich weiterhin eigentlich in allen Domänen mehr oder weniger, dass diese Effekte, die von den Patienten auch berichtet werden, stabil bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen, Herr Dr. Schwarz. – Ich habe jetzt noch Herrn Dr. Sutharsan, danach hätte Herr Lenzen das Fragerecht, dann Frau Bickel. – Herr Dr. Sutharsan, bitte schön.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich wollte noch mal auf die Frage von Frau Bend mit dem patientenrelevanten Outcome-Parameter eingehen. Wir haben uns bei den Patienten, die im Härtefallprogramm eingeschlossen sind, einmal die CFQ-R-Punkte angeschaut. Diese haben wir über den Zeitverlauf von sechs bis neun Monaten verfolgt. Ich habe die Tabelle vor mir. Es sind insgesamt 24 Patienten. Die hatten eine Baseline von 46 Punkten CFQ-R. Wir haben aktuell bei allen, die zur Verlaufskontrolle gekommen sind, einen Mittelwert des CFQ-R von knapp 84, also eine Verbesserung um circa 40. Das ist deutlich besser als das, was in den Studien gezeigt wurde. Man muss aber sagen: Hier sind es Patienten, die alle einen FEV1-Wert kleiner 40 Prozent, immer noch häufig Infektexazerbationen hatten und eigentlich schon auf der Liste der Lungentransplantation standen. Es waren viele jüngere Patienten, die relativ gut profitiert haben. Draus erklärt sich, glaube ich, diese Verbesserung mit dem Lebensqualitätsfragebogen. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon sagten, ist der Schweißtest wirklich statistisch signifikant oder über dem hinaus deutlich abgefallen. Das ist auch ein Beleg dafür, dass es den Patienten wirklich gut geht. – Das kann ich hinzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, GKV-SV, dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Wie bewerten Sie den Stellenwert bei den homozygoten Patienten der beiden bisherigen Therapieoptionen? Ein Patient, der jetzt auf Lumacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor ... (akustisch unverständlich).

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Wer winkt, der schickt etwas? – Herr Schwarz hat geschickt.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Es war etwas abgehackt, aber ich denke, es ging um die Frage, wenn Patienten vorher eine andere Alternative bei dem homozygoten Mutationsstatus haben, ob die Orkambi oder Symkevi vorhalten und dieses dann der Benefit ist, richtig? – Ja, okay. – Also, da sieht man eine deutliche Besserung. Gerade bei den Patienten, bei denen es möglich war, waren sehr viele wirklich auf einer dieser Vortherapien. Man muss sagen, bei denen, die vorher homozygot sind, noch keine Vortherapie haben, dass da der Sprung meistens stärker ist. Man sieht eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, aber auch vor allem der Symptomatik. Unter Symkevi/Orkambi hatten die meisten Patienten immer noch Sputum, mussten jeden Tag wirklich viel Sputum produzieren. Das ist etwas, was wir bei fast allen Patienten unter Kaftrio oder Kalydeco sehen, dass sie nach drei, vier Tagen so gut wie gar kein Sputum mehr haben, die Nasennebenhöhlen irgendwie freier sind und sich Geschmacks- und Geruchssinn ändern. Das haben wir eigentlich nicht so stark oder gar nicht unter Symkevi oder Orkambi gesehen. Von daher sind da deutliche klinisch relevante Verbesserungen nach der vorher stattgefundenen Therapie mit Symkevi/Orkambi und dem Wechsel auf Kaftrio zu sehen. – Ich hoffe, Sie haben jetzt alles verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Ergänzend noch Herr Dr. Sutharsan. Dann würde ich Herrn Lenzen fragen, ob seine Frage beantwortet ist. – Herr Sutharsan, bitte.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich glaube, der Kollege Dr. Schwarz hat schon alles gesagt. Im Prinzip trifft das alles zu. Wenn man die Möglichkeit mit den drei Kombinationen hat, die einzelnen Ergebnisse aus den Studien und aus der klinischen Erfahrung kennt und wenn man dann vor den Patienten steht, welche Therapie ist für den am besten, muss man klar sagen: Es ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit Hauptmanifestation der Lunge. Wenn die Lunge dann die Mortalität bestimmt, möchte ich, dass der Progress der Erkrankung mit der bestmöglichen Therapie aufgehalten wird. Wenn es Ihr oder mein Kind wäre, will ich natürlich für mein Kind das Beste, damit es irgendwann ein normales Leben führen kann, ohne Hospitalisierung, ohne häufige Exazerbation, ohne die ständigen Infusionstherapien im Krankenhaus oder zu Hause. Anhand der Daten, die wir jetzt in der Studie haben und auch klinisch sehen und das nicht nur bei der Lunge, sondern auch den anderen Organen, muss man schauen – und auch, was Sie letztendlich über G-BA und IQWiG bewerten –: Was ist der erhebliche Nutzen für meine Patienten? Da sehe ich momentan, dass die Tripletherapie gerade für die Patienten, natürlich in Abwägung der Nebenwirkungen, die optimale Therapie ist. – Das kann ich dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich noch Frau Dr. Hammermann gemeldet, und dann würde ich wieder zurückspielen an Herrn Lenzen. – Frau Dr. Hammermann, bitte.

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Ich wollte noch einmal betonen, dass man gerade bei den jüngeren Patienten, die sozusagen ins Zulassungsalter hineinwachsen, doch eine deutliche Verbesserung spürt, wo man eigentlich sagt, die sind bis dahin – in Anführungszeichen – „klinisch relativ stabil“ in ihrem Verlauf gewesen, die aber doch einen deutlichen Zusatznutzen von der Therapieumstellung auf Kaftrio haben – mit Zuwachs der Lungenfunktion, aber auch einer Stabilisierung der Situation einer besseren Lebensqualität. Es ist eindeutig bemerkbar, dass die Umstellung in dieser Patientengruppe, gerade der jüngeren Patienten, wirklich einen sehr guten Effekt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hammermann. – Jetzt schaue ich zu Herrn Lenzen. Herr Lenzen, ist Ihre Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Lenzen: Das heißt, die bisherigen Optionen würden Sie im Prinzip gar nicht mehr weitergeben; habe ich das jetzt mal so ganz kurz zusammengefasst. Lumacaftor und Tezacaftor, Ivacaftor für die Homozygoten. Lumacaftor ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwarz nickt.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ja, genau, würde ich so bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hammermann nickt auch. Jawohl. – Frau Hammermann, wollen Sie ergänzen?

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Wir haben die Option im Augenblick erst ab zwölf Jahren. Dementsprechend könnten wir dann erst die Umstellung machen, aber es ist dann tatsächlich so, dass das die klinische Empfehlung da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Da sehe ich Einvernehmen. – Herr Lenzen, okay? – Okay. Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Herr Lenzen hat quasi schon gefragt, ob das der neue Therapiestandard ist; das habe ich jetzt so wahrgenommen. Sehen Sie in der Praxis Nebenwirkungen im Vergleich zur Tezacaftor/Ivacaftor- oder Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie oder durch die Tripletherapie? Dann noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist auch eine Zulassungserweiterung für Kinder unter zwölf Jahren und für welche Altersgruppen dann geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit den Nebenwirkungen an. Kliniker, kann man dazu etwas sagen? – Herr Privatdozent Dr. Schwarz, bitte schön, und dann Frau Dr. Hammermann.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ja, interessanterweise eher weniger Nebenwirkungen, was bei einem Medikament erstaunlich ist, das noch besser wirkt als die vorherige Generation. Die Wirkungen, die man am Anfang sieht, gerade die ersten Tage und dann die ersten Wochen, sind eher Nebenwirkungen, die durch eine extrem gute Wirkung erzielt werden, eben diese vermehrte Sputumproduktion, die eigentlich nach drei Stunden einsetzt, was die Patienten berichten: Es fängt an zu sprudeln, dann auch zum Teil Veränderungen im abdominalen Bereich, auch die Nasennebenhöhlen. Das sind alles Dinge, die eher mit der extrem guten Wirkung assoziiert sind. Dann gibt es wenige seltene Nebenwirkungen, die immer wieder beschrieben wurden, die aber nicht mehr, aus meiner Sicht sogar eher weniger sind als das, was man vorher unter Orkambi oder Symkevi gesehen hat. Von daher gibt es aus klinischer Sicht keine bessere Balance mit diesem Medikament im Vergleich zum alten. Wir haben mittlerweile an die 200 Patienten gesehen. Von daher ist das auch relativ breit; das wissen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schwarz. – Jetzt Frau Hammermann, dann Herr Sutharsan und dann Herr Bönisch zur Zulassungserweiterung. – Bitte schön, Frau Dr. Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Ich kann das nur bestätigen, was Herr Schwarz gesagt hat. Wir haben am Anfang diese durch die Wirkung bedingten Erscheinungen wie eine Bauchschmerzsymptomatik, wie dieses vermehrte Sekret, durchaus auch Kopfschmerzen, aber das ist wirklich eine Sache der Einstellungsphase und dann im Vergleich zu den anderen Kombinationen im Verlauf bislang eigentlich dauerhaft weniger Nebenwirkungen bei den Patienten, die wir haben. Im Gegensatz zu den anderen Kombinationen, wo durchaus auch mal die Therapie beendet werden musste, weil sie nicht verträglich war, haben wir hier noch nicht gesehen, dass das notwendig gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hammermann. – Herr Dr. Sutharsan.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich kann mich den Kollegen nur anschließen. Mir ist vor allem bei meinen Patienten aufgefallen, dass sie nach Einleitung relativ viel gehustet haben, was ein Beweis war, dass das gut mobilisiert hat und dass es nach und nach nachgelassen hat. Genauso wie wir in den Studien gesehen haben, dass gerade Patienten mit Symkevi über den Verlauf der Studie mehr Husten hatten als die Patienten, die die Triplekombination hatten. Wir hatten gerade in den Studien auch im normalen Real-World-Life, dass am Anfang in den ersten Tagen die Nebenwirkungen doch häufig aufgetreten sind, aber relativ rasch nachgelassen haben, wie Kopfschmerzen oder

Husten oder vermehrtes Sputum, und das im Vergleich zu den anderen Patienten, die eine Modulatorentherapie oder auch die anderen hatten. Ich glaube, man muss auf die Nebenwirkungen schauen, das ist ganz klar, aber es ist im Vergleich zu den vorherigen Modulatoren ähnlich sicher, und man kann das gut einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sutharsan. – Jetzt noch Herr Bönisch zum Themenkreis: Ist Zulassungserweiterung für die unter Zwölfjährigen geplant? – Bitte schön.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wie heute schon von den Klinikern angesprochen wurde, ist es so, dass es eine Erkrankung ist, die von Geburt an besteht und je früher man die CFTR-Funktion auf ein so normales Maß wie möglich bringen kann, umso besser ist es für die Patienten. Deshalb wollen wir auch jüngere Patienten mit dieser Therapie behandeln können, um schon im Kindesalter die CFTR-Funktion wieder dahinzubringen, um den Verlauf der Krankheit positiv zu beeinflussen, dass diese Symptome, die sich später manifestierten, gar nicht erst auftreten. Wir führen dazu auch Studien durch. Die Studie mit den sechs- bis elfjährigen Patienten ist bereits abgeschlossen; da wird es eine Zulassungserweiterung geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe jetzt das Datum nicht verstanden. Wann soll die Studie abgeschlossen sein?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Die Zulassungsstudie ist bereits abgeschlossen. Die Zulassungserweiterung ist natürlich noch nicht so weit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Okay, alles klar. Darum ging es nur. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Genau das wollte ich wissen, danke schön. Das hat sich jetzt erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. – Dann sehe ich keine weiteren Wortmeldungen mehr und würde den pharmazeutischen Unternehmer bitten, wenn er es möchte, aus seiner Sicht jetzt den Verlauf der letzten 70 Minuten noch einmal nachzuspielen, ohne das alles auswendig vortragen zu müssen. Wer macht die Zusammenfassung? Machen Sie das wieder, Frau Schmeding? – Okay, Frau Schmeding, Sie haben das Wort.

Frau Schmeding (Vertex): Ich versuche mich in einer Zusammenfassung. – Velen Dank, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich denke, wir haben heute viel diskutiert, viel gelernt. Zusammenfassend noch einmal zur zystischen Fibrose, einer seltenen lebensbedrohlichen Multiorganerkrankung, die viele verschiedene Organe betrifft: Wir haben gehört, zumeist ist die Lungenerkrankung betroffen. Acht von zehn Betroffenen sterben daran weiterhin recht früh. Doch jetzt ist es durch den Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren möglich, diese Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Diese Dreifachkombination mit dem neuen Wirkstoff baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und der Wirkstoffkombination auf. Wir haben gesehen, dass wir hier deutlich bessere Ergebnisse erzielen können; und das sowohl für die homozygoten Patienten gegenüber einem aktiven Komparator als auch für die heterozygoten Patienten, wo wir hier erstmals überhaupt eine kausal zugelassene Therapie haben. Wir haben es für beide Anwendungsgebiete gesehen, jeweils in randomisierten kontrollierten Studien über 24 Wochen. Wir haben gesehen, dass sich die Lungenfunktion in bisher nicht gesehener Weise erhöht hat, Exazerbationen und

Hospitalisierung deutlich reduziert und auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maß gesteigert werden konnte. Hier haben wir sehr lange diskutiert. Wir haben das beim Dossier entsprechend eingereicht und den erheblichen Zusatznutzen hergeleitet, quantifiziert über Hedge's g und haben im Rahmen der Stellungnahme die Responderanalysen aufgrund des Methodenpapiers nachgereicht, das während des Prozesses vom IQWiG veröffentlicht wurde. Das heißt, wir haben hier für die Lebensqualität eine validierte minimale important difference und dort erheblichen Zusatznutzen gezeigt als auch mit dem vierfach erhöhten Responderkriterium. Insofern: Erhebliches Ausmaß der Steigerung der Lebensqualität. Ebenfalls haben wir gehört, dass ein normales Leben für die Patienten mit CF durch die Gabe der Dreifachkombination insofern möglich erscheint. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten guten Stunde Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an die klinischen Experten. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Einen schönen Resttag für diejenigen, die nicht mehr an der weiteren Anhörung teilnehmen. Herzlichen Dank für das, was Sie gerade an Antworten gegeben haben. Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 16:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-257

Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Stand: Februar 2020