



IQWiG-Berichte – Nr. 1010

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-83  
Version: 1.0  
Stand: 27.11.2020

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.09.2020

## Interne Auftragsnummer

A20-83

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- T. O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

**Schlagwörter:** Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT03525444

**Keywords:** Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT03525444

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>19</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse .....	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	30
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>34</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	34
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	39
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>41</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>41</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	41
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	41
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	41
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>44</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	44
3.2.2 Verbrauch .....	44
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	45
3.2.6	Versorgungsanteile .....	45
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>46</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>46</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>47</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>54</b>
	<b>Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>57</b>
	<b>Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI .....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>61</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor .....	3
Tabelle 3: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor .....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	14
Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	17
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	21
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	23
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	24
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	31
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC .....	36
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC .....	39

Tabelle 19: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	40
Tabelle 20: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	41
Tabelle 21: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	46
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr .....	47
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	57
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	59
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	59
Tabelle 27: Ergebnisse für die Endpunkte FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	60

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion	

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

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

### **Studienpool und Studiendesign**

In die Nutzenbewertung wird die doppelblinde RCT VX17-445-102 eingeschlossen, in der Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wird.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von  $\geq 40\%$  und  $\leq 90\%$  des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC (N = 201) oder einem entsprechenden Placebo + BSC (N = 204) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre /  $\geq 18$  Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % /  $\geq 70\%$ ).

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war das FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie VX17-445-102 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Placebo weiterführen. Gemäß Studienprotokoll musste in der Studie VX17-445-102 die Begleitmedikation ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben.

Die verfügbaren Informationen zeigen, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten Antibiotika, inhalative Medikation sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Die vorliegenden Angaben deuten zwar darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen, aber es bleibt unklar, ob mehr Patientinnen und Patienten im Studienverlauf von 24 Wochen eine entsprechende Anpassung benötigt hätten. Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung

der Frequenz bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung, angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX17-445-102 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX17-445-102 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse wird bis auf den Endpunkt SUE für alle eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beim Endpunkt SUEs zusätzlich aufgrund des aus anderen Gründen bereits hohen Verzerrungspotenzials reduziert. Auf Basis der Studie VX17-445-102 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtmortalität*

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

##### *Pulmonale Exazerbationen*

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen*

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Symptomatik gemessen über den CFQ-R*

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) erhoben.

### Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.4.4), sodass das Merkmal für die Domäne Atmungssystem nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre sowie für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### Domäne gastrointestinale Symptome

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

#### *Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung*

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Für alle 3 Domänen liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen.

#### *Domänen Gefühlslage und Körperbild*

Für die Domänen Gefühlslage und Körperbild zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen Gefühlslage und Körperbild des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung*

Für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus

ergeben sich für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC. Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für pulmonale Exazerbationen vor. Bei mehreren Domänen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, wobei sich dieser zum Teil auf die Subgruppe der Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre beschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.



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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion	

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

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Stand zum 09.07.2020)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 09.07.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 08.09.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### Vom pU zusätzlich dargestellte Evidenz

Der pU stellt die Studie VX17-445-105 [2] als zusätzliche Evidenz unter „weitere Untersuchungen“ dar. Eine Informationsbeschaffung hat er hierzu nicht durchgeführt. Bei der Studie VX17-445-105 handelt es sich um eine 1-armige Extensionsstudie, in die sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation (aus der Studie VX17-445-103 [3]) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (aus der Studie VX17-445-102 [4]) im CFTR-Gen eingeschlossen werden konnten. Alle Patientinnen und Patienten in der Studie erhielten Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC. Da die Studie VX17-445-105 keinen Vergleich gegenüber zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, wird diese Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VX17-445-102	ja	ja	nein	nein <sup>c</sup>	ja [4-7]	ja [8]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.  
BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX17-445-102	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten $\geq 12$ Jahre mit zystischer Fibrose mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterozygoter F508del-Mutation und</li> <li>▪ MF-Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens und</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) von <math>\geq 40</math> % und <math>\leq 90</math> %</li> </ul>	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC (N = 201) Placebo + BSC (N = 204)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen <sup>b</sup> Nachbeobachtung: 4 Wochen ( $\pm 7$ Tage) <sup>c</sup>	115 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, Tschechien, USA 06/2018–04/2019	primär: FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei der Visite zu Woche 24 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie (VX17-445-105) teilzunehmen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>c. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation in die Extensionsstudie VX17-445-105 eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung nicht erforderlich.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; MF: Minimalfunktion; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
VX17-445-102	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor <sup>a</sup> + BSC <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> + BSC <sup>b</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ morgens: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 150 mg/100 mg/200 mg bzw. Placebo oral, Tablette, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit</li> <li>▪ abends: Ivacaftor 150 mg oral, Tablette, innerhalb von 30 Minuten nach Beginn einer fetthaltigen Mahlzeit</li> </ul>	
	<p><b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende</li> <li>▪ Prednison oder Prednisolon <math>\leq 10</math> mg dauerhaft oder <math>\leq 60</math> mg für 5 Tage</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) sowie sensitive OATP1B1 Substrate (z. B. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn bis Studienende</li> <li>▪ CFTR-Modulatoren ausgenommen der Studienmedikation innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn bis Studienende</li> <li>▪ solide Organ- oder hämatologische Transplantationen vor Studienbeginn</li> </ul>	
	<p>a. Dosisanpassungen waren nicht erlaubt; bei Unterbrechung der Studienmedikation &gt; 72 Stunden war das Fortsetzen der Studienmedikation nur mit Zustimmung des klinischen Monitors erlaubt</p> <p>b. In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Placebo Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrome P450; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; OATP: Organo-Anion-Transporter; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## Studiendesign

Bei der Studie VX17-445-102 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wird.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufweisen. Die Diagnose der zystischen Fibrose musste vom Prüfarzt bestätigt werden, es ist jedoch unklar, welche Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von  $\geq 40$  % und  $\leq 90$  % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind.

Insgesamt wurden in die Studie 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC (N = 201) oder Placebo + BSC (N = 204) zugeteilt

wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre /  $\geq$  18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % /  $\geq$  70 %).

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation [9] mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie (siehe dazu Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten).

Primärer Endpunkt der Studie war das FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen ( $\pm$  7 Tage) nach Behandlungsende erhoben.

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten, die die Visiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit an der 1-armigen Extensionsstudie VX17-445-105 teilzunehmen.

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

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Charakteristikum</b>		
<b>Kategorie</b>	<b>N<sup>a</sup> = 200</b>	<b>N<sup>a</sup> = 203</b>
<b>VX17-445-102</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	26 (10)	27 (11)
Altersgruppe, n (%)		
< 18 Jahre	56 (28)	60 (30)
$\geq$ 18 Jahre	144 (72)	143 (70)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	48 / 52
Abstammung <sup>b</sup> , n (%)		
weiß	186 (93,0)	184 (90,6)
schwarz/afroamerikanisch	4 (2,0)	2 (1,0)
asiatisch	0 (0)	1 (0,5)
andere	2 (1,0)	2 (1,0)
nicht erfasst	9 (4,5)	16 (7,9)
Region, n (%)		
Nordamerika	118 (59,0)	120 (59,1)
Europa oder Australien	82 (41,0)	83 (40,9)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC N <sup>a</sup> = 200	Placebo + BSC N <sup>a</sup> = 203
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert), n (%)		
< 40 %	18 (9,0)	16 (7,9)
≥ 40 % bis < 70 %	114 (57,0)	120 (59,1)
≥ 70 % bis ≤ 90 %	66 (33,0)	62 (30,5)
> 90 %	2 (1,0)	5 (2,5)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	21,5 (3,1)	21,3 (3,1)
BMI z-Score <sup>c</sup> , MW (SD)	-0,37 (0,8)	-0,40 (1,0)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD)	102,3 (11,9)	102,9 (9,8)
Behandlung vor dem Studieneinschluss <sup>d</sup> , n (%)		
inhalative Antibiotika	118 (59,0)	132 (65,0)
inhalative Bronchodilatoren	187 (93,5)	191 (94,1)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	147 (73,5)	127 (62,6)
inhalierte Kortikosteroide	120 (60,0)	119 (58,6)
Pseudomonas-aeruginosa-Infektion <sup>e</sup> , n (%)	150 (75,0)	142 (70,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	3 (1,5 <sup>f</sup> )	0 (0)
<p>a. Anzahl an Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A waren Mehrfachnennungen möglich.</p> <p>c. für Alter und Geschlecht adjustierter BMI; nur für Patientinnen und Patienten, die zum Screening &lt; 20 Jahre alt waren (Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC: n = 71 und Placebo + BSC: n = 74)</p> <p>d. Medikation, die bis zu 56 Tage vor dem Screening eingenommen wurde, wurde dokumentiert</p> <p>e. in den letzten 2 Jahren vor dem Screening</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend weiß und im Mittel etwa 26 Jahre alt. Der Anteil von Patientinnen und Patienten war ausgeglichen. In die Studie wurden mit ca. 41 % Patientinnen und Patienten aus Europa oder Australien eingeschlossen. Die Schweißchlorid-Konzentration lag im Mittel bei 102 mmol/l.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollten die Patientinnen und Patienten ein FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) von ≥ 40 % und ≤ 90 % zum Zeitpunkt des Screenings

haben. Abweichend davon wurden in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein FEV<sub>1</sub> von < 40 % oder > 90 % zu Studienbeginn aufwiesen. Dabei lagen die Anteile an Patientinnen und Patienten außerhalb des vorab definierten Bereichs im jeweiligen Studienarm allerdings nur bei ca. 10 %.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

In der Studie VX17-445-102 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bzw. Placebo weiterführen. Gemäß Studienprotokoll musste die Begleitmedikation ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben. Zudem war ein Einschlusskriterium der Studie, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Der pU bereitet in Modul 4 A die Vor- und Begleittherapie nicht aufgeschlüsselt nach Wirkstoffen auf, sondern nur nach Wirkstoffgruppen. Aus den Informationen geht allerdings hervor, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Studie sowohl vor 1. Gabe der Studienmedikation als auch während der Studie eine Begleitbehandlung zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben.

Tabelle 9 zeigt die Vor- und Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie VX17-445-102.



Tabelle 9: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienmedikation und Begleitbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup> n (%)	Begleitbehandlung <sup>b</sup> n (%)	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup> n (%)	Begleitbehandlung <sup>b</sup> n (%)
<b>VX17-445-102</b>	<b>N = 202</b>		<b>N = 201</b>	
<b>Medikamentöse Behandlung</b>				
Antibiotika	149 (73,8)	187 (92,6)	156 (77,6)	197 (98,0)
intravenöse Antibiotika	1 (0,5)	23 (11,4)	0 (0)	68 (33,8)
inhalative Medikation	199 (98,5)	199 (98,5)	196 (97,5)	197 (98,0) <sup>c</sup>
Mukolytika	187 (92,6)	187 (92,6)	183 (91,0)	184 (91,5) <sup>c</sup>
Bronchodilatoren	189 (93,6)	191 (94,6) <sup>c</sup>	189 (94,0)	191 (95,0) <sup>c</sup>
inhalative Kochsalzlösung <sup>d</sup>	147 (73,5) <sup>e</sup>	k. A.	127 (62,6) <sup>f</sup>	k. A.
<b>Nicht medikamentöse Behandlung</b>				
Physiotherapie	149 (73,8)	151 (74,8) <sup>c</sup>	148 (73,6)	150 (74,6) <sup>c</sup>
a. laufende Therapie zu Behandlungsbeginn b. Summe der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung zum Studienbeginn erhielten und die diese während der Studie neu begannen. Es ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen. c. eigene Berechnung d. Gemäß Studienprotokoll war die Inhalation von Kochsalzlösung grundsätzlich möglich e. Angabe zu Studienbeginn; beruht auf N = 200 Patientinnen und Patienten f. Angabe zu Studienbeginn; beruht auf N = 203 Patientinnen und Patienten BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten der Safety-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor				

Die verfügbaren Informationen zeigen, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten Antibiotika, inhalative Medikation sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Aus den Daten lässt sich nicht entnehmen, welche Wirkstoffe verabreicht wurden. Eine Angabe zur Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung im Studienverlauf, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose, liegt in Modul 4 A nicht vor. Die Anwendung von inhalativer Kochsalzlösung war jedoch grundsätzlich gemäß Studienprotokoll möglich. Die vorliegenden Angaben deuten zwar darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (siehe Tabelle 9), aber es bleibt unklar, ob mehr Patientinnen und Patienten im Studienverlauf von 24 Wochen eine entsprechende Anpassung benötigt hätten. Aus den Daten lässt sich außerdem nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung, angepasst wurde.

Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX17-445-102 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX17-445-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX17-445-102 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung war und die Studie ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen und australischen Zentren durchgeführt wurde. Daher sei die Übertragung der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet.

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

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - pulmonale Exazerbationen
  - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
  - Symptomatik gemessen anhand der Domänen zur Symptomatik des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>
VX17-445-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“  
 BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; PT: bevorzugter Begriff;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Folgende Endpunkte werden in Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels FEV<sub>1</sub>

Der Endpunkt FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub> verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.

Der pU betrachtet, wie schon in vorherigen Dossiers zur Bewertung von Ivacaftor den FEV<sub>1</sub> als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität [10-14]. Dabei wurde in den vom pU zitierten Quellen die Surrogatvalidität des FEV<sub>1</sub> nicht vorgebracht. In seinem aktuellen Dossier zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor benennt er keine neuen Aspekte. Für eine ausführliche Begründung, warum der Endpunkt FEV<sub>1</sub> nicht als valider Surrogatendpunkt für die Mortalität betrachtet werden kann, siehe beispielsweise die Dossierbewertung A19-70 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor, Abschnitt 2.7.5.3.2 [15].

- Body-Mass-Index (BMI)

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI

als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie VX17-445-102 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>
VX17-445-102	N	N	N	N	N	N	H <sup>b</sup>	N
<p>a. ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>b. Die Auswertungen zu SUEs beinhalten zwar nicht den PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; Es ist jedoch unklar, ob weitere Ereignisse enthalten sind, die potentiell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Der pU äußert sich in Modul 4 A hierzu nicht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über den CFQ-R), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) und Abbruch wegen UEs wird in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt SUEs wird abweichend von der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

## Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie VX17-445-102 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Studie VX17-445-102 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC		Placebo + BSC		IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>VX17-445-102</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	202	0 (0)	201	0 (0)	–
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs <sup>a</sup> (ergänzend dargestellt)	202	187 (92,6)	201	187 (93,0)	–
SUEs <sup>a</sup>	202	20 (9,9)	201	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,533 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>	202	2 (1,0)	201	0 (0)	4,98 [0,24; 102,99] <sup>c</sup> ; 0,212 <sup>b</sup>
a. ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ b. eigene Berechnung: p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [16]) c. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC		Placebo + BSC		IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC  Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) <sup>a</sup>	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) <sup>a</sup>	
<b>VX17-445-102</b>					
<b>Morbidity</b>					
pulmonale Exazerbationen	200	41 (0,40 <sup>c</sup> )	203	113 (1,07 <sup>c</sup> )	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,001
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	200	8 <sup>c</sup> (0,08 <sup>c</sup> )	203	28 <sup>c</sup> (0,26 <sup>c</sup> )	0,29 [0,14; 0,61]; k. A.
<p>a. Die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)</p> <p>b. Negativ-Binomialmodell</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor</p>					

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC			Placebo + BSC			IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>VX17-445-102</b>							
<b>Morbidity</b>							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) <sup>d</sup>							
Atmungssystem	200	68,28 (16,91)	16,99 (18,39)	203	69,98 (17,76)	-2,46 (16,40)	20,23 [17,50; 22,96]; < 0,001 Hedges' g: 1,45 [1,23; 1,67]
gastrointestinale Symptome	200	83,06 (18,10)	0,73 (16,99)	203	83,36 (16,89)	-0,06 (15,89)	2,51 [-0,10; 5,13]; 0,059
Gewichts- probleme <sup>e</sup>	185	74,41 (30,99)	14,94 (28,95)	179	74,12 (31,71)	0,75 (30,26)	13,11 [8,35; 17,88]; < 0,001 Hedges' g: 0,56 [0,35; 0,77]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) <sup>d</sup>							
körperliches Wohlbefinden	200	76,54 (21,67)	8,85 (17,83)	203	76,44 (21,57)	-4,27 (15,47)	12,45 [9,92; 14,99]; < 0,001 Hedges' g: 0,96 [0,75; 1,17]
Gefühlslage	200	82,05 (15,99)	2,60 (12,63)	203	80,20 (16,71)	-1,20 (12,58)	3,37 [1,50; 5,25]; < 0,001 Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,55]
Vitalität <sup>e</sup>	185	62,79 (17,07)	6,66 (17,66)	179	63,78 (18,26)	-5,07 (15,38)	13,12 [10,45; 15,79]; < 0,001 Hedges' g: 1,00 [0,78; 1,22]
soziale Einschränkungen	200	70,55 (17,01)	5,95 (14,83)	203	68,84 (17,88)	-1,44 (11,85)	5,86 [3,71; 8,02]; < 0,001 Hedges' g: 0,53 [0,33; 0,73]
Rollenfunktion <sup>e</sup>	185	81,67 (17,48)	4,55 (15,40)	179	83,30 (15,23)	-2,45 (14,02)	6,84 [4,58; 9,10]; < 0,001 Hedges' g: 0,62 [0,41; 0,83]



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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC			Placebo + BSC			IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
Körperbild	200	78,78 (22,14)	4,43 (17,44)	203	77,18 (23,46)	0,38 (16,60)	3,84 [1,18; 6,49]; 0,005 Hedges' g: 0,28 [0,09; 0,48]
Essstörungen	200	90,00 (17,93)	2,19 (16,21)	203	89,11 (17,55)	-2,03 (14,92)	4,88 [2,62; 7,15]; < 0,001 Hedges' g: 0,42 [0,22; 0,62]
Therapiebelastung	200	59,17 (19,23)	5,67 (16,21)	203	61,41 (20,15)	-1,37 (13,40)	6,83 [4,50; 9,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,37; 0,77]
subjektive Gesundheits- einschätzung <sup>e</sup>	185	63,48 (20,49)	12,44 (18,17)	179	64,25 (20,13)	-4,53 (16,13)	17,05 [14,07; 20,02]; < 0,001 Hedges' g: 1,17 [0,95; 1,39]

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte im Studienverlauf und bei Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt

c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt als feste Effekte; adjustiert nach Alter, Geschlecht und FEV<sub>1</sub>; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.

d. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC.

e. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen

BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund der Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beim Endpunkt SUEs zusätzlich aufgrund des aus anderen Gründen bereits hohen Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Morbidität**

### ***Pulmonale Exazerbationen***

#### *Operationalisierung*

In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

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

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen

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

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse und

die Ereignisrate (Anzahl der Ereignisse / Patientenjahre) herangezogen, um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen. Die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bildet dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

### *Ergebnisse*

#### *Pulmonale Exazerbationen*

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Auswertung von Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie Ereigniszeitanalysen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen*

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Auswertung von Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie Ereigniszeitanalysen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Symptomatik gemessen über den CFQ-R***

#### *Operationalisierung*

Zur Beurteilung der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und  $\geq 14$  Jahre) und eine Eltern- / Betreuerversion.

Das Instrument besteht bei Jugendlichen und Erwachsenen ( $\geq 14$  Jahre) aus 3 Domänen zur Symptomatik, bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre ist dabei die Domäne Gewichtsprobleme nicht Bestandteil des Fragebogens. Zudem enthält der CFQ-R für Jugendliche und Erwachsene 9 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Kindern ab 12 bis 13 Jahre sind dabei die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung nicht enthalten.

In der vorliegenden Dossierbewertung werden für alle Domänen des CFQ-R die auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) basierenden Analysen betrachtet. Diese Analysen ermöglichen eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung von

Verbesserung als auch Verschlechterung der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei potenziell progredientem Verlauf der Erkrankung. Eine Responderanalyse liegt hingegen nur für 1 der 12 Domänen des CFQ-R vor.

### *Ergebnisse*

#### Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.4.4), sodass das Merkmal für die Domäne Atmungssystem nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben der Mittelwertdifferenz auch auf Basis der Responderanalyse einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### Domäne gastrointestinale Symptome

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu

BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation für die Domäne Gewichtsprobleme zwar betrachtet, jedoch auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

#### ***Ergebnisse***

##### *Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung*

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Für alle 3 Domänen liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation für die Domäne soziale Einschränkungen nicht betrachtet. Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung betrachtet der pU zwar jeweils die Effektmodifikation, jedoch leitet er auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

##### *Domänen Gefühlslage und Körperbild*

Für die Domänen Gefühlslage und Körperbild zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen Gefühlslage und Körperbild des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung*

Für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergeben sich für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden Subgruppen herangezogen:

- Alter ( $< 18$  Jahre /  $\geq 18$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

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

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

Tabelle 16 stellt die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC dar.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC			Placebo + BSC			IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
<b>VX17-445-102</b>							
<b>Morbidity</b>							
Symptomatik (CFQ-R, Domäne zur Symptomatik, Jugendliche oder Erwachsene) <sup>d</sup>							
Atmungssystem							
Alter							
< 18 Jahre	56	74,11 (17,47)	15,69 (16,34)	60	78,94 (15,24)	-0,83 (14,79)	15,63 [10,75; 20,51]; < 0,001 Hedges' g: 1,12 [0,73; 1,51]
≥ 18 Jahre	144	66,01 (16,19)	17,47 (19,14)	143	66,22 (17,44)	-3,15 (17,04)	22,08 [18,80; 25,37]; < 0,001 Hedges' g: 1,54 [1,28; 1,81]
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,031
Gewichtsprobleme <sup>e</sup>							
Alter							
< 18 Jahre	41	79,67 (27,77)	6,67 (22,90)	36	70,37 (30,63)	9,26 (30,46)	-0,12 [-9,49; 9,25]; 0,980
≥ 18 Jahre	144	72,92 (31,77)	17,25 (30,09)	143	75,06 (32,01)	-1,41 (29,94)	16,81 [11,33; 22,29]; < 0,001 Hedges' g: 0,71 [0,47; 0,94]
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,004
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogene Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) <sup>d</sup>							
körperliches Wohlbefinden							
Alter							
< 18 Jahre	56	81,32 (21,80)	6,24 (12,47)	60	83,91 (16,22)	1,18 (11,72)	4,01 [0,48; 7,54]; 0,026 Hedges' g: 0,40 [0,03; 0,77]
≥ 18 Jahre	144	74,68 (21,41)	9,85 (19,45)	143	73,31 (22,79)	-6,56 (16,30)	15,89 [12,71; 19,07]; < 0,001 Hedges' g: 1,15 [0,90; 1,40]
Gesamt	Interaktion:						p-Wert < 0,001

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC			Placebo + BSC			IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende <sup>b</sup> MW (SD)	
soziale Einschränkungen							
Alter							
< 18 Jahre	56	75,08 (14,20)	2,11 (12,27)	60	71,59 (19,66)	2,48 (13,26)	0,00 [-4,07; 4,07]; > 0,999
≥ 18 Jahre	144	68,79 (17,71)	7,42 (15,49)	143	67,69 (17,02)	-3,08 (10,84)	8,24 [5,74; 10,74]; < 0,001 Hedges' g: 0,76 [0,52; 1,00]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert < 0,001
Therapiebelastung							
Alter							
< 18 Jahre	56	66,47 (16,61)	1,21 (15,96)	60	72,78 (19,67)	-1,11 (16,07)	2,75 [-1,89; 7,39]; 0,242
≥ 18 Jahre	144	56,33 (19,47)	7,38 (16,04)	143	56,64 (18,43)	-1,48 (12,17)	8,50 [5,82; 11,17]; < 0,001 Hedges' g: 0,73 [0,49; 0,97]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,042
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte im Studienverlauf und bei Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt							
c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt als feste Effekte; adjustiert nach Alter, Geschlecht und FEV <sub>1</sub> ; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.							
d. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC.							
e. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen							
BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor							

## Morbidity

### Symptomatik gemessen über den CFQ-R

#### Domäne Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für beide Subgruppen zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber



Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Dies und auch das Ausmaß stimmen für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein. Daher wird für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R das Merkmal Alter nicht weiter betrachtet.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### *Domäne Gewichtsprobleme*

Für die Domäne Gewichtsprobleme liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Dagegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber BSC ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation für die Domäne Gewichtsprobleme zwar betrachtet, jedoch auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den CFQ-R**

#### *Domäne körperliches Wohlbefinden*

Für die Domäne körperliches Wohlbefinden liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für beide Subgruppen zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei für die Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne körperliches Wohlbefinden des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Dagegen liegt das 95 %-KI der SMD für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation für die Domäne körperliches Wohlbefinden zwar betrachtet, jedoch auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Domänen soziale Einschränkungen und Therapiebelastung***

Für die Domänen soziale Einschränkungen und Therapiebelastung liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domänen soziale Einschränkungen und Therapiebelastung des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Dagegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC und Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten damit jeweils nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation für die Domäne soziale Einschränkungen nicht betrachtet. Für die Domäne Therapiebelastung betrachtet der pU zwar die Effektmodifikation, jedoch leitet er auf Basis aller nicht respiratorischen Domänen insgesamt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

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

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

**Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Auf Basis der Definition für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen (siehe Abschnitt 2.4.3) werden nicht per se schwere oder schwerwiegende Ereignisse erfasst. Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, die das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen abbilden, machen insgesamt nicht den überwiegenden Anteil der Ereignisse von pulmonalen Exazerbationen aus. Aus diesem Grund wird der Endpunkt pulmonale Exazerbationen in der vorliegenden Bewertung der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Der pU gibt nicht an, ob es sich bei den Angaben zu den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R um schwere oder schwerwiegende Ereignisse handelt. In der vorliegenden Bewertung werden diese Domänen des CFQ-R der Endpunktkategorie nicht schwerwiegend / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Die Zuordnung ist für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ohne Konsequenz, da sich aus diesen Domänen aus anderen Gründen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
pulmonale Exazerbationen	Rate: 0,40 vs. 1,07 Rate Ratio: 0,37 [0,25; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Rate: 0,08 vs. 0,26 Rate Ratio: 0,29 [0,14; 0,61]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % <sup>c</sup> Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)</b>		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 16,99 vs. –2,46 MD: 20,23 [17,50; 22,96]; p < 0,001 Hedges' g: 1,45 [1,23; 1,67] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: 0,73 vs. –0,06 MD: 2,51 [–0,10; 5,13]; p = 0,059	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme Alter		
< 18 Jahre	mittlere Veränderung: 6,67 vs. 9,26 MD: –0,12 [–9,49; 9,25]; p = 0,980	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Veränderung: 17,25 vs. –1,41 MD: 16,81 [11,33; 22,29]; p < 0,001 Hedges' g: 0,71 [0,47; 0,94] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Domäne</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC</b> <b>Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung</b> <b>bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
körperliches Wohlbefinden		
Alter		
< 18 Jahre	mittlere Veränderung: 6,24 vs. 1,18 MD: 4,01 [0,48; 7,54]; p = 0,026 Hedges' g: 0,40 [0,03; 0,77] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Veränderung: 9,85 vs. -6,56 MD: 15,89 [12,71; 19,07]; p < 0,001 Hedges' g: 1,15 [0,90; 1,40] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gefühlslage	mittlere Veränderung: 2,60 vs. -1,20 MD: 3,37 [1,50; 5,25]; p < 0,001 Hedges' g: 0,35 [0,16; 0,55] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	mittlere Veränderung: 6,66 vs. -5,07 MD: 13,12 [10,45; 15,79]; p < 0,001 Hedges' g: 1,00 [0,78; 1,22] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
soziale Einschränkungen		
Alter		
< 18 Jahre	mittlere Veränderung: 2,11 vs. 2,48 MD: 0,00 [-4,07; 4,07]; p > 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Veränderung: 7,42 vs. -3,08 MD: 8,24 [5,74; 10,74]; p < 0,001 Hedges' g: 0,76 [0,52; 1,00] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: 4,55 vs. -2,45 MD: 6,84 [4,58; 9,10]; p < 0,001 Hedges' g: 0,62 [0,41; 0,83] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Domäne</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC</b> <b>Ereignisrate bzw. mittlere Veränderung</b> <b>bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Körperbild	mittlere Veränderung: 4,43 vs. 0,38 MD: 3,84 [1,18; 6,49]; p = 0,005 Hedges' g: 0,28 [0,09; 0,48] <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: 2,19 vs. -2,03 MD: 4,88 [2,62; 7,15]; p < 0,001 Hedges' g: 0,42 [0,22; 0,62] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Therapiebelastung Alter < 18 Jahre	mittlere Veränderung: 1,21 vs. -1,11 MD: 2,75 [-1,89; 7,39]; p = 0,242	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Veränderung: 7,38 vs. -1,48 MD: 8,50 [5,82; 11,17]; p < 0,001 Hedges' g: 0,73 [0,49; 0,97] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
subjektive Gesundheits- einschätzung	mittlere Veränderung: 12,44 vs. -4,53 MD: 17,05 [14,07; 20,02]; p < 0,001 Hedges' g: 1,17 [0,95; 1,39] <sup>d</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	9,9 % vs. 8,0 % RR: 1,24 [0,66; 2,33]; p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,0 % vs. 0 % RR: 4,98 [0,24; 102,99]; p = 0,212	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bei 7 (3,5 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 (13,3 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm</p> <p>d. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Domänen Atmungssystem: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> <li>▫ Gewichtsprobleme<sup>a</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter <math>\geq</math> 18 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen, Therapiebelastung <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul> </li> <li>▪ Domänen Vitalität<sup>a</sup>, Rollenfunktion<sup>a</sup>, Essstörungen, subjektive Gesundheitseinschätzung<sup>a</sup>: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar</li> </ul>	–
a. Domäne wurde nur für Jugendliche oder Erwachsene erhoben, da für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen	
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised	

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC. Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für pulmonale Exazerbationen vor. Bei mehreren Domänen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, wobei sich dieser zum Teil auf die Subgruppe der Patientinnen und Patienten  $\geq$  18 Jahre beschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

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

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



### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im neu zugelassen Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivacaftor [9]. Demnach wird Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsstörung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, welche die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark mindert. Er leitet daraus einen hohen medizinischen Bedarf ab, den Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor adressiere.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 20):

Tabelle 20: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten im Register ab 12 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2018, davon	4600
	mit einer Genotypisierung, davon	4573
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation und mit laut pU 1 von 220 MF-Mutationen, die im Protokoll der Zulassungsstudie VX17-445-102 genannt wurden, davon	1027
2	Hochrechnung von 220 MF-Mutationen (Annahme des pU: ca. 90 %) auf alle MF-Mutationen (100 %)	1141
3	gesetzlich krankenversichert (GKV-Anteil: 87,86 %)	1002

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer

**1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und einer heterozygoten F508del-Mutation und 1 von 220 MF-Mutationen, die  $\geq 12$  Jahre alt sind**

Der pU zitiert einen Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [18] zu einer Registeranfrage. Dort wird laut pU angegeben, dass im Jahr 2018 4600 lebende Patientinnen und Patienten im Register mit Verlaufsdaten identifiziert wurden, die  $\geq 12$  Jahre alt sind. Davon sind laut pU 4573 genotypisiert. Wiederum davon haben 1027 eine heterozygote F508del-Mutation und 1 von 220 MF-Mutationen, die laut pU im Protokoll der Studie VX17-445-102 explizit genannt wurden.

**2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und einer heterozygoten F508del-Mutation sowie einer MF-Mutation, die  $\geq 12$  Jahre alt sind**

Es existieren noch weitere MF-Mutationen, die über die im Studienprotokoll explizit genannten MF-Mutationen hinausgehen. Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer solchen Mutation abzuschätzen, zieht der pU Angaben aus internationalen Registern heran. Auf dieser Grundlage beziffert der pU den Anteil der gemäß Studienprotokoll erfassten Mutationen an allen bekannten für die USA mit 93,2 %, UK mit 97,5 %, Irland mit 97,6 % und Italien mit 91,5 %. Der pU nimmt für die weitere Berechnung 90 % an, dass in der Patientengruppe ein Anteil von 90 % an allen bekannten Mutationen berücksichtigt sind. Auf Basis dieser Annahme berechnet er so 1141 Patientinnen und Patienten.

**3) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Basierend auf der Annahme, dass unter diesen Patientinnen und Patienten ein Anteil von 87,86 % [19,20] gesetzlich versichert ist, geht der pU von 1002 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine MF-Mutation aufweisen sowie  $\geq 12$  Jahre alt sind.

**Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 1002 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU gibt an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heranzuziehen [18]. Das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers umfasst jedoch für das Berichtsjahr 2018 die 6340 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [21]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Auf diese Grundgesamtheit hat der pU für ein früheres Verfahren nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum

31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n = 8042) abgehoben [22]. Zwar liegt im Berichtsband 2018 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [23] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Zu Schritt 2 ist zudem darauf hinzuweisen, dass für die Anteile in den 4 verschiedenen Ländern keine Quellenangabe vorliegt. Entsprechend den Angaben des pU handelt es sich beim angenommenen Anteilswert von 90 % um eine konservative Schätzung, die ggf. zu einer geringfügigen Überschätzung der Größe der Zielpopulation führt. Jedoch weist der pU selbst darauf hin, dass „sich die Anzahl der MF-Mutationen fließend mit dem Stand der Forschung weiterentwickelt“. Es kann daher gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden, dass die in Schritt 1 berücksichtigten Patientinnen und Patienten weniger als 90 % aller Patientinnen und Patienten mit einer heterozygoten F508del-Mutation und mit einer MF-Mutation darstellen.

Insgesamt stellt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dennoch eine Unterschätzung dar.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [21] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für das Jahr 2019 geht der pU im Vergleich zum Vorjahr von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,9 % aus. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2018 im Deutschen Mukoviszidose-Register [21,24] ermittelt hat.

Für die Jahre 2020 bis 2024 geht der pU dagegen von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Deutschen Mukoviszidose-Register [21] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Ivacaftor wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet [9]. Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich auch BSC. Dadurch fallen hierbei ebenfalls Kosten für BSC an. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [9].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [9].

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2020 und für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2020, der erstmaligen Listung, wieder: Der pU veranschlagt zudem einen Mehrwertsteuersatz von 19 %. Er argumentiert, dass der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 zeitlich begrenzt gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [25]) zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses nicht mehr relevant sein wird.

Für Ivacaftor legt der pU Packungen zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Es ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU veranschlagt für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (Leberfunktionstests und ophthalmologische Untersuchungen), die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [9].

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor betragen 259 172,66 € bis 259 200,36 € pro Patientin bzw. Patient. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen und sind unter Berücksichtigung des von ihm veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 % in der Größenordnung plausibel, wobei zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC entstehen.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht den Angaben des pU.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation ergeben [9], sowie zu Therapieabbrüchen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg / Tezacaftor 50 mg / Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

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

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

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	1002	Die vom pU errechnete Anzahl von 1002 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	Kommentar
zu bewertendes Arzneimittel						
Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	259 172,16	0,50–28,20	0	<b>259 172,66– 259 200,36</b>	Die vom pU für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angegebenen Jahrestherapiekosten sind unter Berücksichtigung des von ihm veranschlagten Mehrwertsteuersatz von 19 % in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt und Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen veranschlagt, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [9]. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
BSC		keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	<b>keine Angabe</b>	
zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell	<b>patientenindividuell</b>	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) gelten für beide Anwendungsgebiete A und B.*

*Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco®.*

##### 4.1 Anwendungsgebiete

*Kalydeco®-Tabletten werden angewendet:*

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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



Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

**Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen**

	<b>Morgens</b>	<b>Abends</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, sollen nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

<b>Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren</b>	<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>	<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, $\geq 25$ kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation)

*Eingeschränkte Leberfunktion*

*Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.*

*Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.*

*Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.*

*Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.*

**Tabelle 3: Empfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion**

	<b>Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einzunehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden. Keine Morgendosis von Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg Keine Abenddosis

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Ivacaftor-Monotherapie bei Kindern unter 6 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

*Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben.*

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

#### Art der Anwendung

*Zum Einnehmen.*

*Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.*

*Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.*

*Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Vertex Pharmaceuticals. A study evaluating the long-term safety and efficacy of VX-445 combination therapy: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.08.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525574>.
3. Vertex Pharmaceuticals. A study of VX-445 combination therapy in CF subjects homozygous for F508del (F/F): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.01.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525548>.
4. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2018-000183-28](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28).
6. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3 study of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525444>.
7. Vertex Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study evaluating the efficacy and safety of VX-445 combination therapy in subjects with cystic fibrosis who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (F/MF): clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.08.2020 [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000183-28/results>.
8. 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.
9. Vertex. Kalydeco 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 30.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431/#dossier>.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#dossier>.
12. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/482/#dossier>.
13. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/483/>.
14. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-70 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 844). URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-70\\_Ivacaftor\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-70_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf).
18. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF20Bund [online]. 03.2020. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/GKV/KF20Bund\\_Maerz\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF20Bund_Maerz_2020.pdf).
20. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

21. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019. URL:  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL:  
[https://www.iqwig.de/download/G15-14\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
23. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose? [online]. [Zugriff: 21.09.2020]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
24. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016 [online]. URL:  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2016.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf).
25. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.



## Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC N = 202	Placebo + BSC N = 201
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>VX17-445-102</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	187 (92,6)	187 (93,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	104 (51,5)	98 (48,8)
Infektion der oberen Atemwege	24 (11,9)	22 (10,9)
Nasopharyngitis	22 (10,9)	26 (12,9)
Rhinitis	15 (7,4)	11 (5,5)
Grippe	14 (6,9)	3 (1,5)
Sinusitis	11 (5,4)	8 (4,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	100 (49,5)	129 (64,2)
Sputum vermehrt	40 (19,8)	39 (19,4)
Husten	34 (16,8)	77 (38,3)
Schmerzen im Oropharynx	20 (9,9)	25 (12,4)
Nasenverstopfung	19 (9,4)	15 (7,5)
Rhinorrhoe	17 (8,4)	6 (3,0)
Husten mit Auswurf	12 (5,9)	16 (8,0)
Haemoptoe	11 (5,4)	28 (13,9)
Dyspnoe	5 (2,5)	13 (6,5)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC N = 202	Placebo + BSC N = 201
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	78 (38,6)	58 (28,9)
Diarrhoe	26 (12,9)	14 (7,0)
Abdominalschmerz	20 (9,9)	12 (6,0)
Uebelkeit	16 (7,9)	14 (7,0)
Erbrechen	12 (6,0)	10 (5,0)
Obstipation	6 (3,0)	12 (6,0)
Untersuchungen	66 (32,7)	71 (35,3)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (9,9)	7 (3,5)
Aspartataminotransferase erhöht	19 (9,4)	4 (2,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	19 (9,4)	9 (4,5)
Bilirubin im Blut erhöht	10 (5,0)	2 (1,0)
Test auf Bakterien positiv	5 (2,5)	10 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (24,8)	40 (19,9)
Kopfschmerzen	35 (17,3)	30 (14,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (22,8)	29 (14,4)
Ausschlag	18 (8,9)	9 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (16,3)	55 (27,4)
Fieber	17 (8,4)	19 (9,4)
Ermüderung	9 (4,5)	20 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (13,4)	30 (14,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (9,9)	8 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (8,9)	15 (7,5)
Psychiatrische Erkrankungen	13 (6,4)	11 (5,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	12 (5,9)	2 (1,0)
Augenerkrankungen	8 (4,0)	10 (5,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (2,5)	10 (5,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC N = 202	Placebo + BSC N = 201
<b>VX17-445-102</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	20 (9,9)	16 (8,0)
	keine Ereignisse <sup>b</sup>	
<p>a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung (Darstellung aller Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind).</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; TEZA: Tezacaftor; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC N = 202	Placebo + BSC N = 201
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>VX17-445-102</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	2 (1,0)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Portale Hypertonie	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,5)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
<p>a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI

Tabelle 27: Ergebnisse für die Endpunkte FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC			Placebo + BSC			IVA + IVA/TEZA/ELEXA + BSC vs. Placebo + BSC  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW <sup>b</sup> (SD)	
<b>VX17-445-102</b>							
<b>Morbidität</b>							
FEV <sub>1</sub> <sup>d</sup> (absolute Veränderung)	200	61,65 (15,01)	13,98 (11,29)	203	61,25 (15,51)	-1,01 (7,17)	14,25 [12,73; 15,77]; < 0,001
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	200	21,49 (3,07)	1,12 (1,05)	203	21,31 (3,14)	0,09 (0,86)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,001
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung <sup>e</sup> )	71	-0,37 (0,79)	0,36 (0,43)	74	-0,40 (0,98)	0,04 (0,37)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,001
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte die Werte im Studienverlauf und bei Studienende können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt</p> <p>c. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung × Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patientin oder Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und jeweiligem CFQ-R Domänen-Score; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>d. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor</p>							

## Anhang C – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, T. O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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